



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I845093 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：111150379 (22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) C07D207/26 (2006.01)
C07D403/12 (2006.01) A61K31/427 (2006.01)
A61K31/4015 (2006.01) A61K31/4045 (2006.01)
A61K31/4155 (2006.01) A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2020/09/03 美國 63/073,982
2021/01/29 美國 63/143,435
2021/04/02 美國 63/170,158
2021/05/28 美國 63/194,241

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：歐文 戴維德 OWEN, DAFYDD RHYS (US)；彼德森 馬丁 PETTERSSON,
MARTIN YOUNGJIN (SE)；瑞斯 馬修 REESE, MATTHEW R. (US)；沙蒙斯
馬修 SAMMONS, MATTHEW FORREST (US)；塔爾特 傑明森 TUTTLE,
JAMISON BRYCE (US)；佛赫斯特 派崔克 VERHOEST, PATRICK ROBERT
(US)；韋柳青 WEI, LIUQING (CN)；楊 曉菁 YANG, XIAOJING (US)；楊 慶
怡 YANG, QINGYI (US)

(74)代理人：林志剛

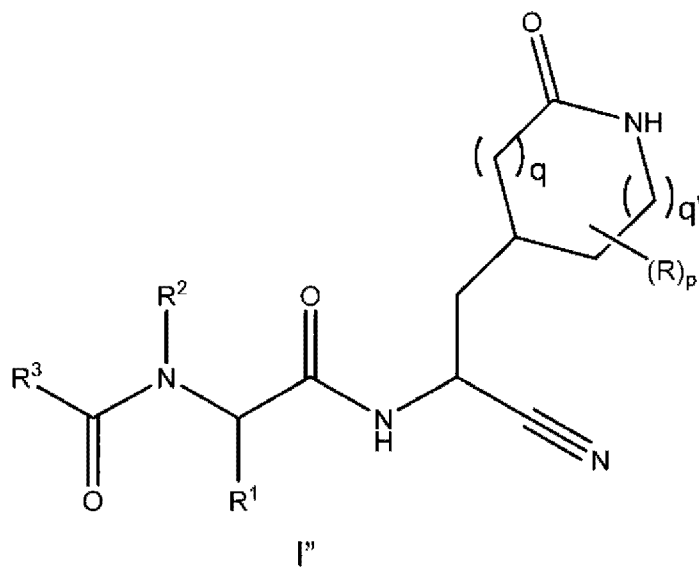
(56)參考文獻：
TW 202137991A TW 202202148A
TW 202204318A WO 2005/113580A1
期刊 Zhai Yangyang Cyanohydrin as an anchoring group fpr potent and
selective inhibitors of enterovirus 713C protease Journal of
Medicinal Chemistry 58 ACS 2015 9414-9420

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：15 共 457 頁

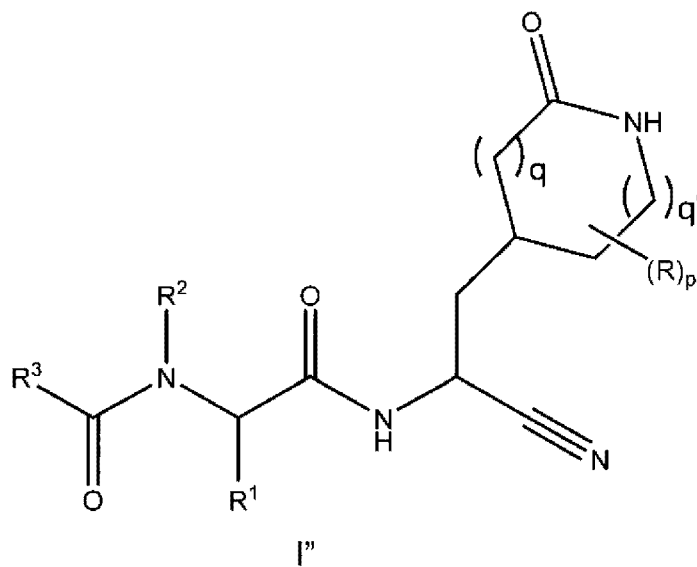
(54)名稱
含脛之抗病毒化合物類

(57)摘要
本發明關於式 I” 化合物類



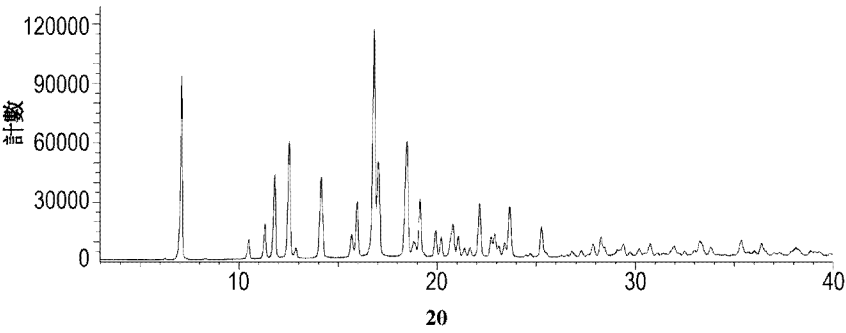
其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 q 和 q' 係如本文所定義，且關於包含該化合物類之醫藥組成物類、藉由投予治療有效量的該化合物類來治療患者的冠狀病毒感染(諸如 COVID-19)之方法、及以該化合物類抑制或預防冠狀病毒(諸如 SARS-CoV-2)複製之方法。

The invention relates to compounds of Formula I''



wherein R , R^1 , R^2 , R^3 , p , q and q' are as defined herein, pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods of treating coronavirus infection such as COVID-19 in a patient by administering therapeutically effective amounts of the compounds, and methods of inhibiting or preventing replication of coronaviruses such as SARS-CoV-2 with the compounds.

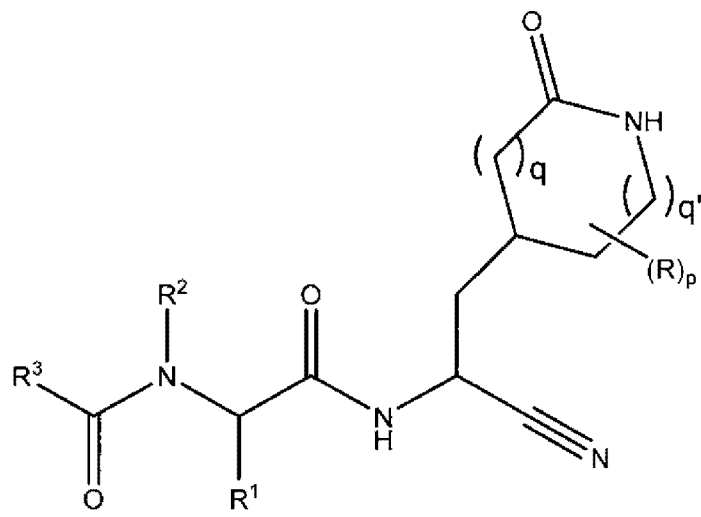
指定代表圖：



【圖 1】

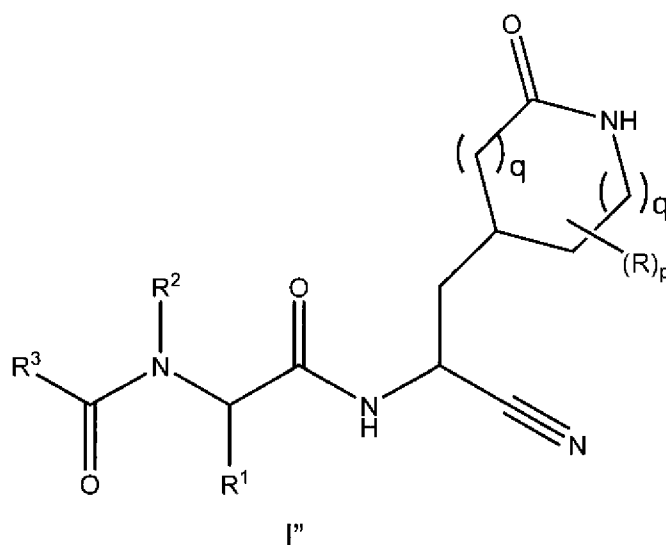
特徵化學式：

式 I''



【 英文 】

The invention relates to compounds of Formula I''

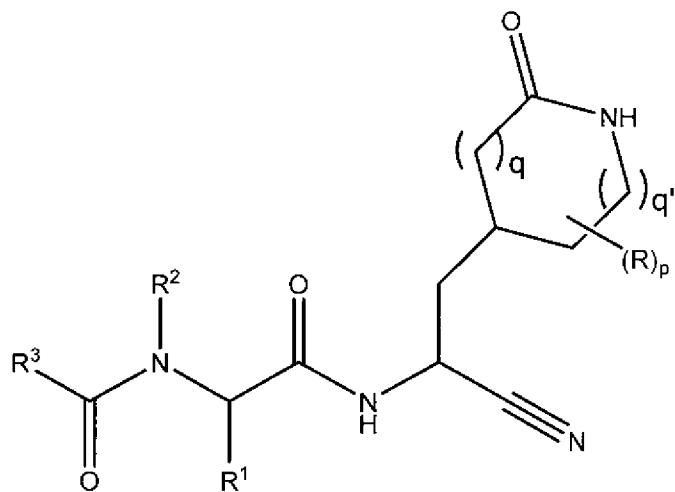


wherein R, R¹, R², R³, p, q and q' are as defined herein, pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods of treating coronavirus infection such as COVID-19 in a patient by administering therapeutically effective amounts of the compounds, and methods of inhibiting or preventing replication of coronaviruses such as SARS-CoV-2 with the compounds.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式 I''



【發明說明書】

【中文發明名稱】

含腈之抗病毒化合物類

【英文發明名稱】

NITRILE-CONTAINING ANTIVIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明關於抑制病毒複製活性之化合物類及方法，該方法包含令 SARS-CoV-2 相關性 3C 樣(「3CL」)蛋白酶與治療有效量的 SARS-CoV-2 相關性 3C 樣蛋白酶抑制劑接觸。本發明亦關於治療患者的冠狀病毒疾病 2019 (「COVID-19」)之方法，其係藉由對有其需要的患者投予治療有效量的 SARS-CoV-2 相關性 3C 樣蛋白酶抑制劑。本發明進一步關於治療患者的 COVID-19 之方法，該方法包含對有其需要的患者投予醫藥組成物，其包含治療有效量的 SARS-CoV-2 相關性 3C 樣蛋白酶抑制劑。

【先前技術】

冠狀病毒疾病 2019(「COVID-19」)之全球爆發已與 2019 年的年底起源於中國湖北省武漢市之暴露相關聯。在 2020 年的年中，COVID-19 之爆發已演變成全球大流行，數百萬人被確認為感染且導致數十萬人死亡。COVID-19 之病原體經鑑定為新型冠狀病毒，已將其命名為嚴重急性

呼吸道症候群冠狀病毒2 (「SARS-CoV-2」)。SARS-CoV-2之基因組序列已自中國武漢市的9位患者獲得的分離物定序，且已發現其屬於乙型冠狀病毒屬 (genus *Betacoronavirus*) 之沙貝病毒亞屬 (subgenus *Sarbecovirus*)。Lu, R.等人之 *The Lancet*, 395, 10224, 565-574; 2020年1月29日上線。發現SARS-CoV-2之序列與2018年在中國東部舟山市 (Zhoushan) 收集的兩種自蝙蝠衍生之SARS樣冠狀病毒 bat-SL-CoVZC45 及 bat-SL-CoVZXC21 具有88%之同源性。亦發現SARS-CoV-2與2002至2003年爆發之SARS之病原體，嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (「SARS-CoV」) 共享約79%之同源性及與2012年起源於中東爆發之呼吸道病毒之病原體，中東呼吸道症候群冠狀病毒 (「MERS-CoV」) 共享約50%之同源性。基於SARS-CoV-2的103個定序之基因組的最新分析，已提出SARS-CoV-2可分成兩大類型 (L型和S型)，以S型為祖型及L型係自S型演變。Lu, J.; Cui, J.等人之 *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2; National Science Review*, 7(6), June 2020, 1012-1023, <http://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>。S型和L型可藉由僅兩個在位置8,782 (*orf1ab*:T8517C，同義) 及28,144 (*ORF8*:C251T，S84L) 上緊密鍵聯之SNP明確地定義。在分析的103個基因組中，約70%屬於L型及約30%屬於S型。尚不清楚自S型至L型的演變是在人類中或通過人畜共通中間體發生，但似乎L型比S型更有攻擊性，且嘗試遏制爆發的人為干預可能在SARS-CoV-2爆發開始後不久已改

變L型和S型之相對豐度。所提出之SARS-CoV-2之S和L亞型的發現提高個人可能相繼感染個別的亞型或同時感染兩種亞型的可能性。鑑於此不斷演變的威脅，本技術領域對COVID-19之有效治療及抑制SARS-CoV-2冠狀病毒複製之方法有迫切的需要。

最近的證據清楚地顯示新出現的COVID-19之病原體，冠狀病毒SARS-CoV-2（疾病管制署，CDC）已獲取人對人傳播的能力，導致病毒的社區擴散。SARS-CoV-2棘狀蛋白受體結合結構域（「RBD」）之序列（包括其與血管收縮素轉換酶2受體，ACE2直接接觸之受體結合基序（RBM））類似於SARS-CoV之RBD及RBM），強力示意SARS-CoV-2使用ACE2作為其受體。Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F.; Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus; J. Virol. 2020; doi:10.1128/ JVI.00127-20。在SARS-CoV-2 RBM中的幾個關鍵殘基（特別為Gln⁴⁹³）提供與人類ACE2有利的相互作用，與SARS-CoV-2對人類細胞感染的能力一致。在SARS-CoV-2之RBM中的幾個其他關鍵殘基（特別為Asn⁵⁰¹）與結合人類之ACE2可相容，但並不理想，示意SARS-CoV-2係使用ACE2結合而以一定的能力進行人對人傳播。

冠狀病毒複製及轉錄功能係以所謂的「複製酶」基因編碼（Ziebuhr, J., Snijder, E.J. and Gorbalenya, A.E.; Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the

Nidovirales. J. Gen. Virol. 2000, 81, 853-879 ; 及 Fehr, A.R.; Perlman, S.; Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis, Methods Mol. Biol. 2015; 1282: 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1), 該基因係由兩個重疊的多蛋白質所組成, 彼等受到病毒蛋白酶大規模地處理。C近端區域係在11個保守型結構域間接合處以冠狀病毒主要或「3C樣」蛋白酶處理 (Ziebuhr, Snijder, Gorbalenya, 2000 ; 及 Fehr, Perlman 等人, 2015)。名稱「3C樣」蛋白酶係源自於冠狀病毒酵素與熟知的微小核糖核酸病毒3C蛋白酶之間特定的相似性。該等相似性包括受質偏好性 (substrate preference)、使用半胱胺酸作為催化的活性位點親核劑及其推定之整體多肽摺疊的相似性。當與 SARS-CoV 3CL蛋白酶 (登錄號 YP_009725301.1) 相比時, 發現 SARS-CoV-2 3CL蛋白酶序列 (登錄號 YP_009725301.1) 共享 96.08% 之同源性, Xu, J.; Zhao, S.; Teng, T.; Abdalla, A.E.; Zhu, W.; Xie, L.; Wang, Y.; Guo, X.; Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV; Viruses 2020, 12, 244; doi:10.3390/v12020244。最近, Hilgenfeld 與其同事發表 SARS-CoV-2 冠狀病毒主要蛋白酶 (3CL) 之高解析 X 射線結構, Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of α -Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/>

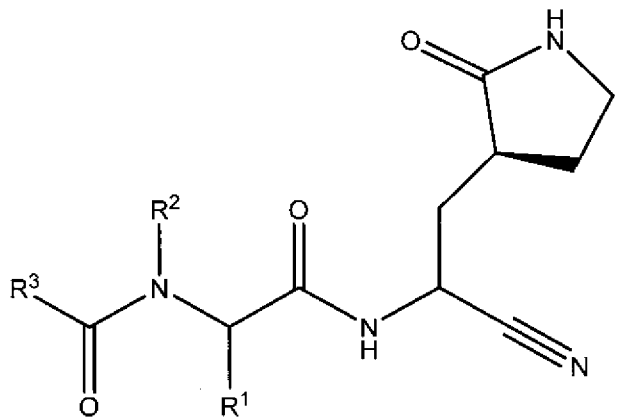
2020.02.17.952879。當比較 SARS-CoV-2 與 SARS-CoV 之 3CL 蛋白酶時，結構表明有差異。在 SARS-CoV 中，但不在 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶二聚體中，在兩個結構域 III 之間有極性相互作用，其涉及在各原聚體 (protomer) 之殘基 Thr²⁸⁵ 的側鏈羥基之間的 2.60-Å 氫鍵，且以 Ile²⁸⁶ 與 Thr²⁸⁵ Cγ₂ 的側鏈之間的疏水性接觸支持。當與 SARS-CoV 3CL 中的相同殘基相比時，在 SARS-CoV-2 3CL 中，將蘇胺酸以丙胺酸置換及將異白胺酸以白胺酸置換。在 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶中觀察到的 Thr285Ala 置換容許兩個結構域 III 彼此更靠近一點 (在分子 A 及 B 中的殘基 285 之 Cα 原子之間的距離在 SARS-CoV 3CL 蛋白酶中為 6.77 Å 及在 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶中為 5.21 Å，及在兩個結構域 III 的質量中心之間的距離係自 33.4 Å 縮小至 32.1 Å)。在 SARS-CoV-2 3CL 之活性位點中，Cys¹⁴⁵ 及 His⁴¹ 形成催化二分體，當其與經氫鍵結至 His⁴¹ 的埋入之水分子在一起時，可認為其構成 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶之催化三分體。鑑於已引起當前全球的 COVID-19 爆發之持續的 SARS-CoV-2 擴散，因此希望具有在患者中抑制 SARS-CoV-2 病毒複製及治療 COVID-19 之新方法。

【發明內容】

本發明提供以抑制或預防 SARS-CoV-2 病毒複製起作用且因此有用於治療 COVID-19 之新穎化合物類。本發明亦提供包含該化合物類之醫藥組成物類及藉由投予本發明

之化合物類或包含本發明之化合物類的醫藥組成物類來治療 COVID-19 及抑制 SARS-CoV-2 病毒複製之方法。應理解下文每一治療方法的實施態樣亦可制訂成對應的使用類型實施態樣。例如，可使用化合物類、或其溶劑合物類或水合物類、或化合物之醫藥上可接受的鹽類或如實施態樣 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 及 E80 至 E83 中任一者所提出之化合物類、溶劑合物類或水合物類或其醫藥上可接受的鹽類中任一者作為藥劑或另一選擇地用於治療方法中，如實施態樣 E36 至 E41、E47 至 E49、E52 至 E58a、E69 至 E74、E77 至 E79、E85 至 E93 及 E95 至 E98 中任一者所述。

E1 為以下 E45 或 E59 的式 I 化合物



或其醫藥上可接受的鹽；其中 R^1 係選自由下列所組成之群組： C_1 - C_6 烷基，其視需要地經氰基或一至五個氟取代； C_2 - C_6 炔基；及 (C_3 - C_6 環烷基)- C_1 - C_3 烷基，其視需要地經一至兩個選自三氟甲基和 C_1 - C_3 烷基的取代基或一至五個氟取代； R^2 為氫，或 R^2 和 R^1 與彼等連接的氮及碳原子一起為吡咯啉或哌啉環，其視需要地經一至四個 R^{2a} 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、視需要地經一至三個氟取代之 C_1-C_6 烷基、及視需要地經一至三個氟取代之 C_1-C_6 烷氧基；或兩個 R^{2a} 基團在與相鄰的碳連接時與彼等連接的碳一起為稠合 C_3-C_6 環烷基，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代；或兩個 R^{2a} 基團在與相同的碳連接時與彼等連接的碳一起為螺 C_3-C_6 環烷基，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代； R^{2b} 在每次出現時獨立地選自氟、視需要地經一至三個氟取代之 C_1-C_3 烷基、及視需要地經一至三個氟取代之 C_1-C_3 烷氧基； R^3 係選自由下列所組成之群組： C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 烷氧基； $(C_1-C_6$ 烷氧基)- C_1-C_6 烷基； C_2-C_6 炔基； C_2-C_6 炔氧基； C_3-C_{12} 環烷基，其視需要地與5至6員雜芳基或苯基稠合； $(C_3-C_{12}$ 環烷基)- C_1-C_6 烷基； C_3-C_{12} 環烷氧基； $(C_3-C_{12}$ 環烷氧基)- C_1-C_6 烷基；4至12員雜環烷基，其視需要地與5至6員雜芳基或苯基稠合且其中該雜環烷基包含一至四個獨立地選自N、O和 $S(O)_n$ 的雜原子；(4至12員雜環烷基)- C_1-C_6 烷基，其中該雜環烷基部分包含一至四個獨立地選自N、O和 $S(O)_n$ 的雜原子； C_6-C_{10} 芳基，其視需要地與 C_4-C_6 環烷基或4至7員雜環烷基稠合； $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_6 烷基；包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子之5至10員雜芳基，其視需要地與 C_5-C_6 環烷基稠合；(5至10員雜芳基)- C_1-C_6 烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子； $(C_6-C_{10}$ 芳基)-(5至10員雜芳基)-，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子；(5至10員雜芳氧

基)-C₁-C₆烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5至6員雜芳基)-(5至6員雜芳基)-，其中各雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(4至7員雜環烷基)-(5至6員雜芳基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 S(O)_n 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5至6員雜芳基)-(4至7員雜環烷基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 S(O)_n 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；其中各 R³ 基團視需要地經一至五個 R⁴ 取代；R⁴ 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：側氧基；鹵基；羥基；氰基；苯基；苯甲基；胺基；視需要地經一至五個氟取代之(C₁-C₆烷基)胺基；視需要地經一至十個氟取代之二(C₁-C₆烷基)胺基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷氧基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基；視需要地經一至三個氟或 C₁-C₃烷基取代之 C₃-C₆環烷基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷基-C(O)NH-；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷基-S(O)₂NH-；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷基-C(O)-、視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆烷基-S(O)_n-；且

n 在每次出現時獨立地選自 0、1 和 2。

E2 為 E1、E45 和 E59 中任一者之化合物，其中 R¹ 係選自由下列所組成之群組：(CH₃)₂CHCH₂-、(CH₃)₃CCH₂-、

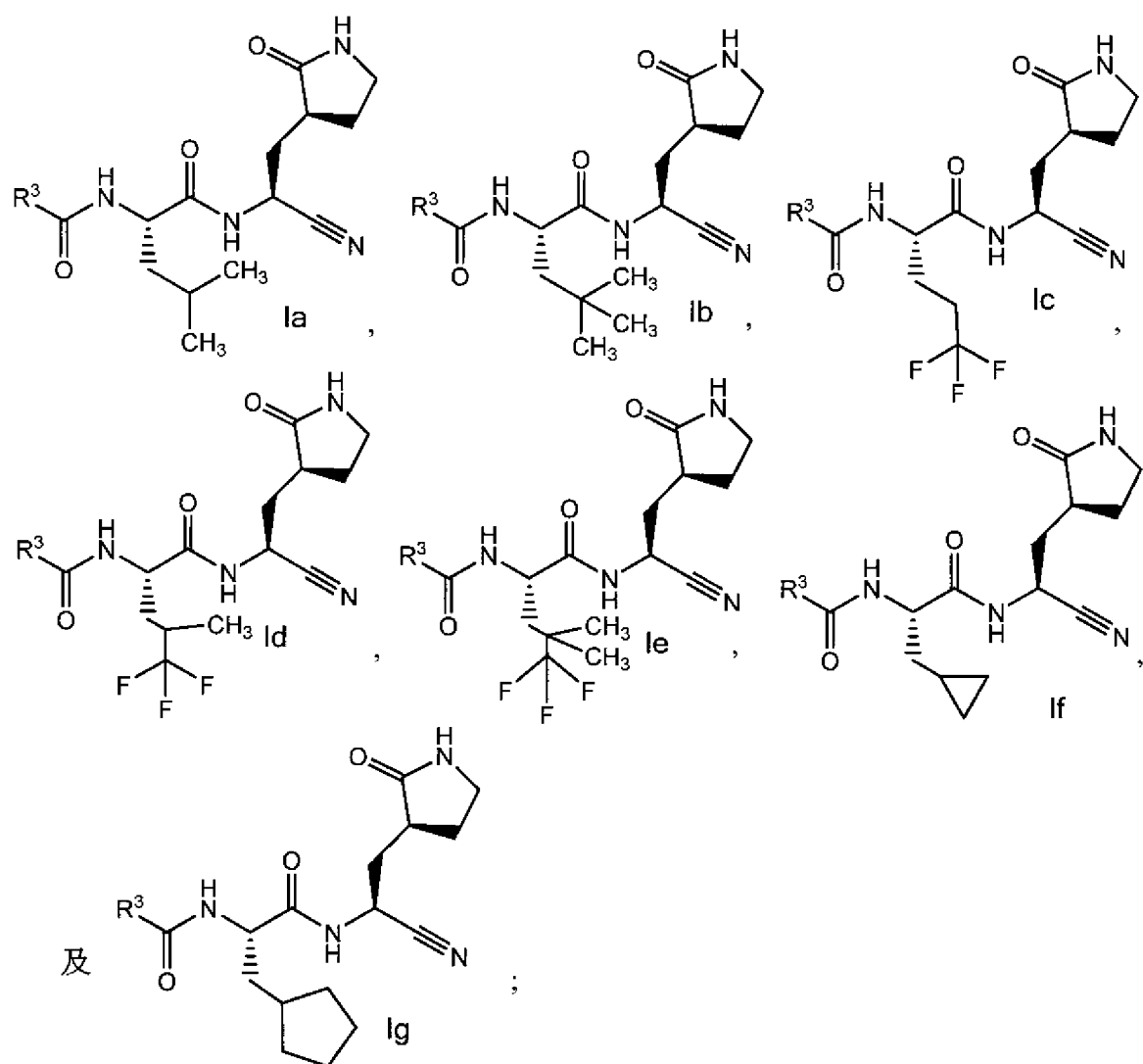
氟基甲基、2-氟基乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟-2-甲基丙基、環丙基甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、[1-(三氟甲基)環丙基]甲基、(2-甲基環丙基)甲基、(3,3-二氟環丁基)甲基、環戊基甲基和丙炔基；且 R^2 為氫；或其醫藥上可接受的鹽。

E3 為 E1、E45 和 E59 中任一者之化合物，其中 R^2 和 R^1 與彼等連接的氮及碳原子一起為吡咯啉或哌啉環，其視需要地經一至四個 R^{2a} 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E4 為 E1、E45、E59 和 E3 中任一者之化合物，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、甲基、異丙基、三氟甲基和第三丁氧基；或兩個 R^{2a} 基團在與相鄰的碳連接時與彼等連接的碳一起為稠合環戊烷或環丙烷，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代；或兩個 R^{2a} 基團與在相同的碳連接時與彼等連接的碳一起為螺環丙烷環，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

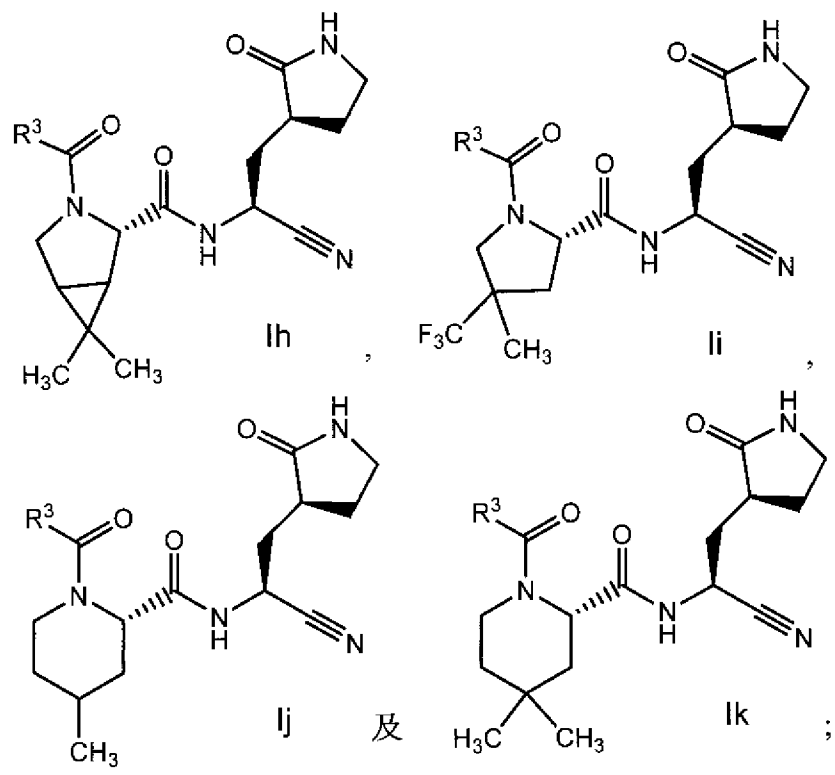
E5 為 E1、E3、E4、E45 和 E59 中任一者之化合物，其中 R^{2b} 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、甲基和甲氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

E6 為 E1、E2、E45 和 E59 中任一者之化合物，其係選自由式 Ia 至 Ig 所組成之群組：



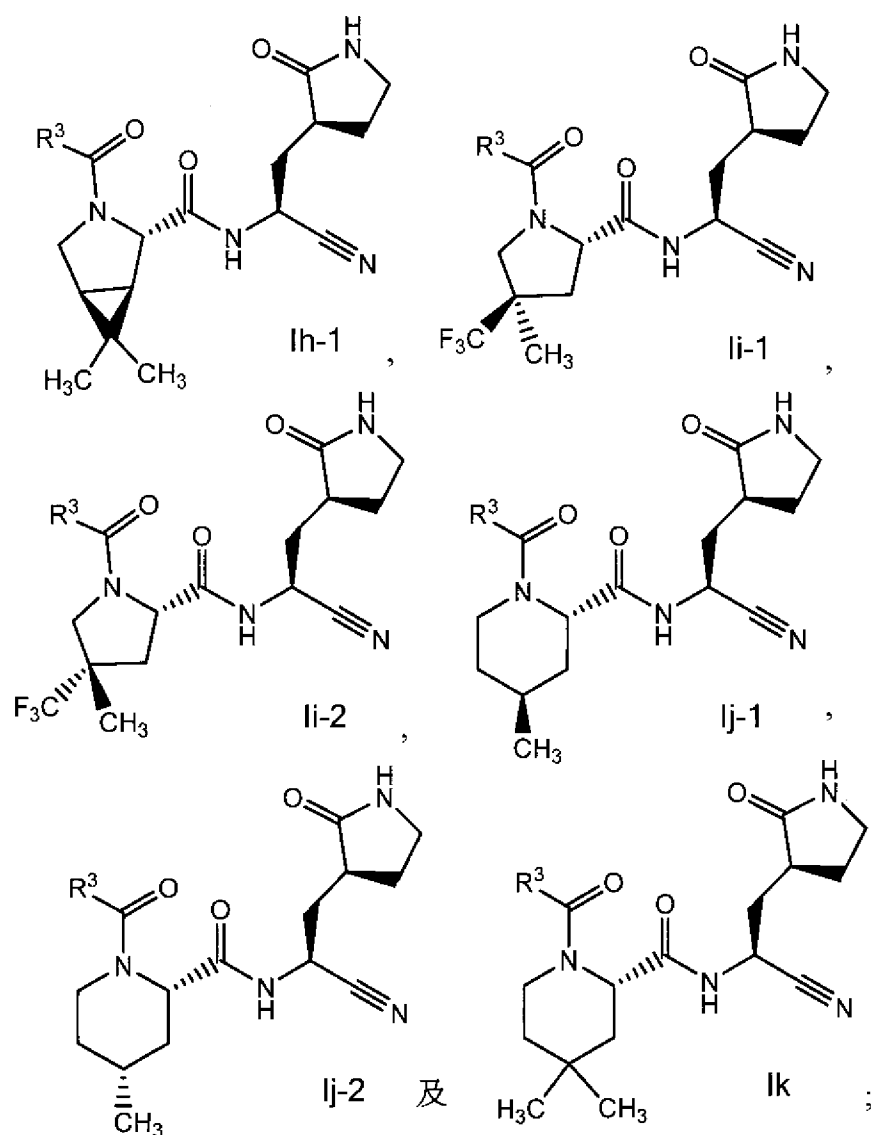
或其醫藥上可接受的鹽。

E7為E1、E3、E4、E45和E59 中任一者之化合物，其係選自由式Ih至Ik所組成之群組：



或其醫藥上可接受的鹽。

E8為E1、E3、E4、E7、E45和E59中任一者之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

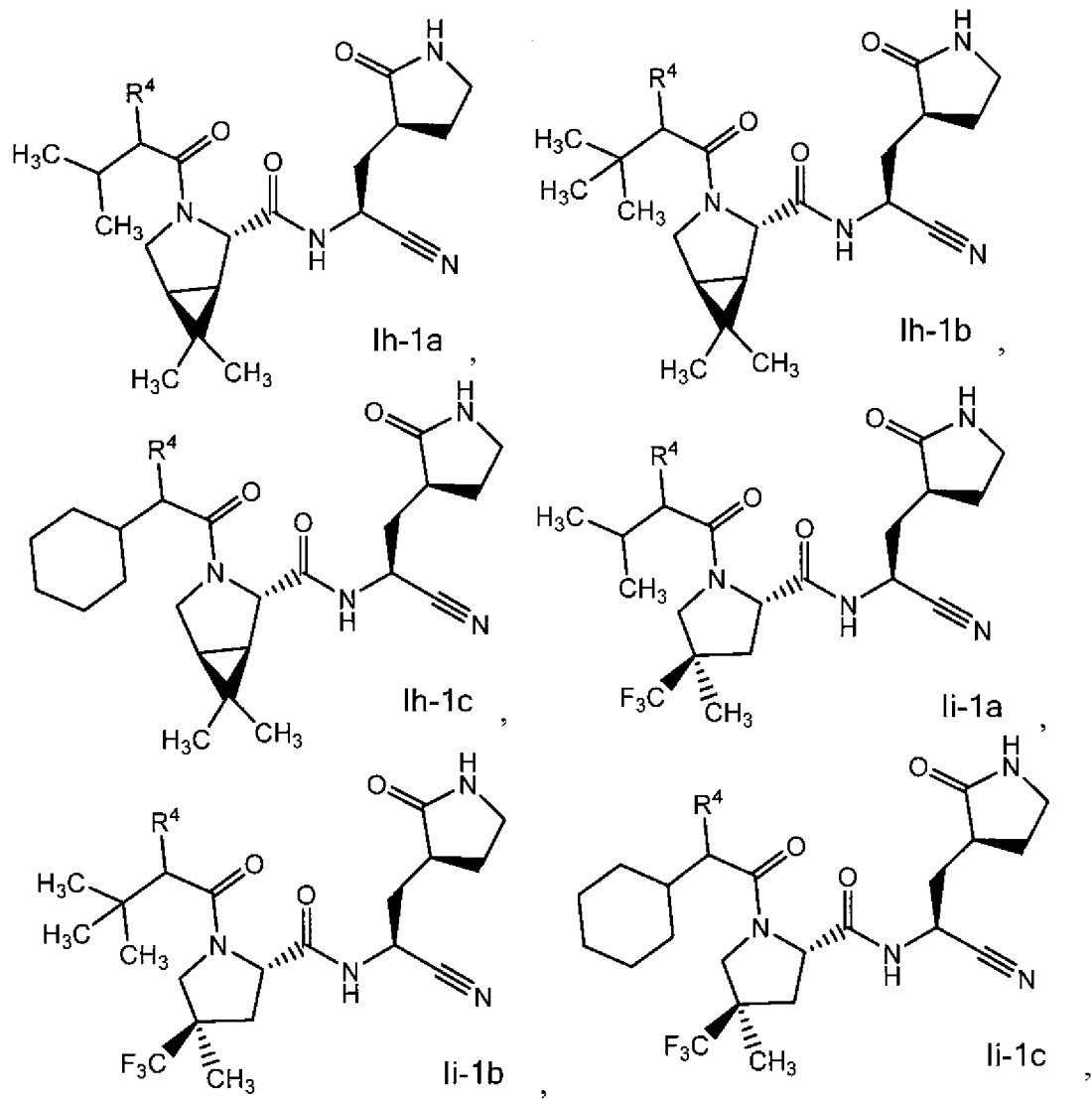


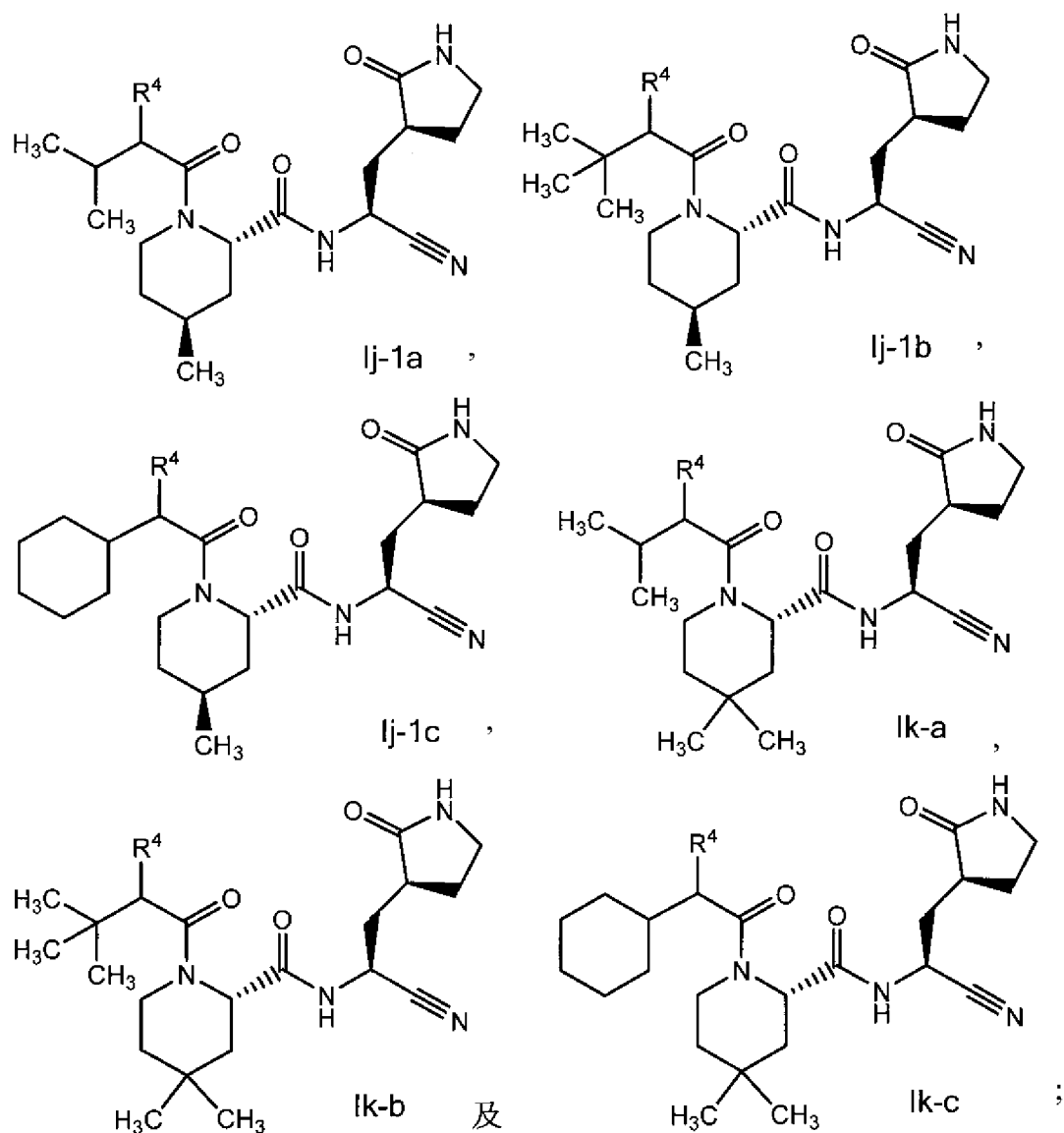
或其醫藥上可接受的鹽。

E9為E1、E3、E4、E7、E8、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^3 係選自由下列所組成之群組： C_1 - C_6 烷基和(C_3 - C_6 環烷基)- C_1 - C_3 烷基；各者係經一至四個 R^4 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E10為E1、E3、E4、E7至E9、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^3 係選自由下列所組成之群組： $(CH_3)_2CHCH(R^4)-$ 、 $(CH_3)_3CCH(R^4)-$ 和(環己基) $CH(R^4)-$ ；或其醫藥上可接受的鹽。

E11為E1、E3、E4、E7至E10、E45和E59中任一者之化合物，其係選自由下列所組成之群組：





或其醫藥上可接受的鹽。

E12為E1、E3、E4、E7至E11、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^4 係選自由下列所組成之群組：視需要地經一至五個氟取代之 (C_1-C_6) 烷基)胺基、視需要地經一至五個氟取代之 C_1-C_6 烷基- $C(O)NH$ -和視需要地經一至五個氟取代之 C_1-C_6 烷基- $S(O)_2NH$ -；或其醫藥上可接受的鹽。

E13為E1、E3、E4、E7至E12、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^4 係選自由下列所組成之群組： $CF_3C(O)NH$ -、 $CF_3S(O)_2NH$ -、 $CH_3C(O)NH$ -、 $CH_3CH_2C(O)NH$ -和

CF₃CH₂NH-；或其醫藥上可接受的鹽。

E14為E1、E3、E4、E7至E13、E45和E59中任一者之化合物，其中R⁴為CF₃C(O)NH-或CF₃S(O)₂NH-；或其醫藥上可接受的鹽。

E15為E1至E8、E45和E59中任一者之化合物，其中R³為4至12員雜環烷基，其視需要地與5至6員雜芳基或苯基稠合且其中該雜環烷基包含一至四個獨立地選自N、O和S(O)_n的雜原子，或為(4至12員雜環烷基)-C₁-C₆烷基，其中該雜環烷基部分包含一至四個獨立地選自N、O和S(O)_n的雜原子；各者視需要地經一至五個R⁴取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E16為E1至E8、E15、E45和E59中任一者之化合物，其中在R³中的4至12員雜環烷基部分係選自由下列所組成之群組：氮呔基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、嗎啉基、氧呔基、四氫呋喃基、吡喃基、2-側氧基-1,3-噁唑啉基、氧雜雙環[2.2.1]庚基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、1,1-二側氧基-1,2-噻唑啉基和1,1-二側氧基-1,2-噻吡啶基(thiazinanyl)；各者視需要地經一至三個R⁴取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E17為E1至E8、E45和E59中任一者之化合物，其中R³係選自由下列所組成之群組：苯基；苯甲基；苯乙基；包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子之5至10員雜芳基；(5至10員雜芳基)-C₁-C₆烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子；及(5至10員雜芳氧

基)-C₁-C₆烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自N、O和S的雜原子；各者視需要地經一至五個R⁴取代；或其醫藥上可接受的鹽。

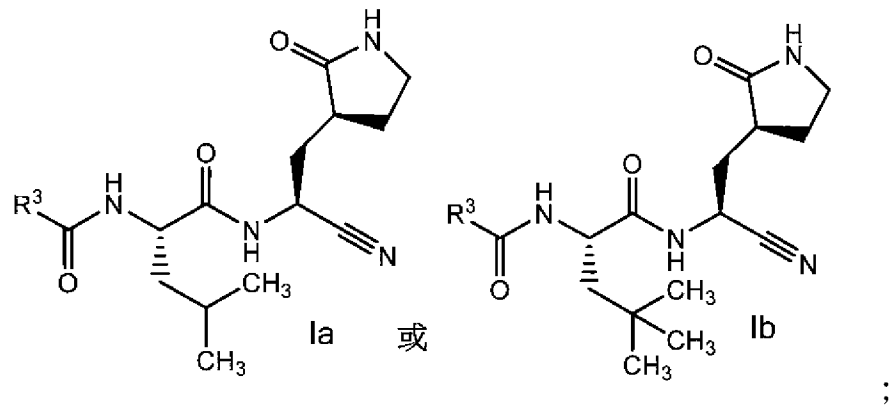
E18為E1至E8、E17、E45和E59中任一者之化合物，其中在R³中的5至10員雜芳基部分係選自由下列所組成之群組：咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶并吡咯基、喹啉基、喹噁啉基、苯并三唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶基和噻啶基；各者視需要地經一至四個R⁴取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E19為E1至E8、E17至E18、E45和E59中任一者之化合物，其中R³為吡啶基；其視需要地經一至四個R⁴取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E20為E1至E8、E17至E19、E45和E59中任一者之化合物，其中R³為吡啶-2-基；其視需要地經一至四個R⁴取代；且R⁴在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、氯、溴、羥基、甲基、乙基、丙基、異丙基、1-甲基丙基、丁基、第三丁基、乙醯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、環己基和二乙基胺基；或其醫藥上可接受的鹽。

E21為E1、E2、E6、E9至E10、E12至E20、E45和E59

中任一者的下式之化合物，



或其醫藥上可接受的鹽。

E22為E1、E2、E6、E9至E10、E12至E21、E45和E59中任一者之化合物，其中R³係選自由下列所組成之群組：1H-吡啶-2-基、7-氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-基、4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基、4-甲氧基-1H-吡啶-2-基、4-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-基、6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基、4-甲氧基-3,6,7-參(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基、3-氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-基和3,5-二氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-基；或其醫藥上可接受的鹽。

E23為E1至E8、E21、E45和E59中任一者之化合物，其中R³為C₁-C₆烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

E24為E1至E8、E21、E23、E45和E59中任一者之化合物，其中R³係選自由下列所組成之群組：甲氧基、乙氧基和丙-2-氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

E25為E1至E8、E21、E45和E59中任一者之化合物，其中R³係選自由下列所組成之群組：C₃-C₁₂環烷基，其視需要地與5至6員雜芳基或苯基稠合；(C₃-C₁₂環烷基)-C₁-C₆

烷基； C_3 - C_{12} 環烷氧基和(C_3 - C_{12} 環烷氧基)- C_1 - C_6 烷基；各者視需要地經一至三個 R^4 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E26為E1至E8、E21、E25、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^3 係選自由下列所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1-(環己氧基)乙基、環己氧基甲基、環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環丁基乙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基和環己基乙基；各者視需要地經一至三個 R^4 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E27為E1至E8、E17、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^3 係選自由下列所組成之群組：苯基、苯甲基和苯乙基、各者視需要地經一至三個 R^4 取代；或其醫藥上可接受的鹽。

E28為E1至E8、E17、E27、E45和E59中任一者之化合物，其中 R^4 係選自由下列所組成之群組：氟、氯、二甲基胺基、三氟甲基、 $CF_3C(O)NH$ -和 $CF_3S(O)_2NH$ -；或其醫藥上可接受的鹽。

E29為E1、E45和E59中任一者之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
N²-{(2R)-2-(二甲基胺基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-4-
甲基-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
N²-{(2R)-2-(二甲基胺基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-4-

甲基-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,6,7-參(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,5,7-參(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,7-雙(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

7-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

6-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-

2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4,6-二氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

7-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

6-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲

醯胺；

4-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5,7-二氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4,6-二氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-5-(三氟甲基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-甲醯胺；

N-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)-4-甲基-N²-{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}-L-

白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[5-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N²-[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-L-白胺醯胺；

N²-[(4-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-L-白胺醯胺；

3-乙醯基-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3R)-2,5-二側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-羥基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-羥基-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-N²-[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N²-[(反式-4-氰基環己基)羰基]-N-{(1S)-1-氰基-2-

[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N²-[(反式-4-氰基環己基)羰基]-N-[(1R)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[2-(環己氧基)丙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[(2S)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-(吡咯啉-1-基乙醯基)-L-白胺鹽胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[(2R)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N²-[(4-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺鹽胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲鹽胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,7-雙(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,5-雙(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,6-雙(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-(環己基羰基)-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-(環己基羰基)-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-[(丙-2-基氧基)乙醯基]-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-

N^2 -[(環己氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- N^2 -(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)-L-白胺醯胺；

N -[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)- N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- N -(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

N -[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；

N -[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；

N -[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)- N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N -(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

N^2 -[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-基)羰基]- N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基-L-白胺醯胺；

(2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4,4-二甲基-1-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基-(4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺；

(2S,4S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-1-[3-甲基-N-[(三氟甲基)磺醯基]-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]羰基]-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-[(2S)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N²-[(反式-4-氰基環己基)羰基]-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N^2 -[(反式-4-氰基環己基)羰基]-N-[(1R)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(1R)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]- N^2 -[2-(環己氧基)丙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

(2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-1-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

5-(丁-2-基)-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]- N^2 -[(4,5-二氯-1H-咪唑-2-基)羰基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]- N^2 -[(4,5-二氯-1H-吡啶-3-基)羰基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-2,3-二甲基-4H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-氟-1H-苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)-4-甲基-N²-{[3-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-1H-苯并咪唑-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲醯胺；

N-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)-

4-甲基-N²-{[3-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基]羰基}-L-白胺
醯胺；

N²-{[4-(3-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]羰基}-N-{(1S)-1-氰
基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯
胺；

N²-[(3-第三丁基-1H-吡唑-5-基)羰基]-N-{(1S)-1-氰基
-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯
胺；

6-溴-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉
-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-苯并
咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲基-1H-
苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4,5,6,7-四氫-
1H-吡唑-3-甲醯胺；

4,6-二氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡
咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-
苯并咪唑-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(1-甲基環
丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-2-甲醯胺；

N²-{[5-(2-氯苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基]羰基}-N-{(1S)-

1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺
醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-2-甲基-4H-
噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
N²-{[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]羰基}-4-甲基-L-白
胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
N²-{[3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]羰基}-4-甲基-L-白
胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
N²-{[4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]羰基}-4-甲基-L-白
胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
4-甲基-N²-{[3-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]羰基}-L-白胺
醯胺；

7-溴-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉
-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲基-
1H-吡啶-2-甲醯胺；

7-溴-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉
-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-
2-甲醯胺；

(2S,4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}-4-甲基-1-[3-甲基-N-(甲基磺醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S,4S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-1-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S,4S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-1-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S,4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-1-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

5-[(2S)-丁-2-基]-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3',3',3'-三氟-N-(三氟乙醯基)-L-異白胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-3-[(2S)-2-環己基-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-3-[(2S)-2-環戊基-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-

3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[4-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-白胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{(2S)-2-(4,4-二氟環己基)-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環戊基-N-(三氟乙醯基)-L-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環己基-N-(三氟乙醯基)-L-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-白胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[6,6-二氟-N-(三氟乙醯基)-L-正白胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-{(2S)-4,4,4-三氟-2-[(三氟乙醯基)胺基]丁醯基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-氟-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2S)-2-環丙基-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-(3,3-二氟環丁基)-N-(三氟乙醯基)-L-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-O-(三氟甲基)-L-絲胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[(2S)-2-苯基-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-苯基丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3,5-二氟-N-(三氟乙醯基)-L-苯基丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-3-(三氟甲基)-L-苯基丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(2S,4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-1-[(2S)-3-甲基-2-[(三氟乙醯基)胺基]丁基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S,4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-1-[(2S)-3-甲基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丁基]哌啶-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(3,3,3-三氟丙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-(N-丙醯基-L-纈胺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(2S,4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-1-[N-(2,2,2-三氟乙基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

N²-[(4-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-L-白胺醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-環己基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-第三丁基-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4-丁氧基-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(二乙基胺基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4-溴-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-溴-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

6-溴-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-丙氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4,5-二甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)羰基]-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-(乙氧基羰基)-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-(乙氧基羰基)-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-{[3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-4-甲基-N²-{[3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-5,5,5-三氟-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-正纈胺醯胺；

(4S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-5,5,5-三氟-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

(4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基]-5,5,5-三氟-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-3-環戊基-1-側氧基丙-2-基]-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[5-(三氟甲基)-1,2-噻唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[5-(三氟甲基)-1,2-噻唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-5,5,5-三氟-4-甲基-N²-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-N²-{[(2S)-2-甲基四氫呋喃-2-基]羰基}-L-白胺醯胺；

N-[(2S,4R)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S,4S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-

3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-3-環戊基-1-側氧基丙-2-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5,7-二氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-環己基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-第三丁基-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基

吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(丙-2-基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-乙基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4-丁氧基-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(二乙基胺基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

4-溴-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-溴-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

6-溴-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-丙氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-甲基-1H-
吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-1H-吡
啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-甲氧基-
1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-氟-1H-吡
啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-1H-吡
啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-
甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-甲氧基-
1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲氧基-
1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4,5-二甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-(丁-2-基)-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(丙-2-基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

5-(丁-2-基)-N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)-

N^2 -[(2R)-2-環己基-2-甲氧基乙醯基]-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(2R)-2-(環己氧基)丙醯基]-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 4-甲基- N^2 -(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)-L-白胺醯胺；

N^2 -[(反式-4-氰基環己基)羰基]-N-{(1S)-1-氰基-2-
 [(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -(環己基羰基)-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(環己氧基)乙醯基]-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(丙-2-基氧基)乙醯基]-L-白胺醯胺；

N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并
 [2,1-b][1,3]噻唑-2-甲醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(2R)-2-環己基-2-甲氧基乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-
 N^2 -[(1-乙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)羰基]-4-甲基-L-白胺醯

胺；

N^2 -[2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲醯基]-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-L-白胺醯胺；

N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- N^2 -(2,6-二氯苯甲醯基)-L-白胺醯胺；

(1R,2S,5S)-3-[N-(第三丁基磺醯基)-3-甲基-L-纈胺醯基]-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]羰基}-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-{[(3R)-5-側氧基-1-苯基吡咯啉-3-基]羰基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-3-{[(3R)-1-第三丁基-5-側氧基吡咯啉-3-基]羰基}-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[(3-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基)羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基]-4-甲氧基-1H-
 吡啶-2-甲醯胺；及

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-3-環丙基-1-側氧基丙-2-基]-1H-吡啶-2-甲
 醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

E30為E1、E45和E59中任一者之化合物，其係選自由
 下列所組成之群組：

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧
 基-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟
 甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-
 3-基]乙基]-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-
 氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-
 3-基]乙基]-6,6-二甲基-3-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺
 醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

N-[(2S)-1-((1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-
 1H-吡啶-2-甲醯胺；

(2S,4S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}-4-甲基-1-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

(2S,4S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-1-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-3-[(2S)-2-環己基-2-[(三氟乙醯基)胺基]乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(2S,4S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-1-[3-甲基-N-[(三氟甲基)磺醯基]-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基-(4R)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺；及

(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4,4-二甲基-1-[3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]哌啶-2-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

E31為醫藥組成物，其包含治療有效量的E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載劑。

E32為E31之醫藥組成物，其中組成物係呈靜脈內、皮下、吸入或經口劑型的形式。

E33為E31或E32之醫藥組成物，其中組成物係呈經口

劑型。

E34為E31至E33中任一者之醫藥組成物，其進一步包含附加的治療劑。

E35為E31至E34中任一者之醫藥組成物，其中醫藥組成物進一步包含地塞米松、阿奇黴素(azithromycin)和瑞德西韋(remdesivir)中一或多者。

E36為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對有其需要的患者投予治療有效量的E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

E37為E36之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E38為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對有其需要的患者投予E31至E35中任一者之醫藥組成物。

E39為E38之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E40為抑制或預防SARS-CoV-2病毒複製之方法，其包含令SARS-CoV-2冠狀病毒3CL蛋白酶與治療有效量的E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽接觸。

E41為抑制或預防患者的SARS-CoV-2病毒複製之方法，其包含對抑制或預防SARS-CoV-2病毒複製有需要的患者投予治療有效量的E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

E42為E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽用於治療冠狀病毒感染之用途。

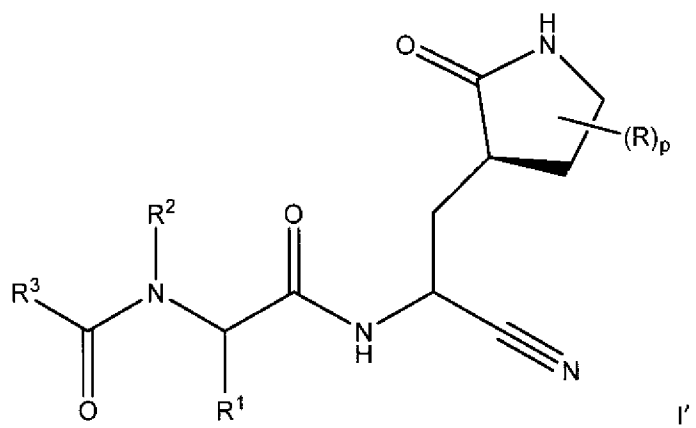
E43為E42之用途，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E44為E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受

的鹽用於製備藥劑之用途，該藥劑有用於治療冠狀病毒感染。

E44a為E44之用途，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E45為式I'化合物



或其醫藥上可接受的鹽；其中R在每次出現時獨立為羥基或側氧基；p為0、1或2；R¹係選自由下列所組成之群組：C₁-C₆烷基，其視需要地經氘基或一至五個氟取代；C₂-C₆炔基；及(C₃-C₆環烷基)-C₁-C₃烷基，其視需要地經一至兩個選自三氟甲基和C₁-C₃烷基的取代基或經一至五個氟取代；R²為氫，或R²和R¹與彼等連接的氮及碳原子一起為吡咯啉或哌啉環，其視需要地經一至四個R^{2a}取代；R^{2a}在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、羥基、視需要地經一至三個氟取代之C₁-C₆烷基、及視需要地經一至三個氟取代之C₁-C₆烷氧基；或兩個R^{2a}基團在與相鄰的碳連接時與彼等連接的碳一起為稠合C₃-C₆環烷基，其視需要地經一至四個R^{2b}取代；或兩個R^{2a}基團在與相同的碳連接時與彼等連接的碳一起為螺C₃-C₆環烷基，其視需要地經一至四個R^{2b}取代；R^{2b}在每次出現時獨立地選自氟、

經基、視需要地獨立地經一至三個氟或經基取代之 C_1-C_3 烷基、及視需要地獨立地經一至三個氟或經基取代之 C_1-C_3 烷氧基； R^3 係選自由下列所組成之群組： C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 烷氧基； $(C_1-C_6$ 烷氧基)- C_1-C_6 烷基； C_2-C_6 炔基； C_2-C_6 炔氧基； C_3-C_{12} 環烷基，其視需要地與 5 至 6 員雜芳基或苯基稠合； $(C_3-C_{12}$ 環烷基)- C_1-C_6 烷基； C_3-C_{12} 環烷氧基； $(C_3-C_{12}$ 環烷氧基)- C_1-C_6 烷基；4 至 12 員雜環烷基，其視需要地與 5 至 6 員雜芳基或苯基稠合且其中該雜環烷基包含一至四個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子；(4 至 12 員雜環烷基)- C_1-C_6 烷基，其中該雜環烷基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子； C_6-C_{10} 芳基，其視需要地與 C_4-C_6 環烷基或 4 至 7 員雜環烷基稠合； $(C_6-C_{10}$ 芳基)- C_1-C_6 烷基；包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子之 5 至 10 員雜芳基，其視需要地與 C_5-C_6 環烷基稠合；(5 至 10 員雜芳基)- C_1-C_6 烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子； $(C_6-C_{10}$ 芳基)-(5 至 10 員雜芳基)-，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5 至 10 員雜芳氧基)- C_1-C_6 烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5 至 6 員雜芳基)-(5 至 6 員雜芳基)-，其中各雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(4 至 7 員雜環烷基)-(5 至 6 員雜芳基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5 至 6 員雜芳基)-(4 至 7 員雜環

烷基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 S(O)_n 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；其中各 R³ 基團視需要地經一至五個 R⁴ 取代；R⁴ 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：側氧基；鹵基；羥基；氰基；苯基；苯甲基；胺基；視需要地經一至五個氟取代之 (C₁-C₆ 烷基) 胺基；視需要地經一至十個氟取代之二 (C₁-C₆ 烷基) 胺基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆ 烷基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆ 烷氧基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基；視需要地經一至三個氟或 C₁-C₃ 烷基取代之 C₃-C₆ 環烷基；視需要地經一至五個氟取代之 C₁-C₆ 烷基-C(O)NH-；視需要地經一至五個氟或一個 R⁵ 取代之 C₁-C₆ 烷基-OC(O)NH-；視需要地經一至五個氟或一個 R⁵ 取代之 C₁-C₆ 烷基-NHC(O)NH-；視需要地經一至五個氟或一個 R⁵ 取代之 C₁-C₆ 烷基-S(O)₂NH-；視需要地經一至五個氟或一個 R⁵ 取代之 C₁-C₆ 烷基-C(O)-；視需要地經一至五個氟或一個 R⁵ 取代之 C₁-C₆ 烷基-S(O)_n-；R⁵ 係選自苯基；苯氧基；C₃-C₆ 環烷基；C₃-C₆ 環烷氧基；4 至 7 員雜環烷基-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 S(O)_n 的雜原子；及 5 至 6 員雜芳基-，其中雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；其中各 R⁵ 視需要地獨立地經一至三個鹵基、C₁-C₃ 烷基和 C₁-C₃ 烷氧基取代；且 n 在每次出現時獨立地選自 0、1 和 2。

E46 為選自由下列所組成之群組的化合物：(2*S*,4*R*)-4-

第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺；(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺；3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺；(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；{(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯；及*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺；或其醫藥上可接受的鹽。

E47為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對有其需要的患者投予治療有效量的E45和E46中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

E48為E47之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E49為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含投予治療有效量的E1至E30及E45至E46中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中投予附加的治療劑，且附加的治療劑係選自由下列所組成之群組：瑞德西韋、加利西韋(galidesivir)、法維拉韋(favilavir)/阿維法韋(avifavir)、

莫紐拉韋 (molnupiravir)、AT-527、AT-301、BLD-2660、法維匹拉韋 (favipiravir)、卡莫司他 (camostat)、SLV213、恩曲他濱 (emtricitabine)/替諾福韋 (tenofovir)、克列夫定 (clevudine)、達塞曲匹 (dalcetrapib)、波普瑞韋 (boceprevir)、ABX464、地塞米松、氫皮質酮、恢復期血漿、凝溶膠蛋白 (gelsolin)(Rhu-p65N)、瑞格丹單抗 (regdanvimab)(Regkirova)、拉瓦珠單抗 (ravulizumab)(Ultomiris)、VIR-7831/VIR-7832、BRII-196/BRII-198、COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020)、巴拉尼單抗 (bamlanivimab)(LY-CoV555)、馬維利單抗 (mavrilimab)、勒隆利單抗 (leronlimab)(PRO140)、AZD7442、朗齊魯單抗 (lenzilumab)、英利昔單抗 (infliximab)、阿達木單抗 (adalimumab)、JS 016、STI-1499 (COVIGUARD)、拉那德單抗 (lanadelumab)(Takhzyro)、康納金單抗 (canakinumab)(Ilaris)、吉斯魯單抗 (gimsilumab)、奧替利單抗 (otilimab)、卡西維單抗 (casirivimab)/伊迪維單抗 (imdevimab)(REGN-Cov2)、MK-7110 (CD24Fc/SACCOVID)、肝素、阿哌沙班 (apixaban)、托西珠單抗 (tocilizumab)(Actemra)、沙瑞盧單抗 (sarilumab)(Kevzara)、阿匹莫德 (apilimod)二甲磺酸鹽、DNL758、DC402234、PB1046、達格列淨 (dapagliflozin)、阿畢替尼 (abivertinib)、ATR-002、貝西替尼 (bemcentinib)、阿卡拉布魯替尼 (acalabrutinib)、巴瑞替尼 (baricitinib)、托法替尼 (tofacitinib)、洛嗎莫德 (losmapimod)、啡莫替定

(famotidine)、利托那韋(ritonavir)、耐克螺(niclosamide)和重氮胺苯脒(diminazene)。

E50為化合物(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽。

E50a為化合物(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

E51為醫藥組成物，其包含治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載劑。

E51a為醫藥組成物，其包含治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺與醫藥上可接受的載劑。

E52為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對治療有需要的患者投予治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽。

E52a為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含

對治療有需要的患者投予治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

E53為E52之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E53a為E52a之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E54為E52或E53之方法，其中(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽係經口投予。

E54a為E52a或E53a之方法，其中(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺係經口投予。

E55為E54之方法，其中每天投予50 mg至1500 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽。

E55a為E54a之方法，其中每天投予50 mg至1500 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

E56 為 E55 之方法，其中將 380 mg 之 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；一天投予三次。

E56a 為 E55a 之方法，其中將 380 mg 之 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽一天投予三次。

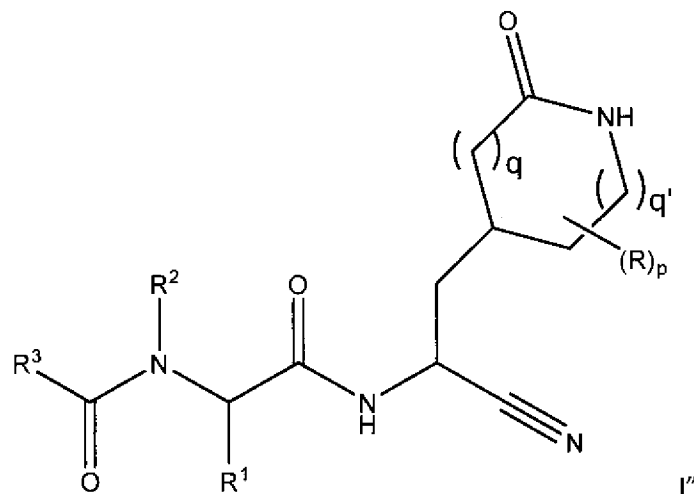
E57 為 E55 之方法，其中每天以經口懸浮液、膠囊或錠劑投予 50 mg 至 1500 mg 之 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受的鹽。

E57a 為 E55a 之方法，其中每天以經口懸浮液、膠囊或錠劑投予 50 mg 至 1500 mg 之 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

E58 為 E57 之方法，其中投予錠劑。

E58a 為 E57a 之方法，其中投予錠劑。

E59 為式 I'' 化合物



或其溶劑合物或水合物、或該化合物、其溶劑合物或水合物之醫藥上可接受的鹽；

其中

R 在每次出現時獨立為羥基或側氧基；

q 和 q' 各自獨立地選自0、1和2；

p 為0、1或2；

R^1 係選自由下列所組成之群組： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其視需要地經氰基或一至五個氟取代； $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；及 $(\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基)- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，其視需要地經一至兩個選自三氟甲基和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基的取代基或經一至五個氟取代；

R^2 為氫，或 R^2 和 R^1 與彼等連接的氮及碳原子一起為吡咯啉或哌啉環，其視需要地經一至四個 R^{2a} 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：氟、羥基、視需要地經一至三個氟取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、及視需要地經一至三個氟取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；或兩個 R^{2a} 基團在與相鄰的碳連接時與彼等連接的碳一起為稠合 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代；或兩個 R^{2a} 基團

在與相同的碳連接時與彼等連接的碳一起為螺 C_3-C_6 環烷基，其視需要地經一至四個 R^{2b} 取代；

R^{2b} 在每次出現時獨立地選自氟、羥基、視需要地獨立地經一至三個氟或羥基取代之 C_1-C_3 烷基、及視需要地獨立地經一至三個氟或羥基取代之 C_1-C_3 烷氧基；

R^3 係選自由下列所組成之群組： C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 烷氧基； $(C_1-C_6 \text{ 烷氧基})-C_1-C_6$ 烷基； C_2-C_6 炔基； C_2-C_6 炔氧基； C_3-C_{12} 環烷基，其視需要地與 5 至 6 員雜芳基或苯基稠合； $(C_3-C_{12} \text{ 環烷基})-C_1-C_6$ 烷基； C_3-C_{12} 環烷氧基； $(C_3-C_{12} \text{ 環烷氧基})-C_1-C_6$ 烷基；4 至 12 員雜環烷基，其視需要地與 5 至 6 員雜芳基或苯基稠合且其中該雜環烷基包含一至四個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子； $(4 \text{ 至 } 12 \text{ 員雜環烷基})-C_1-C_6$ 烷基，其中該雜環烷基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子； C_6-C_{10} 芳基，其視需要地與 C_4-C_6 環烷基或 4 至 7 員雜環烷基稠合； $(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-C_1-C_6$ 烷基；包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子之 5 至 10 員雜芳基，其視需要地與 C_5-C_6 環烷基稠合； $(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜芳基})-C_1-C_6$ 烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子； $(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜芳基})-$ ，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子； $(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜芳氧基})-C_1-C_6$ 烷基，其中雜芳基部分包含一至五個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子； $(5 \text{ 至 } 6 \text{ 員雜芳基})-(5 \text{ 至 } 6 \text{ 員雜芳基})-$ ，其中各雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子； $(4 \text{ 至 } 7 \text{ 員雜環烷基})-(5 \text{ 至 } 6 \text{ 員雜芳基})-$ ，其中各雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；

基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(5 至 6 員雜芳基)-(4 至 7 員雜環烷基)-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子且雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；其中各 R^3 基團視需要地經一至五個 R^4 取代；

R^4 在每次出現時獨立地選自由下列所組成之群組：側氧基；鹵基；羥基；氰基；苯基；苯甲基；胺基；視需要地經一至五個氟取代之 (C_1 - C_6 烷基) 胺基；視需要地經一至十個氟取代之二 (C_1 - C_6 烷基) 胺基；視需要地經一至五個氟取代之 C_1 - C_6 烷基；(5 至 6 員雜芳基) 胺基-，其中雜芳基部分包含一至四個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子；(4 至 7 員雜環烷基) 胺基-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自 N、O 和 $S(O)_n$ 的雜原子；視需要地經一至五個氟取代之 C_1 - C_6 烷氧基；視需要地經一至五個氟取代之 C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷基；視需要地經一至三個氟或 C_1 - C_3 烷基取代之 C_3 - C_6 環烷基；視需要地經一至五個氟取代之 C_1 - C_6 烷基- $C(O)NH$ -；視需要地經一至五個氟或一個 R^5 取代之 C_1 - C_6 烷基- $OC(O)NH$ -；視需要地經一至五個氟或一個 R^5 取代之 C_1 - C_6 烷基- $NHC(O)NH$ -；視需要地經一至五個氟或一個 R^5 取代之 C_1 - C_6 烷基- $S(O)_2NH$ -；視需要地經一至五個氟或一個 R^5 取代之 C_1 - C_6 烷基- $C(O)$ -；視需要地經一至五個氟或一個 R^5 取代之 C_1 - C_6 烷基- $S(O)_n$ -；

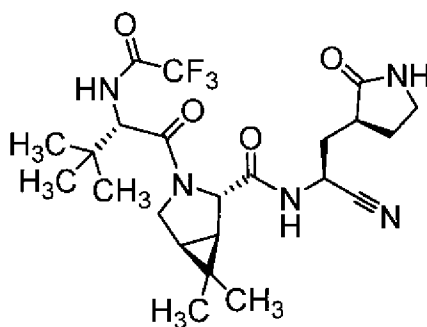
R^5 係選自苯基；苯氧基； C_3 - C_6 環烷基； C_3 - C_6 環烷氧

基；4至7員雜環烷基-，其中雜環烷基部分包含一至三個獨立地選自N、O和S(O)_n的雜原子；及5至6員雜芳基-，其中雜芳基部分包含一至四個獨立地選自N、O和S的雜原子；其中各R⁵視需要地獨立地經一至三個鹵基、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基取代；且

n在每次出現時獨立地選自0、1和2。

E60為E59之化合物，其為(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其溶劑合物或水合物、或該化合物、溶劑合物或水合物之醫藥上可接受的鹽。

E61為具有以下結構之化合物(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺



或其溶劑合物或水合物。

E62為E61之化合物，其為晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己

烷-2-甲醯胺。

E63為E62之化合物，其為晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，固體形式1。

E64為E62之化合物，其為晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，固體形式4。

E65為E61之化合物，其為非晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

E66為E61之化合物，其為(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基溶劑合物。

E67為E66之化合物，其為晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基溶劑合物。

E68為E67之化合物，其為晶形(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己

烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基溶劑合物，固體形式2。

E69為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對治療有需要的患者投予治療有效量的根據E61至E68中任一者之化合物。

E70為E69之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E71為E70之方法，其中亦將利托那韋投予患者。

E72為E71之方法，其中將E61至E68中任一者之化合物與利托那韋經口投予患者。

E73為E72之方法，其中每天投予約10 mg至約1500 mg之E61至E68中任一者之化合物及每天投予約10 mg至約1000 mg之利托那韋。

E74為E73之方法，其中將約50 mg之E61至E68中任一者之化合物及約100 mg之利托那韋分別於每天投予患者兩次。

E75為醫藥組成物，其包含治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其溶劑合物或水合物、或該化合物、溶劑合物或水合物之醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載劑。

E75a為醫藥組成物，其包含治療有效量的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；或其溶劑合物或水合物與醫藥上可

接受的載劑。

E76為E75a之醫藥組成物，其包含根據E62至E68中任一者之化合物。

E77為E69或E70之方法，其中將約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg或750 mg之根據E61至E68中任一者之化合物每天經口投予患者兩次。

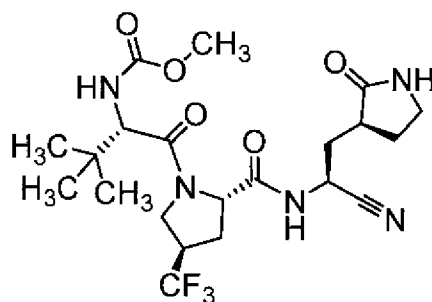
E78為E77之方法，其中將利托那韋每天經口共同投予患者兩次。

E79為E78之方法，其中將約300 mg之根據E61至E68中任一者之化合物及約100 mg之利托那韋每天經口共同投予患者兩次。

E80為E63之化合物，其係以具有在 -73.3 ± 0.1 ppm之化學位移的 ^{19}F 峰及具有在 31.0 ± 0.1 ppm、 27.9 ± 0.1 ppm和 178.9 ± 0.2 ppm之化學位移的 ^{13}C 峰為特徵。

E81為E64之化合物，其係以一或多個選自由下列所組成之群組的峰為特徵：具有在 -73.6 ± 0.1 ppm之化學位移的 ^{19}F 峰及在 26.9 ± 0.1 ppm、 21.6 ± 0.1 ppm和 41.5 ± 0.1 ppm之 ^{13}C 峰。

E82為具有以下結構之化合物 *N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽胺



或其溶劑合物或水合物。

E83為E82之化合物，其為*N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽胺。

E84為醫藥組成物，其包含治療有效量的*N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽胺；或其溶劑合物或水合物與醫藥上可接受的載劑。

E85為治療患者的冠狀病毒感染之方法，該方法包含對治療有需要的患者投予治療有效量的E82或E83之化合物。

E86為E85之方法，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E87為E85或E86之方法，其中每天投予10 mg至1500 mg之E82或E83之化合物。

E88為E85至E87中任一者之方法，其中將化合物經口投予。

E89為E88之方法，其中將200 mg之化合物每天投予兩次。

E90為E1至E30、E45至E46、E50、E50a、E59至E68

和 E80 至 E83 中任一者之化合物靶向 SARS-CoV-2 抑制之方法，作為治療由 SARS-CoV-2 相關性病毒感染所引起的適應症之手段。

E91 為鑑定細胞或病毒路徑之方法，該路徑干擾能用於治療由 SARS-CoV-2 感染所引起的適應症之成員的功能，該方法係藉由投予 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 和 E80 至 E83 中任一者之 SARS-CoV-2 蛋白酶抑制劑化合物。

E92 為使用 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 和 E80 至 E83 中任一者之 SARS-CoV-2 蛋白酶抑制劑化合物作為理解其他 SARS-CoV-2 抑制劑之作用機制的工具之方法。

E93 為使用 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 和 E80 至 E83 中任一者之 SARS-CoV-2 3C 樣蛋白酶抑制劑進行監測基因調升或調降的基因分布 (gene-profiling) 實驗之方法，其係以鑑定用於治療由 SARS-CoV-2 感染 (諸如 COVID-19) 所引起的適應症之抑制劑為目的。

E94 為用於治療哺乳動物的 COVID-19 之醫藥組成物，其含有有效治療 COVID-19 之 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 和 E80 至 E83 中任一者之 SARS-CoV-2 3C 樣蛋白酶抑制劑化合物的量與醫藥上可接受的載劑。

E95 為治療患者的 MERS 之方法，該方法包含對有其需要的患者投予治療有效量的 E1 至 E30、E45 至 E46、E50、E50a、E59 至 E68 和 E80 至 E83 中任一者之化合物。

E96為治療患者的MERS之方法，該方法包含對有其需要的患者投予E31至E35、E51、E51a、E75、E75a、E84和E94中任一者之醫藥組成物。

E97為抑制或預防MERS病毒複製之方法，其包含令SARS-CoV-2冠狀病毒3CL蛋白酶與治療有效量的E1至E30、45至46、50、50a、59至68和80至83中任一者之化合物接觸。

E98為抑制或預防患者的MERS病毒複製之方法，其包含對抑制或預防MERS病毒複製有需要的患者投予治療有效量的E1至E30、45至46、50、50a、59至68和80至83中任一者之化合物。

E99為E1至E30、45至46、50、50a、59至68和80至83中任一者之化合物用於治療冠狀病毒感染之用途。

E100為E99之用途，其中冠狀病毒感染為COVID-19。

E101為E1至E30、45至46、50、50a、59至68和80至83中任一者之化合物在製造藥劑之用途。

E102為用作為藥劑的實施態樣E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

E103為用於治療方法的實施態樣E1至E30中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該方法係如實施態樣E36至E41中任一者所述。

【圖式簡單說明】

[圖1]：來自產生固體形式2的實施例13，甲基第三丁

基醚溶劑合物之替代合成法的 13，甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式 2 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 2]：來自產生固體形式 2 的實施例 13，甲基第三丁基醚溶劑合物之第二替代合成法之 13，甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式 2 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 3]：來自產生固體形式 1 的實施例 13 之再結晶法的實施例 13，固體形式 1 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 4]：實施例 13，固體形式 1 之單晶 X 射線結構測定。以 50% 之或然率的位移參數所繪製的 ORTEP 圖解。

[圖 5]：來自產生固體形式 1 的實施例 13 之再結晶法的實施例 13，固體形式 1 所獲得的粉末圖案(圖 3)及經由 Mercury 軟體自解析之形式 1 之 X 射線單晶數據所產生的經計算之粉末圖案(參見實施例 13，固體形式 1 之單晶 X 射線結構測定)的重疊圖。

[圖 6]：來自產生固體形式 4 的實施例 13 之替代再結晶法的實施例 13，固體形式 4 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 7]：實施例 13，固體形式 4 之單晶 X 射線結構測定。以 50% 之或然率的位移參數所繪製的 ORTEP 圖解。

[圖 8]：來自產生固體形式 4 的實施例 13 之替代再結晶法的實施例 13，固體形式 4 所獲得的粉末圖案(圖 6)及經由 Mercury 軟體自解析之形式 4 之 X 射線單晶數據所產生的經計算之粉末圖案(參見實施例 13，固體形式 4 之單晶 X 射線結構測定)的重疊圖。

[圖 9]：來自實施例 96 的實施例 13，固體形式 5 之粉末

X射線繞射圖案。

[圖 10]：中間物 C16，HCl 鹽之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 11]：中間物 C91 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 12]：中間物 C91 之單晶 X 射線結構測定。以 50% 之或然率的位移參數所繪製的 ORTEP 圖解。

[圖 13]：中間物 C92 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 14]：中間物 C42 之粉末 X 射線繞射圖案。

[圖 15]：中間物 C42 之單晶 X 射線結構測定。以 50% 之或然率的位移參數所繪製的 ORTEP 圖解。

【實施方式】

本發明之詳細說明

出於如本文所述及所請求之本發明的目的，下列的術語係定義如下：

如本文所使用的術語「包含 (comprising)」及「包括 (including)」係以其開放、非限制性意義使用。如本文所使用的術語「治療 (treating)」，除非另有其他指示，意指逆轉、緩解、抑制此術語適用之疾患或病症或此疾患或病症的一或多種症狀之進展，或預防此疾患或病症或此疾患或病症的一或多種症狀。在治療 COVID-19 之方法中，應理解 COVID-19 為經 SARS-CoV-2 病毒感染而於患者中引起的疾病。應理解 SARS-CoV-2 病毒涵蓋最初發現的病毒株以及出現諸如但不限於下列的病毒株之突變株，諸如 B.1.1.7 (UK 變異株)、B.1.351 (南非變異株)、P.1 (巴西變

異株)和B.1.427/B.1.429 (加州變異株)。如本文所使用的術語「治療(treatment)」，除非另有其他指示，係指如上文剛定義之「治療(treating)」的治療作為。

術語「患者」係指溫血動物，諸如天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、牛、山羊、綿羊、馬、猴、黑猩猩和人類。關於COVID-19之治療，本發明之方法特別有用於治療人類患者。

術語「醫藥上可接受的」意指物質或組成物在化學及/或毒理學上必須與包含調配物的其他成分及/或欲以其治療之哺乳動物可相容。

術語「治療有效量」意指本發明化合物的量以(i)治療或預防特定的疾病、病症或疾患，(ii)減弱、改善或消除特定的疾病、病症或疾患之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所述之特定的疾病、病症或疾患之一或多種症狀的發作。

如本文所使用的術語「烷基」係指直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除氫而自烴獲得的取代基)；在一個實施態樣中，其含有一至八個碳原子，在另一實施態樣中，其含有一至六個碳原子，且在又另一實施態樣中，其含有一至三個碳原子。此等取代基的非限制性實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和異丙基)、丁基(包括正丁基、異丙基、第二丁基和第三丁基)、戊基、異戊基、己基、庚基、辛基及類似者。在另一實施態樣中，其含有一至三個碳且由甲基、乙基、正丙基和異丙基所組成。

如本文所使用的術語「炔基」係指含有碳-碳參鍵的直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除氫而自含有參鍵之烴獲得的取代基)；在一個實施態樣中，其含有二至六個碳原子。此等取代基的非限制性實例包括丙-2-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、戊-4-炔-1-基和己-5-炔-1-基。

術語「烷氧基」係指連接至氧基團之直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除OH之氫而自烴醇獲得的取代基)；在一個實施態樣中，其含有一至六個碳原子。此等取代基的非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和異丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基和第三丁氧基)、戊氧基、己氧基及類似者。在另一實施態樣中，其具有一至三個碳且由甲氧基、乙氧基、正丙氧基和異丙氧基所組成。連接至烷基的烷氧基被稱為烷氧基烷基。烷氧基烷基的實例為甲氧基甲基。

術語「炔氧基」係指連接至氧基團之含有碳-碳參鍵的直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除OH之氫而自含有參鍵之烴獲得的取代基)；在一個實施態樣中，其含有三至六個碳原子。此等取代基的非限制性實例包括丙炔氧基、丁炔氧基和戊炔氧基及類似者。

在一些事例中，在烴基取代基(亦即烷基、環烷基等)中的碳原子數目係由前綴「C_x-C_y-」或「C_{x-y}」指出，其中x為取代基中最少的碳原子數目及y為最多的碳原子數目。因此，例如，「C₁-C₈烷基」或「C₁₋₈烷基」係指含有1至8個碳原子的烷基取代基，「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷

基」係指含有1至6個碳原子的烷基取代基，「 C_1-C_3 烷基」或「 C_{1-3} 烷基」係指含有1至3個碳原子的烷基取代基。進一步例證 C_3-C_6 環烷基或 C_{3-6} -環烷基係指含有3至6個碳環原子的飽和環烷基。

術語「環烷基」係指藉由移除飽和碳環分子之氫而獲得的碳環取代基，例如具有三至七個碳原子的環烷基。術語「環烷基」包括單環飽和碳環。術語「 C_3-C_7 環烷基」意指三至七員環系統之基團，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。術語「 C_3-C_6 環烷基」意指三至六員環系統之基團，其包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。環烷基亦可為雙環狀或螺環狀碳環。例如，術語「 C_3-C_{12} 環烷基」包括單環狀碳環及雙環狀和螺環狀環烷基部分，諸如雙環戊基、雙環己基、雙環庚基、雙環辛基、雙環壬基、螺環戊基、螺環己基、螺環庚基、螺環辛基和螺環壬基。

術語「 C_3-C_6 環烷氧基」係指連接至氧基團之三至六員環烷基。實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基和環己氧基。

術語「芳基」係指碳環芳族系統。術語「 C_6-C_{10} 芳基」係指具有3至10個原子的碳環芳族系統，且包括苯基和萘基。

在某些情況下，在含有一或多個雜原子的環狀取代基（亦即雜芳基或雜環烷基）中的原子數目係由前綴「x至y員」表明，其中x為構成取代基的環部分之最少的原子數

目及 y 為最多的原子數目。因此，例如，「4至6員雜環烷基」係指在雜環烷基的環部分中含有4至6個原子的雜環烷基，包含一至三個雜原子。同樣地，短語「5至6員雜芳基」係指在雜芳基的環部分中含有5至6個原子的雜芳基及「5至10員雜芳基」係指在雜芳基的環部分中含有5至10個原子的雜芳基，各包括一或多個雜原子。此外，短語「5員雜芳基」及「6員雜芳基」分別係指五員雜芳族環系統及六員雜芳族環系統。存在於該等環系統中的雜原子係選自 N、O 和 S。

術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指 -OH。當與另一術語組合使用時，前綴「羥基」表明與前綴連接的取代基經一或多個羥基取代基取代。攜有與一或多個羥基取代基連接的碳之化合物類包括例如醇、烯醇和酚。術語氰基及腈係指 -CN 基團。術語「側氧基」意指以雙鍵連接至碳的氧(亦即當 R^4 為側氧基時，則 R^4 與其連接的碳一起為 C=O 部分)。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(可描述為 -F)、氯(可描述為 -Cl)、溴(可描述為 -Br)或碘(可描述為 -I)。

術語「雜環烷基」係指藉由移除含有指定的原子總數目(諸如4至6個環原子或4至12個原子)之飽和或部分飽和環結構之氫所獲得的取代基，其中環原子中至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成之群組。可將硫氧化[亦即 S(O) 或 S(O)₂]或不氧化。在具有雜環烷基取代基的基團中，與基團結合

之雜環烷基取代基的環原子可為氮雜原子，或其可為環碳原子。同樣地，若雜環烷基取代基依次地經基團或取代基取代，則基團或取代基可與氮雜原子結合，或其可與環碳原子結合。應理解雜環基團可為單環、雙環、多環或螺環。

術語「雜芳基」係指含有指定的環原子數目之芳族環結構，其中環原子中至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成之群組。雜芳基取代基的實例包括6員雜芳基取代基，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和嗒嗪基；及5員雜芳基取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基和異噻唑基。雜芳基亦可為雙環雜芳族基團，諸如吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基及類似者。在具有雜芳基取代基的基團中，與基團結合之雜芳基取代基的環原子可為雜原子中之一者，或其可為環碳原子。同樣地，若雜芳基取代基依次地經基團或取代基取代，則基團或取代基可與雜原子中之一者結合，或其可與環碳原子結合。術語「雜芳基」亦包括吡啶基*N*-氧化物及含有吡啶*N*-氧化物環之基團。另外，雜芳基可含有側氧基，諸如存在於吡啶酮基團中的側氧基。更多的實例包括呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑

基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶-2(1*H*)-酮基、嗒吡-2(1*H*)-酮基、嘧啶-2(1*H*)-酮基、吡嗪-2(1*H*)-酮基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基和吡唑并[1,5-*a*]吡啶基。可將雜芳基進一步取代，如本文所定義。

單環雜芳基及雜環烷基的實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、苯硫基、二氫苯硫基、四氫苯硫基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊二烯基(dithiolyl)、氧硫雜環戊二烯基(oxathiolyl)、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻噁二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、吡喃基(包括1,2-吡喃基或1,4-吡喃基)、二氫吡喃基、吡啶基、哌啶基、二吡基(diazinyl)(包括嗒吡基、嘧啶基、哌吡基、三吡基(包括*s*-三吡基、*as*-三吡基和*v*-三吡基)、噁吡基(包括2*H*-1,2-噁吡基、6*H*-1,3-噁吡基或2*H*-1,4-噁吡基)、異噁吡基(包括鄰-異噁吡基或對-異噁吡基)、噁唑啶基、異噁唑啶基、噁噻吡基(包括1,2,5-噁噻吡基或1,2,6-噁噻吡基)、噁二吡基(包括2*H*-1,2,4-噁二吡基或2*H*-1,2,5-噁二吡基)和嗎啉基。

術語「雜芳基」亦可包括(當如此指出時)具有兩個環之環系統，其中此等環可稠合，且其中一個環為芳族及另

一環不完全為共軛芳族系統的一部分(亦即雜芳族環可與環烷基或雜環烷基環稠合)。此等環系統的非限制實例包括5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊并[c]吡啶基、1,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶基、2,4,5,6-四氫環戊并[c]吡啶基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]三嗪基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三嗪并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑基和4,5,6,7-四氫-2*H*-吲唑基。應理解若碳環或雜環部分可通過不同的環原子鏈結或以其他方式連接至指定的基質而未表示特定的連接點，則意欲為所有可能的點，不論是通過碳原子或例如三價氮原子。例如，術語「吡啶基」意指2-、3-或4-吡啶基，術語「噻吩基」意指2-或3-噻吩基等等。

若取代基經說明為「獨立地」具有超過一個變型，則取代基之各實例係選自可取用的變型名單，與其他的取代基無關。各取代基因此可與其他取代基相同或不同。

若取代基經說明為「獨立地選自」群組，則取代基之各實例的選擇與其他的取代基無關。各取代基因此可與其他取代基相同或不同。

如本文所使用的術語「式I」、「式I'」或「式I''」在下文可稱為「本發明化合物(類)」、「本發明」及「式I、I'或I''化合物(類)」。經定義之此等術語亦包括式I、I'及I''化合物的所有形式，包括其水合物類、溶劑合物類、異

構物類、晶形和非晶形類、同晶型物類、多晶型物類及代謝物類。例如，本發明化合物類或其醫藥上可接受的鹽類可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物具有與濕度無關的明確界定之化學計量。然而，當弱結合溶劑或水時(如在通道溶劑合物類及吸濕性化合物類中)，水/溶劑含量係取決於濕度及乾燥條件而定。在此等例子中，以非化學計量為標準。

本發明化合物類可以晶籠化合物類或其他的複合物類存在。複合物類包括在本發明之範圍內，諸如晶籠化合物類、藥物-主體包含複合物類(drug-host inclusion complexes)，其中藥物及主體係以化學計量或非化學計量的量存在。亦包括含有二或更多種有機及/或無機組分的本發明化合物類之複合物類，其可呈化學計量或非化學計量的量。所得複合物類可經離子化、部分離子化或非離子化。關於此等複合物類之綜述，參見Haleblian (1975年八月)之J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288。

本發明化合物類具有不對稱碳原子。本發明化合物類的碳-碳鍵在本文中可使用實線(——)、實心楔形(▲)或點線楔形(.....)描述。使用實線描述連接至不對稱碳原子之鍵意在表明包括在該碳原子上所有可能的立體異構物(例如特定的鏡像異構物、消旋性混合物等)。使用實心或點線楔形描述連接至不對稱碳原子之鍵意在表明僅意味著包括所示的立體異構物。式I、I'及I''化合物類有可能可含有超過一個不對稱碳原子。在該等化合物類中，使用實線

描述連接至不對稱碳原子之鍵意在表明意味著包括所有可能的立體異構物。例如，除非另有其他陳述，否則意欲使式I、I'及I''化合物類可以鏡像異構物和非鏡像異構物或以其消旋物和混合物存在。使用實線描述連接至式I、I'及I''化合物中的一或多個不對稱碳原子之鍵及使用實心或點線楔形描述連接至相同化合物中的其他不對稱碳原子之鍵意在表明以非鏡像異構物之混合物存在。

式I、I'及I''之立體異構物包括本發明化合物類的順式和反式異構物、光學異構物(諸如R和S鏡像異構物)、非鏡像異構物、幾何異構物、旋轉異構物、構形異構物及互變異構物，包括展現超過一種類型之異構現象的化合物類；及其混合物(諸如消旋物和非鏡像異構物對)。亦包括酸加成鹽類或鹼加成鹽類，其中相對離子具有光學活性(例如D-乳酸鹽或L-離胺酸)或消旋性(例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸)。

當任何消旋物結晶時，可能有兩種不同類型的晶體。第一類型為上文述及之消旋性化合物(真正的消旋物)，其中得到一種含有兩種呈等莫耳量的鏡像異構物之均質形式的晶體。第二類型為消旋性混合物或晶團，其中得到兩種呈等莫耳量形式的晶體，各包含單一鏡像異構物。

本發明化合物類(諸如式I、I'及I''化合物類)可展現互變異構性現象；此等互變異構物亦被視為本發明化合物類。所有此等互變異構物形式及其混合物包括在式I、I'及I''化合物類的範圍內。互變異構物係以溶液中的互變異構

物組之混合物存在。在固體形式中，通常以一種互變異構物佔優勢。即使可能說明一種互變異構物，但是本發明包括式I、I'及I''化合物類及其鹽類的所有互變異構物。

如本文所使用的短語「醫藥上可接受的鹽(類)」，除非另有其他指示，包括可存在於本文所述之化合物類中的酸性或鹼性基團之鹽類。在本發明之方法中所使用的鹼性本質之化合物類能夠與各種無機和有機酸類形成各種廣泛的鹽類。可用於製備此等鹼性化合物類之醫藥上可接受的酸加成鹽類之酸類為那些形成無毒性酸加成鹽類之酸類，亦即含有藥理上可接受的陰離子之鹽類，諸如乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edislyate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙基琥珀酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、己基間苯二酚鹽、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物

(triethiodode)和戊酸鹽。

關於本發明之方法中所使用的本發明化合物類，若化合物類亦以互變異構物形式存在，則本發明關於那些互變異構物及所有此等互變異構物和其混合物之用途。

本發明亦包括化合物類及以經同位素標記之化合物類治療冠狀病毒感染(諸如 COVID-19)之方法及抑制 SARS-CoV-2 之方法，該經同位素標記之化合物類係與本文所列舉之化合物類相同，但事實在於一或多個原子係經具有與經常於自然中發現的原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物類中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之同位素的本發明化合物類、其前藥類及該化合物類或該前藥類之醫藥上可接受的鹽類係在本發明之範圍內。特定的經同位素標記之本發明化合物類(例如那些併入放射性同位素，諸如 ^3H 和 ^{14}C 之化合物類)有用於藥物及/或受質組織分佈檢定法。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素係出於彼等容易製備及可檢測性而為特佳的。再者，經較重的同位素(諸如氘，亦即 ^2H)取代可由於更大的代謝穩定性而供給特定的治療優點，例如增加的活體內半生期或減少的劑量需求，且因此在某些情況下可能較佳。在本發明之方法中所使用的經同位素標記之化合物類及其前藥類通常可藉由以可輕易取得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之

試劑來進行製備本技術中所揭示之化合物類的程序而製得。

本發明亦涵蓋使用醫藥組成物類之方法及通過投予本發明化合物類之前藥類治療冠狀病毒感染(諸如 COVID-19 感染)之方法。具有游離胺基、醯胺基或羥基之化合物類可轉化成前藥類。前藥類包括其中胺基酸殘基或二或更多種(例如二、三或四種)胺基酸殘基之多肽鏈係通過酯鍵共價連結至本發明之方法中所使用的化合物類之羥基的化合物類。胺基酸殘基包括但不限於常以三個字母符號標示的 20 種天然生成胺基酸，且亦包括 4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素(desmosine)、異鎖鏈素、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸和甲硫胺酸。亦涵蓋額外類型的前藥類。例如，游離羥基可使用包括但不限於以下的基團衍化：半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基胺基乙酸酯和磷醯氧基甲氧基羰基，如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中所略述。亦包括羥基和胺基之胺甲酸酯前藥類，如羥基之碳酸酯前藥類、磺酸酯和硫酸酯。亦涵蓋羥基之衍化，如(醯氧基)甲醚和(醯氧基)乙醚，其中醯基可為視需要地經包括但不限於醚、胺和羧酸官能基之基團取代之烷酯，或其中醯基為如上述之胺基酸酯。此類型的前藥類說明於 *J. Med. Chem.*, 1996, 29, 10 中。游離胺亦可衍化為醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有該等前藥部分可併入包括但不限於醚、胺和羧酸官能基之基團。

本發明化合物類亦可與其他藥物類組合用於本發明之方法中。例如，以本發明之 SARS-CoV-2 冠狀病毒 3CL 蛋白酶抑制劑及干擾素(諸如干擾素 α 或聚乙二醇化干擾素，諸如 PEG-Intron 或 Pegasus) 給藥經 SARS-CoV-2 冠狀病毒感染的患者(亦即患有 COVID-19 的患者)可提供比單獨給藥干擾素、聚乙二醇化干擾素或 SARS-CoV-2 冠狀病毒抑制劑更大的臨床效益。可在本發明之方法中使用的其他附加劑包括地塞米松、阿奇黴素和瑞德西韋。更大的臨床效益的實例可包括減少更多的 COVID-19 症狀、更快的症狀緩解時間、減輕的肺部病變、減少更多在患者中的 SARS-CoV-2 冠狀病毒量(病毒載量)和降低的死亡率。

SARS-CoV-2 冠狀病毒感染表現 P-醣蛋白之細胞。本發明之一些 SARS-CoV-2 冠狀病毒 3CL 蛋白酶抑制劑為 P-醣蛋白受質。抑制亦為 P-醣蛋白受質的 SARS-CoV-2 冠狀病毒之化合物類可以 P-醣蛋白抑制劑給藥。P-醣蛋白抑制劑的實例為維拉帕米(verapamil)、長春花鹼、酮康唑(ketoconazole)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋或環孢素。P-醣蛋白抑制劑係藉由抑制本發明之 SARS-CoV-2 冠狀病毒抑制劑自細胞外排起作用。抑制基於 P-醣蛋白之外排防止由於 P-醣蛋白外排而降低 SARS-CoV-2 冠狀病毒抑制劑之細胞內濃度。抑制 P-醣蛋白外排得到較高的 SARS-CoV-2 冠狀病毒抑制劑之細胞內濃度。以本發明之 SARS-CoV-2 冠狀病毒 3CL 蛋白酶抑制劑及 P-醣蛋白抑制劑給藥經 SARS-CoV-2 冠狀病毒感染的患者可藉由增加 SARS-

CoV-2冠狀病毒3CL蛋白酶抑制劑之細胞內濃度而降低達成有效劑量所需的SARS-CoV-2冠狀病毒3CL蛋白酶抑制劑的量。

在可用於增加哺乳動物對本發明化合物的暴露量之藥劑之中，其為可作為細胞色素P450 (CYP450)酵素之至少一種同功型的抑制劑起作用之藥劑。可受到有利的抑制之CYP450的同功型包括但不限於CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4。在本發明之方法中所使用的化合物類包括可為CYP3A4受質且以CYP3A4代謝之化合物類。以SARS-CoV-2冠狀病毒抑制劑(其為CYP3A4受質，諸如SARS-CoV-2冠狀病毒3CL蛋白酶抑制劑)及CYP3A4抑制劑(諸如利托那韋、奈非那韋或地拉韋啉(delavirdine))給藥經SARS-CoV-2冠狀病毒感染的患者降低CYP3A4對SARS-CoV-2冠狀病毒抑制劑之代謝。這導致降低的SARS-CoV-2冠狀病毒抑制劑清除率及增加的SARS-CoV-2冠狀病毒抑制劑血漿濃度。降低的清除率及較高的血漿濃度可導致較低的SARS-CoV-2冠狀病毒抑制劑有效劑量。

可與本發明之方法中的SARS-CoV-2抑制劑組合使用之附加治療劑包括下列：

PLpro抑制劑：阿皮莫德(Apilomod)、EIDD-2801、利巴韋林(Ribavirin)、纈更昔洛韋(Valganciclovir)、 β -胸腺核苷、阿斯巴甜(Aspartame)、氧烯洛爾(Oxprenolol)、強力黴素(Doxycycline)、醋奮乃靜(Acetophenazine)、碘普

胺(Iopromide)、核黃素、瑞普特羅(Reproterol)、2,2'-環胞苷(Cyclocytidine)、氯黴素(Chloramphenicol)、氯苯甘醚胺甲酸酯(Chlorphenesin carbamate)、左羥丙哌嗪(Levodropropizine)、頭孢孟多(Cefamandole)、氟尿苷(Floxuridine)、泰格環黴素(Tigecycline)、培美曲塞(Pemetrexed)、L(+)-抗壞血酸、麩胱甘肽、柑果苷素、腺苷蛋胺酸(Ademetionine)、馬索羅酚(Masoprocol)、異維甲酸(Isotretinoin)、單挫林(Dantrolene)、磺胺塞拉金(Sulfasalazine)抗菌劑、水飛薊素(Silybin)、尼卡第平(Nicardipine)、西地那非(Sildenafil)、桔梗皂苷(Platycodin)、金黃酮、新橘皮苷(Neohesperidin)、貝加黃酮(Baicalin)、蘇葛三醇(Sugetriol)-3,9-二乙酸酯、(-)-表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、費坦素(Phaitanthrin) D、2-(3,4-二羥基苯基)-2-[[2-(3,4-二羥基苯基)-3,4-二氫-5,7-二羥基-2*H*-1-苯并吡喃-3-基]氧基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-3,4,5,7-四醇、2,2-二(3-吡啶基)-3-吡啶酮、丙酸(*S*)-(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-甲醯胺基-1,4*a*-二甲基-6-亞甲基-5-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫萘-2-基-2-胺基-3-苯酯、白皮杉醇(Piceatannol)、迷迭香酸(Rosmarinic acid)和厚朴酚(Magnolol)。

3CLpro抑制劑：賴甲四環素(Lymecycline)、氯己定(Chlorhexidine)、阿夫若欣(Alfuzosin)、西司他丁(Cilastatin)、啡莫替定、阿米三嗪(Almitrine)、普羅加比

(Progabide)、奈帕芬胺(Nepafenac)、卡維地洛(Carvedilol)、安佩那維(Amprenavir)、泰格環黴素、孟魯司特(Montelukast)、胭脂蟲酸、含羞草鹼、黃素、黃體素、頭孢匹胺(Cefpiramide)、非奈西林(Phenethicillin)、坎沙曲(Candoxatril)、尼卡第平(Nicardipine)、戊酸雌二醇(Estradiol valerate)、吡格列酮(Pioglitazone)、考尼伐坦(Conivaptan)、替米沙坦(Telmisartan)、強力黴素、羧四環素、5-((*R*)-1,2-二噻啉-3-基)戊酸(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-甲醯胺基-1,4*a*-二甲基-6-亞甲基-5-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫萘-2-酯、貝土洛那(Betulonal)、金黃酮-7-*O*- β -葡萄糖醛酸苷、穿心蓮內酯苷(Andrographiside)、2-硝基苯甲酸(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-甲醯胺基-1,4*a*-二甲基-6-亞甲基-5-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫萘-2-酯、2 β -羥基-3,4-開環(seco)-木栓烷-27-羧酸(friedelolactone-27-oic acid)、丙酸(*S*)-(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-甲醯胺基-1,4*a*-二甲基-6-亞甲基-5-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫萘-2-基-2-胺基-3-苯酯、異迪克提諾(Isodecortinol)、酵母固醇(Cerevisterol)、柑果苷、新柑果苷、穿心蓮潘林內酯(Andrograpanin)、苯甲酸2-((1*R*,5*R*,6*R*,8*aS*)-6-羥基-5-(羥基甲基)-5,8*a*-二甲基-2-亞甲基十氫萘-1-基)乙酯、大波斯菊苷(Cosmosiin)、克雷斯托卡頓(Cleistocaltone) A、2,2-二(3-吡啶基)-3-吡啶酮、拜洛賓(Biorobin)、格尼地辛(Gnidicin)、非雷姆利諾(Phyllaemblinol)、茶黃素3,3'-二-

O-沒食子酸酯、迷迭香酸、高盛賽德(Kouitchenside) I、丁香油素(Oleanolic acid)、豆固-5-烯-3-醇、去乙醯基龍膽苦苷(Deacetylcentapicrin)和博全莫(Berchemol)。

RdRp 抑制劑：纈更昔洛韋、氯己定、頭孢布烯(Ceftibuten)、酚丙喘寧(Fenoterol)、氟達拉濱(Fludarabine)、艾妥可那唑(Itraconazole)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、阿托奎酮(Atovaquone)、鵝去氧膽酸(Chenodeoxycholic acid)、色甘酸(Cromolyn)、泮庫溴鉍(Pancuronium bromide)、皮質酮、替勃龍(Tibolone)、新生黴素(Novobiocin)、水飛薊素、伊達比星(Idarubicin)、溴隱亭(Bromocriptine)、地芬諾酯(Diphenoxylate)、苯乙哌啶(Benzylpenicilloyl) G、達比加群酯(Dabigatran etexilate)、畢吐隆那(Betulonal)、格尼地辛、 $2\beta,30\beta$ -二羥基-3,4-開環-木栓烷-27-內酯、14-脫氧-11,12-二去氫穿心蓮內酯(didehydroandrographolide)、格尼狄春(Gniditrin)、茶黃素3,3'-二-*O*-沒食子酸酯、2-胺基-3-苯基丙酸(*R*)-((1*R*,5*aS*,6*R*,9*aS*)-1,5*a*-二甲基-7-亞甲基-3-側氧基-6-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫-1*H*-苯并[*c*]氮呋-1-基)甲酯、 2β -羥基-3,4-開環-木栓烷-27-羧酸、2-(3,4-二羥基苯基)-2-[[2-(3,4-二羥基苯基)-3,4-二氫-5,7-二羥基-2*H*-1-苯并吡喃-3-基]氧基]-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-3,4,5,7-四醇、非雷姆利辛(Phyllaemblicin) B、14-羥基香附酮(cyperotundone)、穿心蓮內酯苷、苯甲酸2-((1*R*,5*R*,6*R*,8*aS*)-6-羥基-5-(羥基甲基)-5,8*a*-二甲基-2-亞甲

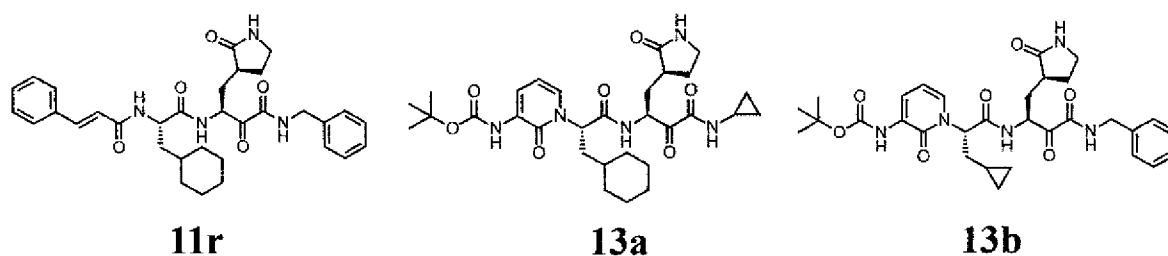
基十氫萘-1-基)乙酯、穿心蓮內酯(Andrographolide)、蘇葛三醇-3,9-二乙酸酯、貝加黃酮、5-((*R*)-1,2-二噻啉-3-基)戊酸(1*S*,2*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-甲醯胺基-1,4*a*-二甲基-6-亞甲基-5-((*E*)-2-(2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基)乙烯基)十氫萘-2-酯、1,7-二羥基-3-甲氧基氧雜蒽酮、1,2,6-三甲氧基-8-[(6-*O*-β-*D*-吡喃木糖基-β-*D*-吡喃葡萄糖基)氧基]-9*H*-氧雜蒽-9-酮和1,8-二羥基-6-甲氧基-2-[(6-*O*-β-*D*-吡喃木糖基-β-*D*-吡喃葡萄糖基)氧基]-9*H*-氧雜蒽-9-酮、8-(β-*D*-吡喃葡萄糖氧基)-1,3,5-三羥基-9*H*-氧雜蒽-9-酮。

可在本發明之方法中使用的附加治療劑包括洋芫荽苷(Diosmin)、柑果苷、MK-3207、維奈托克(Venetoclax)、二氫麥角克鹼、勃拉嗪(Bolazine)、R428、地特氯鉍(Ditercalinium)、依托泊苷(Etoposide)、替尼泊苷(Teniposide)、UK-432097、伊立替康(Irinotecan)、魯瑪卡托(Lumacaftor)、維帕他韋(Velpatasvir)、伊盧多林(Eluxadoline)、雷迪帕韋(Ledipasvir)、洛匹那韋(Lopinavir)/利托那韋+利巴韋林、阿爾費隆(Alferon)和普賴鬆(prednisone)。在本發明之方法中有用的其他附加劑包括地塞米松、阿奇黴素和瑞德西韋，以及波普瑞韋、烏米芬韋(umifenovir)和法維匹拉韋。

可在本發明之方法中使用的其他附加劑包括下文所示以11r、13a和13b標示之α-酮基醯胺化合物類，如Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Rox, K.; Hilgenfeld, R.; X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2

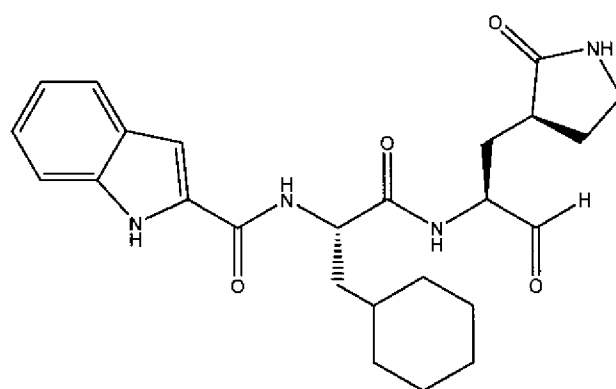
Enables Design of α -Ketoamide Inhibitors; bioRxiv preprint

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879> 中所述



可在本發明之方法中使用的其他附加劑包括 RIG 1 路徑活化劑，諸如那些在美國專利第 9,884,876 號中所述者。

其他的附加治療劑包括蛋白酶抑制劑，諸如那些在 Dai W, Zhang B, Jiang X-M 等人之 Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020;368(6497):1331-1335 中所述者，包括諸如下文所示之化合物和以 DC402234 標示之化合物的化合物類



本發明之另一實施態樣為治療患者的 COVID-19 之方法，其中除了投予本發明化合物(亦即式 I、I' 或 I'' 化合物或其溶劑合物或水合物、或化合物或其溶劑合物或水合物之醫藥上可接受的鹽)以外，亦投予附加劑，且附加劑係選自抗病毒劑(諸如瑞德西韋、加利西韋、法維拉韋/阿維

法韋、莫紐拉韋 (MK-4482/EIDD 2801)、AT-527、AT-301、BLD-2660、法維匹拉韋、卡莫司他、SLV213恩曲他濱/替諾福韋、克列夫定、達塞曲匹、波普瑞韋和ABX464)、糖皮質素(諸如地塞米松和氫皮質酮)、恢復期血漿、重組人類血漿(諸如凝溶膠蛋白(Rhu-p65N))、單株抗體(諸如瑞格丹單抗(Regkirova)、拉瓦珠單抗(Ultomiris)、VIR-7831/VIR-7832、BRII-196/BRII-198、COVI-AMG/COVI DROPS (STI-2020)、巴拉尼單抗(LY-CoV555)、馬維利單抗、勒隆利單抗(PRO140)、AZD7442、朗齊魯單抗、英利昔單抗、阿達木單抗、JS 016、STI-1499 (COVIGUARD)、拉那德單抗(Takhzyro)、康納金單抗(Ilaris)、吉斯魯單抗和奧替利單抗)、抗體雞尾酒(諸如卡西維單抗/伊迪維單抗(REGN-Cov2))、重組融合蛋白質(諸如MK-7110 (CD24Fc/SACCOVID))、抗凝血劑(諸如肝素和阿哌沙班)、IL-6受體促效劑(諸如托西珠單抗(Actemra)和沙瑞盧單抗(Kevzara))、PIKfyve抑制劑(諸如阿匹莫德二甲磺酸鹽)、RIPK1抑制劑(諸如DNL758)、DC402234、VIP受體促效劑(諸如PB1046)、SGLT2抑制劑(諸如達格列淨)、TYK抑制劑(諸如阿畢替尼)、激酶抑制劑(諸如ATR-002、貝西替尼、阿卡拉布魯替尼、洛嗎莫德、巴瑞替尼和托法替尼)、H2阻斷劑(諸如啡莫替定)、驅蟲劑(諸如耐克螺)、弗林蛋白酶抑制劑(諸如重氮胺苯脒)。

術語「SARS-CoV-2抑制劑」意指本文所述之任何

SARS-CoV-2-相關性冠狀病毒3C樣蛋白酶抑制劑化合物或其醫藥上可接受的鹽、水合物、前藥、活性代謝物或溶劑化合物，或以任何方式抑制SARS-CoV-2複製之化合物。

術語「干擾或預防」在細胞中的SARS-CoV-2相關性冠狀病毒(「SARS-CoV-2」)病毒複製意指與未經本發明化合物處理之細胞相比，減少在經本發明化合物處理之細胞中的SARS-CoV-2複製或子代病毒必要的SARS-CoV-2組分生產。測定SARS-CoV-2病毒複製是否已減少之簡單且方便的檢定法包括針對個體血液中的抗SARS-CoV-2抗體存在、不存在或存在減少之ELISA檢定法(Nasoff等人之PNAS 88:5462-5466, 1991)、RT-PCR (Yu等人之in Viral Hepatitis and Liver Disease 574-577, Nishioka, Suzuki and Mishiro (Eds.); Springer-Verlag, Tokyo, 1994)。此等方法為那些本技術之普通技能者所熟知者。另一選擇地，可將來自經轉導及感染之「對照」細胞的總RNA單離，且接受以點狀墨點法或北方墨點法分析及以SARS-CoV-2特異性DNA探測以測定SARS-CoV-2複製是否減少。另一選擇地，降低SARS-CoV-2蛋白質表現亦可作為抑制SARS-CoV-2複製之指標。與對照細胞相比，減少50%以上之SARS-CoV-2複製通常係量化SARS-CoV-2複製之預防。

若在本發明之方法中所使用的SARS-CoV-2抑制劑化合物為鹼，則所欲鹽可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括以無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者)或以有機酸(諸如乙酸、順丁烯二酸、琥珀

酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃糖苷酸(諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳香酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸或乙磺酸)及類似者處理游離鹼。

若在本發明之方法中所使用的 SARS-CoV-2 抑制劑化合物為酸，則所欲鹽可以本技術中已知的任何適合的方法製備，包括以無機或有機鹼[諸如胺(一級、二級或三級)]、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物處理游離酸。適合的鹽類之例證性實例包括自胺基酸(諸如甘胺酸和精胺酸)、氨、一級胺、二級胺、三級胺及環胺(諸如哌啶、嗎啉和哌啶)衍生之有機鹽類，以及自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁和鋰衍生之無機鹽類。

在 SARS-CoV-2 抑制劑化合物類、前藥類、鹽類或溶劑化合物類為固體的例子中，那些熟習本技術領域者應理解在本發明之方法中所使用的化合物、前藥類、鹽類及溶劑化合物類可以不同的多晶形或晶形存在，意欲使所有此等皆在本發明及指定之化學式範圍內。另外，在本發明之方法中所使用的化合物、鹽類、前藥類及溶劑化合物類可以互變異構物存在，意欲使所有此等皆在本發明之廣泛的範圍內。

增溶劑亦可與本發明化合物一起使用以增加化合物類在生理學上可接受的溶液之水中的溶解度。該等增溶劑包括環糊精、丙二醇、二乙基乙醯胺、聚乙二醇、Tween、

乙醇和微胞形成劑。所供給之增溶劑為環糊精，特別為 β -環糊精，且特別為羥基丙基 β -環糊精和磺丁基醚 β -環糊精。

在一些例子中，在本發明之方法中所使用的 SARS-CoV-2 抑制劑化合物類、鹽類、前藥類及溶劑合物類可具有手性中心。當手性中心存在時，化合物、鹽類、前藥類及溶劑合物類可以單一立體異構物、消旋物及/或鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物存在。意欲使所有此等單一立體異構物、消旋物及其混合物皆在本發明之廣泛的範圍內。

如那些熟習本技術領域者概括的理解，光學上純的化合物為鏡像異構性純的化合物。如本文所使用的術語「光學上純的」意在指包含至少足夠活性之化合物。得到具有所欲藥理學上純的本發明化合物之化合物的光學上純量之單一鏡像異構物較佳地包含至少 90% 之單一異構物 (80% 之鏡像異構物超越量)，更佳為至少 95% (90% 之 e.e.)，甚至更佳為至少 97.5% (95% 之 e.e.)，且最佳為至少 99% (98% 之 e.e.)。

如本文所使用的術語「治療(treating)」，除非另有其他指示，意指逆轉、緩解、抑制此術語適用之疾患或病症或此疾患或病症的一或多種症狀之進展，或預防此等疾患或病症或此疾患或病症的一或多種症狀。如本文所使用的術語「治療(treatment)」，除非另有其他指示，係指如上文剛定義之「治療(treating)」的治療作為。在本發明較佳

的實施態樣中，「治療(treatment)」或「治療(treating)」意指至少減輕人類的疾病狀況，亦即以抑制 SARS-CoV-2 3C 樣蛋白酶(其為 SARS-CoV-2，COVID-19 之病原體的主要蛋白酶)之活性來緩解。發燒、疲倦及乾咳為遭受 COVID-19 的患者之主要疾病表現形式，而鼻塞、流鼻涕及上呼吸道的其他症狀不常見。北京市疾病控制及預防中心表明 COVID-19 的典型病例具有漸進的惡化過程。COVID-19 可基於 2019-nCoV 引起的肺炎之診斷及治療(試驗版本 4)而由中華人民共和國國家衛生健康委員會(National Health Commission of the People's Republic of China)以疾病的嚴重性分類成輕症、一般、重症及危重症型。可於線上取得：<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4/files/c791e5a7ea5149f680fdcb34dac0f54e.pdf>：(1)輕症病例—臨床症狀為輕微的且以胸部電腦斷層攝影(CT)未發現肺炎；(2)一般病例—發熱、呼吸道症狀，且發現患者具有肺炎的影像學表現；(3)重症病例—下列三種狀況之一：呼吸窘迫、呼吸速率 ≥ 30 次/分鐘(靜息狀態，其係指氧飽和度 $\leq 93\%$)、動脈血氧分壓(PaO_2)/吸氧濃度(FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)；(4)危重症病例—下列三種狀況之一：呼吸衰竭及需要機械通氣、休克或需要監護病房之其他器官的相關衰竭。目前的臨床數據顯示大多數死亡發生在老年患者中。然而，文件記載有重症病例發生在具有獨特因素的年輕人中，特別為那些患有慢性疾病(諸如糖尿病或 B 型肝炎

炎)的年輕人。那些長期使用激素或免疫抑制劑及免疫功能下降的人很可能會受到嚴重地感染。

用於減輕冠狀病毒疾病狀況(諸如 COVID-19)之治療方法包括以任何常規上可接受的方式使用本發明化合物類中一或多者。根據本發明之特定較佳的實施態樣，將本發明之方法中所使用的化合物或化合物類投予有其需要的哺乳動物(諸如人類)。有其需要的哺乳動物較佳地經冠狀病毒(諸如 COVID-19 之病原體，亦即 SARS-CoV-2)感染。

本發明亦包括預防方法，其包含對處於 SARS-CoV-2 感染風險的哺乳動物(諸如人類)投予有效量的本發明之 SARS-CoV-2 抑制劑或其醫藥上可接受的鹽、前藥、醫藥活性代謝物或溶劑合物。根據特定較佳的實施態樣，將有效量的一或多種本發明化合物類或其醫藥上可接受的鹽、前藥、醫藥活性代謝物或溶劑合物投予處於 SARS-CoV-2 (COVID-19 之病原體)感染風險的人類。本發明之預防方法包括以任何常規上可接受的方式使用本發明化合物類中一或多者。

在本發明之方法中所使用的特定化合物類(例如地塞米松、阿奇黴素和瑞德西韋)為已知的且可以本技術中已知的方法製造。

最新的證據表明新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 為 COVID-19 之病原體。SARS-CoV-2 冠狀病毒以及最新確定的 L 和 S 亞型之核苷酸序列已於最近確定且公開可取得。

作為 SARS-CoV-2 病毒活性抑制劑之抑制劑化合物類

的活性可以本技術中可取得的適合方法中任一者測量，包括活體內及試管內檢定法。作為冠狀病毒3C樣蛋白酶活性(諸如 SARS-CoV-2冠狀病毒之3C樣蛋白酶)抑制劑之本發明化合物類的活性可以那些熟習本技術領域者已知的適合方法中任一者測量，包括活體內及試管內檢定法。適合於活性測量之檢定法的實例包括本文所述之抗病毒細胞培養檢定法以及本文所述之抗蛋白酶檢定法，諸如在實施例章節中所述之檢定法。

SARS-CoV-2抑制劑化合物類及其醫藥上可接受的前藥類、鹽類、活性代謝物類及溶劑合物類的投予可根據那些熟習本技術領域者可取得的公認之投予模式中任一者執行。適合的投予模式之例證性實例包括經口、鼻、肺、腸胃外、局部、靜脈內、注射、透皮和直腸。以經口、靜脈內、皮下和鼻投遞較佳。

SARS-CoV-2抑制劑可作為任何適合的醫藥形式之醫藥組成物投予。適合的醫藥形式包括固體、半固體、液體或凍乾型調配物，諸如錠劑、粉劑、膠囊、栓劑、懸浮液、脂質體和氣溶膠。SARS-CoV-2抑制劑可使用各種方法中任一者製備成溶液。例如，可將 SARS-CoV-2抑制劑以酸(例如 1 M HCl)溶解且以足夠體積的5%之右旋糖水溶液(D5W)稀釋，以得到所欲最終濃度的 SARS-CoV-2抑制劑(例如約 15 mM)。另一選擇地，可使用含有約 15 mM HCl之 D5W 溶液提供適當濃度的 SARS-CoV-2抑制劑溶液。再者，SARS-CoV-2抑制劑可使用例如 1%之羧甲基纖維素

(CMC)溶液製備成懸浮液。

製備醫藥組成物之適合的醫藥形式之可接受方法為已知的或可由那些熟習本技術領域者依慣例決定。例如，醫藥製劑可依照醫藥化學家之常規技術製備，包含諸如在必要時用於錠劑形式之混合、粒化和壓縮的步驟，或視情況之混合、填充及溶解成分的步驟，以給出用於靜脈內、經口、腸胃外、局部、陰道內、鼻內、支氣管內、眼球內、耳內及/或直腸投予之所欲產物。

本發明化合物通常以有效治療如本文所述之病症的量投予。本發明化合物類係以任何適合的途徑以適合於此途徑之醫藥組成物的形式及對意欲之治療有效的劑量投予。治療醫學病症之進展所需的化合物類之治療有效劑量係由本技術之普通技能者使用醫學技術通曉的臨床前和臨床方法輕易地確定。

本發明化合物類可經口投予。經口投予可包含吞嚥，使得化合物進入胃腸道中，或可使用頰內或舌下投予，藉此使化合物自嘴巴直接進入血流中。

在另一實施態樣中，本發明化合物類亦可直接投予血流中、肌肉中或內臟器官中。適合於腸胃外投予的方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、椎管內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內和皮下。適合於腸胃外投予之器材包括針(包括微型針)注射器、無針注射器和輸液技術。

在另一實施態樣中，本發明化合物類亦可經局部投予皮膚或黏膜，亦即經皮膚或透皮。在另一實施態樣中，本

發明化合物類亦可經鼻內或以吸入投予。在另一實施態樣中，本發明化合物類亦可經直腸或陰道投予。在另一實施態樣中，本發明化合物類亦可直接投予眼睛或耳朵。

用於化合物類及/或含有化合物類之組成物類的劑量方案可以多種因素為基礎，包括患者的類型、年齡、體重、性別和醫學病症；病症的嚴重性；投予途徑；及所使用的特定化合物之活性。因此，劑量方案可能有很大的變化。以每天每公斤體重計約0.01 mg至約100 mg等級的劑量水平有用於治療上文指出之病症。在一個實施態樣中，本發明化合物的總日劑量(以單次或分次劑量投予)典型為約0.01至約100 mg/kg。在另一實施態樣中，本發明化合物的總日劑量為約0.1至約50 mg/kg，且在另一實施態樣中為約0.5至約30 mg/kg (亦即以每kg體重計的mg本發明化合物)。在一個實施態樣中，以0.01至10 mg/kg/天給藥。在另一實施態樣中，以0.1至1.0 mg/kg/天給藥。組成物類之劑量單位可含有構成每日劑量的此等量或其次倍數。在許多事例中，化合物之投予係在一天內重複許多次(通常不超過4次)。若必要時，通常可以每天使用多次劑量以增加總日劑量。

用於經口投予之組成物類可以含有約0.01 mg至約500 mg之活性成分，或在另一實施態樣中約1 mg至約100 mg之活性成分的錠劑形式提供。在恆定的速率輸液期間，經靜脈內的劑量可在約0.1至約10 mg/kg/分鐘的範圍內。

根據本發明之適合的患者包括哺乳動物患者。根據本

發明之哺乳動物包括但不限於犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物及類似者，且涵蓋子宮內的哺乳動物。在一個實施態樣中，人類為適合的患者。人類患者可為任何性別及處於任何發育階段。

在另一實施態樣中，本發明包含一或多種本發明化合物類用於製備供治療本文所列舉之病症的藥劑之用途。

用於治療上文述及之病症的本發明化合物可以化合物本身投予。另一選擇地，醫藥上可接受的鹽類適合於醫學應用，因為彼等相對於母體化合物而更大的水溶性。

在另一實施態樣中，本發明包含醫藥組成物類。此等醫藥組成物類包含與醫藥上可接受的載劑一起呈示之本發明化合物。醫藥上可接受的載劑涵蓋可接受投予患者之任何適合的劑型。載劑可為固體、液體或兩者，且可與化合物調配成單位劑量組成物，例如錠劑，其可含有0.05重量%至95重量%之活性化合物類。本發明化合物可與作為可靶向的藥物載劑之適合的聚合物偶合。亦可有其他的藥理活性物質存在。

本發明化合物類可以任何適合的途徑、以較佳地適合於此途徑之醫藥組成物的形式及對意欲之治療有效的劑量投予。活性化合物類及組成物類例如可經口、直腸、腸胃外或局部投予。

經口投予之固體劑型可以例如離散單元呈示，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑，各含有預定量的至少一種本發明化合物。在另一實施態樣中，經口投予

可呈粉劑或粒劑形式。在另一實施態樣中，經口劑型為舌下形式，諸如口含錠。在此等固體劑型中，本發明化合物類慣常與一或多種佐劑組合。此等膠囊或錠劑可含有控制釋放型調配物。在膠囊、錠劑和丸劑的例子中，劑型亦可包含緩衝劑或可以腸溶衣製備。

在另一實施態樣中，經口投予可呈液體劑型。用於經口投予之液體劑型包括例如含有本技術中常使用的惰性稀釋劑(例如水)之醫藥上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。此等組成物類亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

在另一實施態樣中，本發明包含腸胃外劑型。「腸胃外投予」包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射和輸液。可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知的技術使用適合的分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑調配。

在另一實施態樣中，本發明包含局部用劑型。「局部投予」包括例如透皮投予(諸如經由透皮貼片或電離子透入器材)、眼球內投予或鼻內或吸入投予。用於局部投予之組成物類亦包括例如局部用凝膠、噴霧、軟膏和乳膏。局部用調配物可包括增強活性成分通過皮膚或其他受感染區域的吸收或穿透之化合物。當本發明化合物類係以透皮器材投予時，投予係使用儲集器及多孔膜類型或固體基質種類中任一者的貼片完成。出於此目的之典型的調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷

料、發泡體、薄膜、皮膚貼片、粉片、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳液。亦可使用脂質體。典型的載劑包括醇、水、礦物油、液態礦脂、白礦脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可併入穿透增強劑，參見例如 **Finnin** 和 **Morgan** 之 *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999年十月)。

適合於局部投予睛眼之調配物包括例如眼滴劑，其中將本發明化合物溶解或懸浮於適合的載劑中。適合於經眼或耳投予之典型的調配物可為在等滲、pH經調整之無菌鹽水中的微粉化懸浮液或溶液之滴劑形式。適合於經眼及耳投予之其他調配物包括軟膏、生物可降解(例如可吸收的凝膠海綿、膠原蛋白)和非生物可降解(例如聚矽氧)植入物、粉片、鏡片及微粒或囊泡系統，諸如泡囊體(niosome)或脂質體。聚合物(諸如經交聯之聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或異元多醣聚合物(例如結蘭膠(gellan gum))可與保存劑(諸如羥基氯苯胺(benzalkonium chloride))一起併入。此等調配物亦可藉由電離子透入法投遞。

用於鼻內投予或以吸入投予之本發明活性化合物類係以來自患者擠壓或泵吸之泵噴霧容器的溶液或懸浮液形式，或以來自使用適合的推進劑之施壓容器或氣霧器的氣溶膠噴霧呈現而方便地投遞。適合於鼻內投予之調配物通常係以來自乾粉吸入器的乾粉形式(單獨、以例如與乳糖乾燥摻合之混合物、或以例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混

合之混合型組分粒子)，或以來自使用或不使用適合的推進劑(諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之施壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力產生細霧之霧化器)或氣霧器的氣溶膠噴霧形式投予。用於鼻內的粉劑可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

在另一實施態樣中，本發明包含直腸劑型。此直腸劑型可呈例如栓劑形式。可可脂為傳統的栓劑基底，但是可視情況使用各種替代物。

亦可使用在醫藥技術中已知的其他載劑材料及投予模式。本發明之醫藥組成物類可以熟知的藥學技術中任一者(諸如有效的調配及投予程序)製備。上述關於有效的調配及投予程序的考量為本技術中所熟知且說明於標準教科書中。藥物的調配於例如 Hoover, John E. 之 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Lieberman 等人編輯之 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Kibbe 等人編輯之 Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中討論。

本發明化合物類可單獨或與其他治療劑類組合用於治療各種病症或疾病狀態。本發明化合物(類)及其他治療劑(類)可同時(在相同的劑型中或分開的劑型中)或依序投予。二或更多種化合物類可同時、並行或依序投予。另

外，同時投予可藉由在投予前混合化合物類或藉由在相同的時間點但在不同的解剖位點上或使用不同的投予途徑投予化合物類來進行。短語「並行投予」、「共同投予」、「同時投予」及「同時地投予」意指化合物類係組合投予。

本發明包括本發明化合物與一或多種附加治療劑(類)之組合使用。若投予活性劑之組合，則彼等可在分開的劑型中依序或同時投予或組合在單一劑型中。因此，本發明亦包括包含下列的量之醫藥組成物類：(a)包含本發明化合物或化合物之醫藥上可接受的鹽之第一劑；(b)第二治療劑；及(c)醫藥上可接受的載劑。本發明之醫藥組成物類亦可取決於意欲用途而包括適合的賦形劑、稀釋劑、媒劑和載劑，以及其他的醫藥活性劑。醫藥上可接受的固體或液體載劑、稀釋劑、媒劑或賦形劑可用於醫藥組成物類中。例證性固體載劑包括澱粉、乳糖、硫酸鈣二水合物、白陶土、蔗糖、滑石、明膠、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂和硬脂酸。例證性液體載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、鹽水溶液和水。載劑或稀釋劑可包括單獨或連同蠟之適合的延長釋放材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。當使用液體載劑時，製劑可呈糖漿、酏劑、乳液、軟明膠膠囊、無菌可注射液體(例如溶液)或非水性或水性液體懸浮液之形式。

醫藥組成物之劑量可含有至少治療有效量的 SARS-CoV-2 抑制劑，且較佳地由一或多種醫藥劑量單位構成。

所選擇之劑量可以任何已知或適合的劑量投予方法投予哺乳動物(例如人類患者)，其需要以抑制SARS相關性冠狀病毒活性而媒介之治療，該投予方法包括局部，例如作為軟膏或乳膏；經口；直腸，例如作為栓劑；腸胃外注射；靜脈內；或連續經陰道內、鼻內、支氣管內、耳內或眼球內輸液。

短語「治療有效量」及「有效量」意在指當投予需要治療的哺乳動物時，本發明之藥劑的量足以實現由抑制SARS-CoV-2病毒複製所緩解的損傷或疾病狀況之治療。在本發明之方法中所使用的SARS-CoV-2抑制劑給出之治療有效量係取決於下列因素而改變，諸如特定的SARS-CoV-2抑制劑、疾病狀況和其嚴重性、有其需要的哺乳動物之身分和特徵，該量可由那些熟習本技術領域者依慣例決定。

應理解在本發明之醫藥組成物類中所使用的SARS-CoV-2抑制劑之真實劑量係根據欲使用之特定藥劑的性質、所調配之特定組成物、投予模式和特定位點及欲治療之宿主和狀況來選擇。對給出之狀況設定的最優劑量可由那些熟習本技術領域者使用常規的劑量測定試驗來確定。例如，可用於經口投予之劑量為約0.01至約1000 mg/kg體重，較佳為約0.1至約500 mg/kg體重，且甚至更佳為約1至約500 mg/kg體重，其為以適當的間隔重複之治療過程。可以每天至多5克之劑量用於靜脈內給藥。靜脈內投予可在一天的期間內間歇發生或經24小時期間內連續發生。

如本文所使用之術語「細胞色素 P450 抑制量」及「細胞色素 P450 酵素活性抑制量」係指在此化合物的存在下降低細胞色素 P450 酵素或特定的細胞色素 P450 酵素同功型之活性所需之化合物的量。特定的化合物是否降低細胞色素 P450 酵素活性及達到該降低所需之此化合物的量可由那些本技術之普通技能者已知的方法及本文所述之方法測定。

冠狀病毒複製及轉錄所需之蛋白質功能係以所謂的「複製酶」基因編碼。兩種重疊之多蛋白質係自此基因轉譯且由病毒蛋白酶大規模地處理。C 近端區域係在 11 個保守型結構域間接合處以冠狀病毒主體或「3C 樣」蛋白酶處理。名稱「3C 樣」蛋白酶係源自於冠狀病毒酵素與熟知的微小核糖核酸病毒 3C 蛋白酶之間特定的相似性。該等相似性包括受質偏好性、使用半胱胺酸作為催化的活性位點親核劑及其推定之整體多肽折疊的相似性。以 SARS-CoV-2 關聯性冠狀病毒 3C 樣蛋白酶與其他已知冠狀病毒(諸如 SARS-CoV)之胺基酸序列的比較顯示胺基酸序列具有約 96% 之共享同源性。

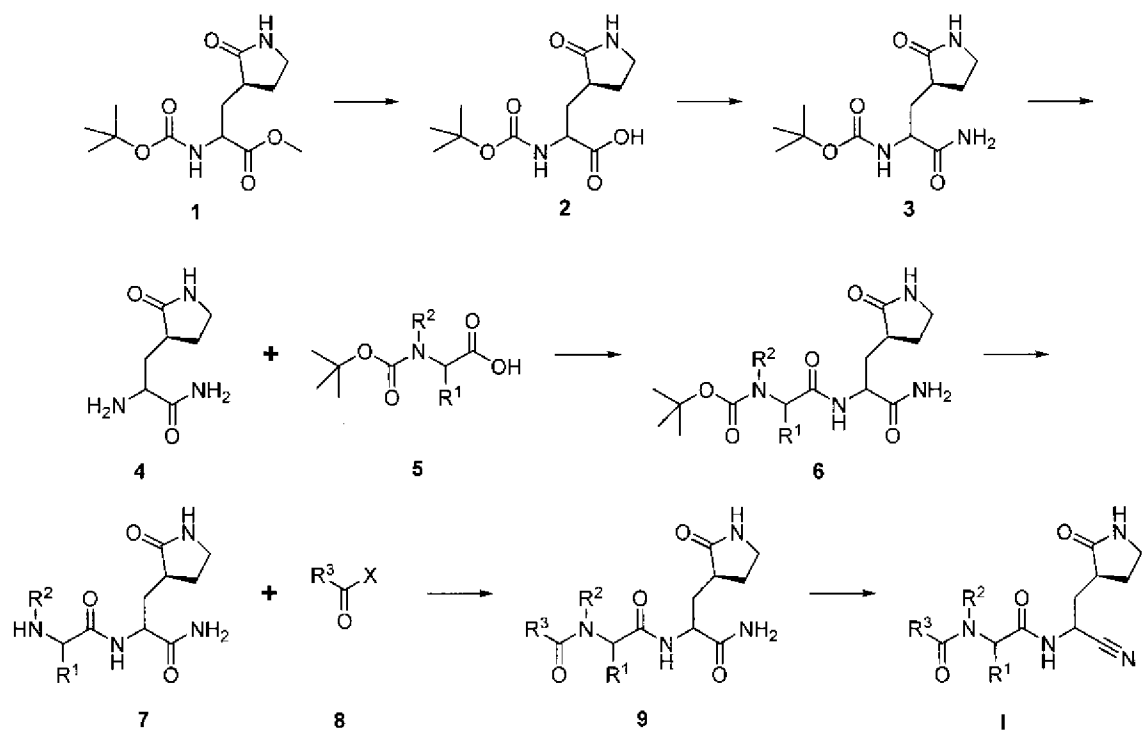
在蛋白酶切割位點上的受質之胺基酸係自 N 至 C 末端以如下方式編號：-P3-P2-P1-P1'-P2'-P3'，切割係發生在 P1 與 P1' 殘基之間(Schechter & Berger, 1967)。受質特異性主要由 P2、P1 及 P1' 位置決定。冠狀病毒主要蛋白酶切割位點特異性高度保守，符合 P1 之麩醯胺酸及 P1' 之小胺基酸的要求 [Journal of General Virology, 83, pp. 595-599 (2002)]。

本發明化合物類可根據以下的反應流程1至3中所提出之方法製備。

以下所提供的流程進一步例證及例示本發明化合物類及製備此等化合物類之方法。應理解本發明之範圍不以任何方式受到下列實施例及製備法之範圍的限制。在下列的實施例中，具有單一手性中心之分子係以單一鏡像異構物或消旋性混合物存在。那些具有二或更多個手性中心之分子可以單一鏡像異構物、消旋物或另外以兩種鏡像異構物之混合物存在，或以非鏡像異構物之各種混合物存在。此等鏡像異構物、消旋物及非鏡像異構物可以那些熟習本技術領域者已知的方法獲得及/或分離。熟習本技術領域者應認知特定的合成操作可能使立體中心差向異構化或消旋化，且可選擇合成條件以促進或阻止此等差向異構化或消旋化。

流程1例證如所示用於製備式I化合物類之合成順序，其中將式1之N-BOC甲酯(WO 2005/113580)轉化成式3之一級醯胺(N-BOC為N-第三丁氧基羰基)。這可直接完成，例如藉由在密封的容器中於溶劑(諸如甲醇或乙醇)中以氨(NH_3)處理，例如視需要地在添加劑的存在下，諸如氯化鈣(CaCl_2)或二甲醇鎂 $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 。

流程 1



式1化合物轉變成式3化合物亦可藉由預先轉化成式2之羧酸來進行(WO 2005/113580)。在此例子中，式2化合物可使用那些熟習本技術領域者熟知的方法轉化成式3化合物。例如，可將式2化合物以試劑處理，諸如O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲脲六氟磷酸鹽(HATU)、氯甲酸異丙酯、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI)和羥基苯并三唑(HOBt)或1,1'-羰基二咪唑(CDI)，視需要地在鹼的存在下，諸如N,N-二異丙基乙胺(DIEA)、4-甲基嗎啉(NMM)或三乙胺(TEA)，隨後在鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉或三乙胺)的存在下以投予成為氣體或在反應可相容的溶劑中成為溶液之NH₃，或以NH₃之鹽(諸如乙酸銨或氯化銨)處理。適合的溶劑包括但不限於二氯甲烷(CH₂Cl₂)、N,N-二甲基甲醯胺

(DMF)、四氫呋喃(THF)或乙腈(CH_3CN)。

式3化合物可進行N去保護以提供式4之胺，其係使用那些熟習本技術領域者熟知用於實現此等去保護之方法。常使用酸性試劑，諸如氯化氫、甲磺酸或三氟乙酸，通常在反應可相容的溶劑中，諸如 CH_2Cl_2 、1,4-二噁烷、1,2-二氯乙烷或 CH_3CN 。熟習本技術領域者應認知式4化合物時常以酸加成鹽獲得。式4化合物接著可在適當的條件下以經N保護的式5之胺基酸化合物處理而轉變成式6化合物。此等方法為那些熟習本技術領域者所熟知，且可選擇一般標準的肽偶合條件。

式6化合物可進行N去保護以提供式7之胺，其係使用那些熟習本技術領域者熟知用於實現此等去保護之方法。時常使用酸性試劑，諸如氯化氫、甲磺酸或三氟乙酸，通常在反應可相容的溶劑中，諸如 CH_2Cl_2 、1,4-二噁烷、1,2-二氯乙烷或 CH_3CN 。熟習本技術領域者應認知式7化合物時常以酸加成鹽獲得。式7化合物接著可在適當的條件下以式8之羧酸化合物處理而轉變成式9化合物。此等方法為那些熟習本技術領域者所熟知。例如，當X=氯原子時，已知羧酸化合物為酸性氯化物且反應係在鹼的存在下進行以消耗成為反應副產物所產出之鹵化氫。適合的鹼之實例包括但不限於三級胺，諸如4-甲基嗎啉、2,6-二甲基吡啶或N,N-二異丙基乙胺，或無機鹼，諸如氧化鎂(MgO)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或碳酸氫鉀(KHCO_3)。適合的溶劑包括但不限於 CH_2Cl_2 、DMF、THF或 CH_3CN 。當X=OH

時，按慣例使用促成式 8 之羧酸化合物反應的試劑或試劑之組合。熟習本技術領域者可選擇使用例如碳二醯亞胺試劑，諸如 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI)或 N,N'-二環己基碳二醯亞胺(DCC)，視需要地在輔助性親核劑的存在下，諸如羥基苯并三唑(HOBt)或 2-羥基吡啶-N-氧化物(HOPO)。再者，當 $X=OH$ 時，熟習本技術領域者可選擇使用適合於形成混合型羧基/碳酸酐的試劑，諸如 CDI、氯甲酸異丙酯或氯甲酸乙酯，時常在鹼(諸如上文所述)的存在下。適合的溶劑包括但不限於 CH_2Cl_2 、THF 或 CH_3CN 。當 $X=OH$ 時，那些熟習本技術領域者常使用的另一方法為以羧酸氯化物(諸如 Me_3CCOCl) 在鹼(諸如上文所述)的存在下處理式 8 之羧酸化合物，以產生式 $R_3C(O)O(O)CCMe_3$ 之混合型羧酸酐。適合的溶劑包括但不限於 CH_2Cl_2 、THF 或 CH_3CN 。在許多例子中，有可能使用所欲式 8 之羧酸化合物的對稱酸酐達成反應，視需要地在鹼(諸如上文所述)的存在下，在此例子中， $X=O(O)CR_3$ 及式 8 之羧酸化合物因此為 $R_3C(O)O(O)CR_3$ 。適合的溶劑包括但不限於 CH_2Cl_2 、THF 或 CH_3CN 。

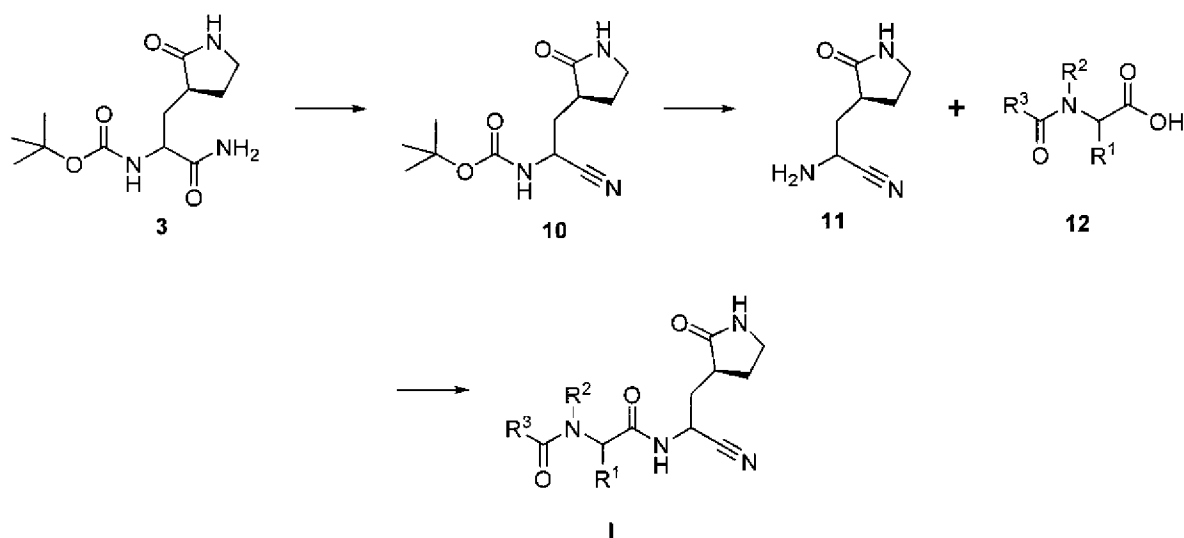
式 9 化合物可藉由在那些熟習本技術領域者熟知的脫水條件下處理而轉變成式 I 化合物。此脫水步驟可時常使用過量三氟乙酸酐或磷醯氯完成，通常在鹼的存在下，諸如吡啶、N,N-二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉或三乙胺。

熟習本技術領域者已知經 N-BOC 保護的式 5 之胺基酸為化學文獻中已知的，可於市場上取得，且可由熟習本技

術領域者使用完整建立之合成經N保護之胺基酸的程序自對應已知及可於市場上取得的胺基酸製備。同樣地，熟習本技術領域者應理解式8之羧酸化合物類可為化學文獻中已知的及/或可於市場上取得及/或可以發表之方法或類似於發表之方法製備。

熟習本技術領域者應認知在流程1中的鍵形成步驟可隨著適當的考量而以不同的順序進行，例如流程2中所示。

流程 2

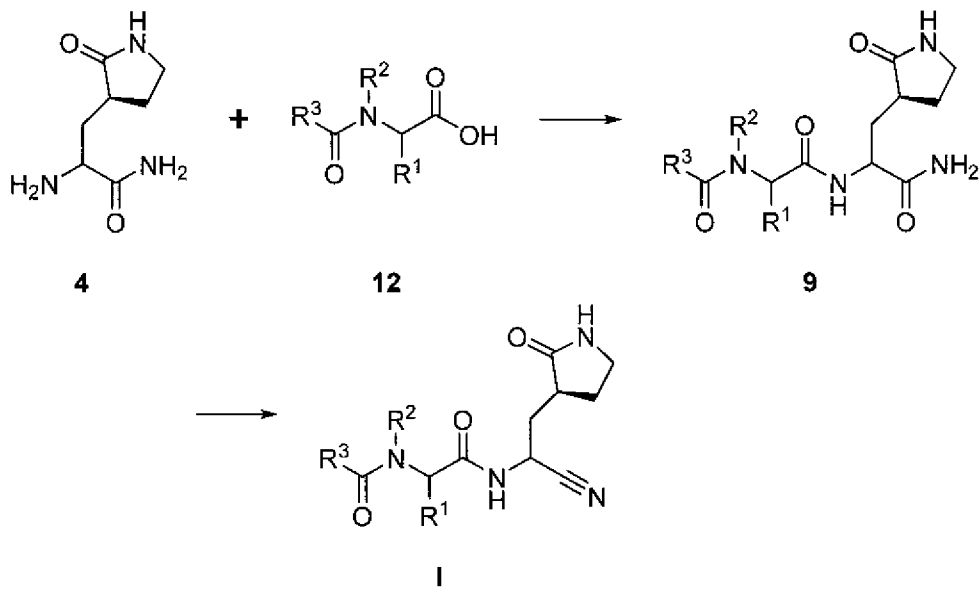


在流程2中，式3化合物係藉由在那些熟習本技術領域者熟知的脫水條件下處理而轉化成式10化合物。此脫水步驟可時常使用過量三氟乙酸酐或磷醯氯完成，通常在鹼的存在下，諸如吡啶、N,N-二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉或三乙胺。式10化合物進行N去保護以提供式11之胺，其係使用那些熟習本技術領域者熟知用於實現此等去保護之方法。時常使用酸性試劑，諸如氯化氫、甲磺酸或三氟乙

酸，通常在反應可相容的溶劑中，諸如 CH_2Cl_2 、1,4-二噁烷、1,2-二氯乙烷或 CH_3CN 。熟習本技術領域者應認知式 11 化合物時常以酸加成鹽獲得。式 11 化合物接著可在適當的條件下以式 12 化合物處理而轉變成式 I 化合物。此等方法為那些熟習本技術領域者所熟知，且可選擇一般標準的肽偶合條件。式 12 化合物類為化學文獻中特別熟知的，且熟習本技術領域者可選擇使用與那些在化學文獻中所述者類似的方法製備任何給出之式 12 化合物。

熟習本技術領域者應認知在流程 2 中的鍵形成步驟可隨著適當的考量而又以另外不同的順序進行，例如流程 3 中所示。

流程 3



在流程 3 中，式 4 化合物接著可藉由在適當的條件下以式 12 化合物處理而轉變成式 9 化合物。此等方法為那些熟習本技術領域者所熟知，且可選擇一般標準的肽偶合條件。式 12 化合物類為化學文獻中特別熟知的，且熟習本技

術領域者可選擇使用與那些在化學文獻中所述者類似的方法製備任何給出之式 12 化合物。式 9 化合物接著藉由在那些熟習本技術領域者熟知的脫水條件下處理而轉化成式 I 化合物。此脫水步驟可時常使用過量三氟乙酸酐或磷醯氯完成，通常在鹼的存在下，諸如吡啶、N,N-二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉或三乙胺。

熟習本技術領域者應認知可隨著適當的考量而應用又另外排列的流程 1、2 和 3 中的鍵形成步驟及官能基操作。選出之步驟順序的此等排列為化學文獻中熟知的，且若要求時，熟習本技術領域者可查閱化學文獻以求進一步的指導。熟習本技術領域者應認知可對用於實現各種轉變之保護基及試劑進行其他選擇。

實施例

實驗程序

以下例證本發明之各種化合物類的合成。在本發明之範圍內額外的化合物類可使用該等實施例中所例證之方法單獨或與本技術中概括已知的技術組合來製備。在該等製備法及實施例中的所有起始材料係於市場上取得或可以本技術中已知或如本文所述之方法製備。

所有的反應係在氮氣或氬氣氛圍下使用連續攪拌來進行，除非另有其他註明。在適當時，將反應裝置在動態真空下使用熱槍乾燥且使用無水溶劑（來自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 之 Sure-Seal™ 產品或來自

EMD Chemicals, Gibbstown, NJ之DriSolv™產品)。在一些例子中，將市售的溶劑通過以4Å分子篩裝填之管柱，直到達到以下對水之QC標準：a)對二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺及四氫呋喃而言<100ppm；b)對甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺而言<180ppm。用於極敏感性反應的溶劑可以金屬鈉、氫化鈣或分子篩進一步處理且在要使用前蒸餾。使用其他的市售溶劑及試劑而無需進一步純化。用於其他實施例或方法的合成參考程序之反應條件(反應時間及溫度)可能不同。在產物繼續進一步反應或提交生物學測試前，通常將產物在真空下乾燥。

當指示時，反應係使用 Biotage Initiator 或 Personal Chemistry Emrys Optimizer 微波之微波照射加熱。反應進展係使用薄層層析術(TLC)、液相層析術-質譜術(LCMS)、高性能液相層析術(HPLC)及/或氣相層析術-質譜術(GCMS)分析監測。TLC係在具有螢光指示劑(254 nm激發波長)的預塗佈之矽膠板上執行，且在UV光下及/或以I₂、KMnO₄、CoCl₂、磷鉬酸及/或鉬酸銻銨染色劑顯現。LCMS數據係在具有Leap Technologies自動取樣器、Gemini C18管柱、乙腈/水之梯度及三氟乙酸、甲酸或氫氧化銨修飾劑之Agilent 1100 Series儀器上擷取。管柱溶析液係使用正離子及負離子兩種模式自100掃描至1200 Da之Waters ZQ質譜儀分析。亦使用其他類似的儀器。HPLC數據通常係在Agilent 1100 Series儀器上使用所指示之管柱、乙腈/水之梯度及三氟乙酸或氫氧化銨修飾劑擷取。GCMS

數據係使用具有HP 6890注射器、HP-1管柱(12 m x 0.2 mm x 0.33 μ m)及氮載運氣體之Hewlett Packard 6890烘箱擷取。樣品係在使用電子游離自50掃描至550 Da之HP 5973質量選擇性檢測器上分析。純化係以使用Isco CombiFlash Companion、AnaLogix IntelliFlash 280、Biotage SP1或Biotage Isolera One儀器及預裝填之Isco RediSep或Biotage Snap二氧化矽匣之中性能液相層析術(MPLC)執行。手性純化係以通常使用Berger或Thar儀器；管柱，諸如ChiralPAK-AD、-AS、-IC、Chiralcel-OD或-OJ管柱；及與甲醇、乙醇、2-丙醇或乙腈(單獨或使用三氟乙酸或丙-2-胺修飾)之CO₂混合物的手性超臨界流體層析術(SFC)執行。使用UV檢測以觸發流份收集。用於其他實施例或方法的合成參考程序之純化可能不同：通常選擇用於溶析劑/梯度之溶劑及溶劑比以提供適當的R_fs或滯留時間。

質譜術數據係自LCMS分析記述。質譜術(MS)係經由大氣壓化學離子化(APCI)、電噴灑游離(ESI)、電子衝擊游離(EI)或電子散射游離(ES)源執行。質子核磁共振法(¹H NMR)化學位移係自四甲基矽烷之低磁場以百萬分點給出且記錄於300、400、500或600 MHz Varian、Bruker或Jeol光譜儀上。化學位移係參考氘化溶劑殘留峰(氯仿，7.26 ppm；CD₂HOD，3.31 ppm；乙腈-d₂，1.94 ppm；二甲亞砜-d₅，2.50 ppm；DHO，4.79 ppm)而以百萬分點(ppm， δ)表示。峰形狀說明如下：s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；quin，五重峰；m，多重峰；br s，寬單

峰；app，表觀。分析性SFC數據通常係在如上述之Berger分析儀器上擷取。旋光度數據係在PerkinElmer型343偏光計上使用1 dm槽擷取。微分析係由Quantitative Technologies Inc.執行且在計算值的0.4%之內。

除非另有其他註明，否則化學反應係在室溫(約23℃)下執行。

除非另有其他註明，否則所有的反應物係於市場上獲得且無需進一步純化而使用或使用文獻中已知的方法製備。

術語「濃縮」、「蒸發」及「在真空中濃縮」係指在減壓下以低於60℃之浴溫的旋轉式蒸發器上移除溶劑。縮寫「min」和「h」分別代表「分鐘」和「小時」。術語「TLC」係指薄層層析術，「室溫或周圍溫度」意指介於18至25℃之間的溫度，「GCMS」係指氣相層析術-質譜術，「LCMS」係指液相層析術-質譜術，「UPLC」係指超性能液相層析術，及「HPLC」係指高性能液相層析術，「SFC」係指超臨界流體層析術。

氫化可在指定的溫度下，在帕爾震盪器(Parr Shaker)中於加壓氫氣下或在Thales-nano H-Cube流動式氫化裝置中於全氫氣及介於1至2 mL/min之間的流速下執行。

HPLC、UPLC、LCMS、GCMS及SFC滯留時間係使用程序中註明之方法測量。

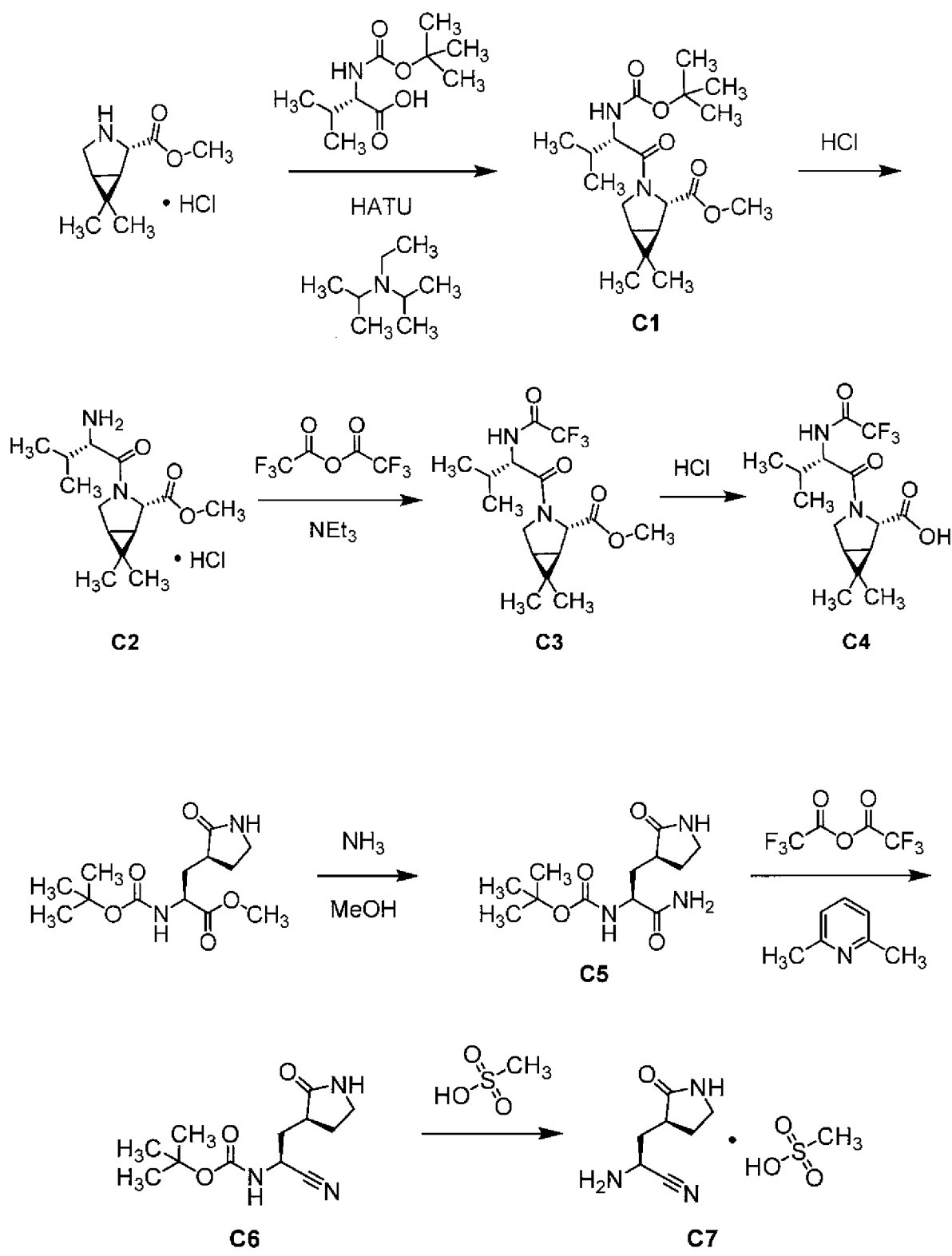
在一些實施例中，進行手性分離以分離特定的本發明化合物類之鏡像異構物或非鏡像異構物(在一些實施例

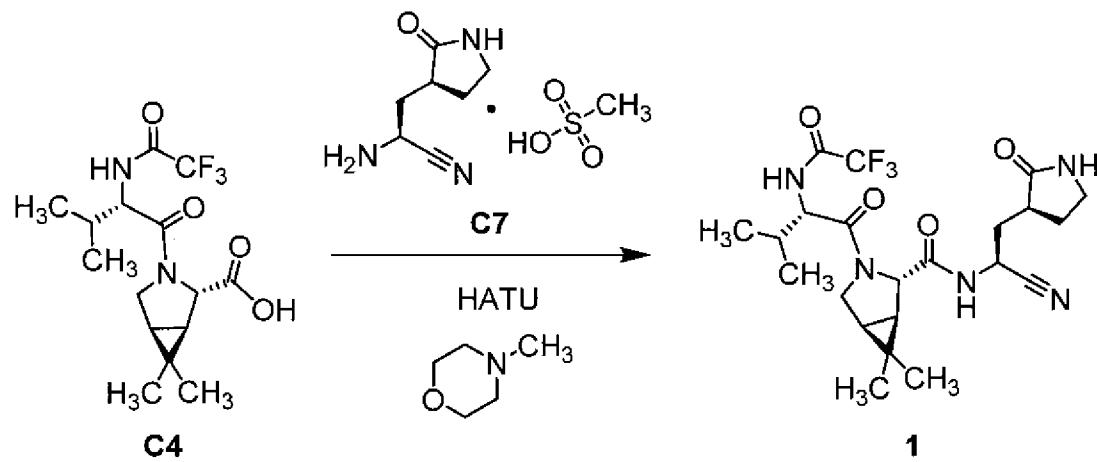
中，經分離之鏡像異構物係根據其溶析順序被標示為 ENT-1 和 ENT-2；同樣地，經分離之非鏡像異構物係根據其溶析順序被標示為 DIAST-1 和 DIAST-2)。在一些實施例中，鏡像異構物之旋光度係使用偏光計測量。根據以其所觀察的旋光數據(或其特定的旋光數據)，以順時鐘旋轉之鏡像異構物被標示為 (+)-鏡像異構物及以反時鐘旋轉之鏡像異構物被標示為 (-)-鏡像異構物。消旋性化合物類係以未繪出或說明之立體化學表明，或以結構旁出現的 (+/-) 表明；在後者的例子中，所表明之立體化學僅代表構成消旋性混合物的兩種鏡像異構物中之一者。

下文所述之化合物類及中間物類係使用以 ACD/ChemSketch 2019.1.1, File Version C05H41, Build 110712 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada) 所提供的命名約定命名。以 ACD/ChemSketch 2019.1.1 所提供的命名約定為那些熟習本技術領域者所熟知且咸信以 ACD/ChemSketch 2019.1.1 所提供的命名約定通常與基於有機化學命名法的 IUPAC (國際純粹及應用化學聯合會 (International Union for Pure and Applied Chemistry)) 建議及 CAS 索引規則相符。

實施例 1

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(1)





步驟 1. (1R,2S,5S)-3-[N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C1)之合成

將乙腈與 *N,N*-二甲基甲醯胺之混合物(10 : 1, 1.10 L) 中的 *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-纈胺酸(69.7 g, 321 mmol)之 0℃ 溶液以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU; 122 g, 321 mmol)處理, 隨後以 *N,N*-二異丙基乙胺(127 mL, 729 mmol)處理。在反應混合物攪拌 5 分鐘後, 添加 (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯, 鹽酸鹽(60.0 g, 292 mmol)且在 0℃ 下持續攪拌 1 小時。接著將反應混合物以檸檬酸水溶液(1 N; 50 mL)及水(100 mL)稀釋, 攪拌 2 分鐘且在真空中濃縮至初始體積的約一半。將所得混合物分溶在乙酸乙酯與水之間, 且將水層以乙酸乙酯萃取三次。接著將合併的有機層以水清洗三次及以氯化鈉飽和水溶液清洗一次, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。將殘留物在最少量的乙酸乙酯中攪拌且接著過濾; 將不可溶材料以乙酸乙酯清洗, 直到其成為白色。將合併的過濾物在減壓下濃縮且接著進行

矽膠層析術(溶析劑：1：1之乙酸乙酯/庚烷)，以供給成為黃色油的C1。產量：109 g，定量。LCMS m/z 369.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿- d) δ 5.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.95 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)。

步驟2. (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-L-纈胺鹽基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽(C2)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；15 mL，60 mmol)添加至乙酸乙酯(50 mL)中的C1 (1.00 g，2.71 mmol)之0℃溶液中。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，隨之添加額外的1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；10 mL，40 mmol)且在0℃下持續攪拌3小時，接著在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物以1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；10 mL，40 mmol)及甲醇(15 mL)處理，且容許在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮以供給成為膠的C2；將此材料用於進一步的化學中而無需額外純化且假定該反應為定量的。LCMS m/z 269.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 8.24 (br s, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (d，AB四重峰之組分， $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.09 - 0.88 (m, 12H)。

步驟 3. (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C3)之合成

將三乙胺(1.55 mL, 11.1 mmol)添加至二氯甲烷(37 mL)中的C2 (1.0 g, 3.3 mmol)之0℃溶液中，隨後經30分鐘逐滴添加三氟乙酸酐(0.57 mL, 4.0 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨之將其以二氯甲烷(100 mL)稀釋，依序以10%之硫酸氫鉀水溶液(50 mL)及氯化鈉飽和水溶液(30 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為淺黃色油的C3。產量：1.2 g, 3.3 mmol，定量。LCMS m/z 365.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.04 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 6H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H)。

步驟 4. (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C4)之合成

將濃縮氫氯酸(0.57 mL, 6.6 mmol)添加至乙酸(40.8 mL)與水(8.2 mL)之混合物中的C3 (1.25 g, 3.43 mmol)之溶液。將反應混合物在55℃下加熱3天，隨之將其分溶在水(50 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。將水層以乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(50

mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供給成為白色泡沫狀的C4。產量：1.00 g，2.85 mmol，83%。LCMS m/z 351.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿- d)，特徵峰： δ 4.56 - 4.44 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), [1.66 (d, AB四重峰之組分， $J = 7.5$ Hz)及 1.59 - 1.47 (m)，總共 2H], 1.10 - 1.01 (m, 6H), 0.96 - 0.91 (m, 6H)。

步驟5. {(2S)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯(C5)之合成

將甲醇中的氨溶液(7.0 M；150 mL，1.0 mol)添加至甲醇(25 mL)中的N-(第三丁氧基羰基)-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯(5.00 g，17.5 mmol)之0°C溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌3天後，將其在真空中濃縮；將殘留物稀釋且依序以乙酸乙酯與庚烷之混合物(1：1，4 x 50 mL)，隨後以庚烷(50 mL)稀釋及再濃縮，以提供成為固體的C5 (5.27 g，假定為定量的)，其含有殘留溶劑。將一部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 216.2 $[(M - 2\text{-甲基丙-1-烯})+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 4.16 - 3.96 (m, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 2H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.35 (dddd, $J = 12.2, 8.6, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 14.0, 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 14.2, 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 6. {(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲酸第三丁酯(C6)之合成

將2,6-二甲基吡啶(2 mL, 17 mmol)及三氟乙酸酐(0.94 mL, 6.6 mmol)添加至二氯甲烷(12 mL)中的C5 (來自先前步驟; 1.0 g, ≤ 3.3 mmol)之0°C溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時, 隨之將其以氫氯酸(1 M; 30 mL)及二氯甲烷(60 mL)處理。將有機層依序以氯化鈉飽和水溶液(30 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)清洗, 經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮; 以矽膠上的層析術(梯度: 在庚烷中的40%至100%之乙酸乙酯)供給成為固體的C6。產量: 經2個步驟為737 mg, 2.91 mmol, 88%。LCMS m/z 254.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.72 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (dddd, $J = 12.2, 8.6, 6.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 13.8, 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 7. (2S)-2-胺基-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙腈, 甲磺酸鹽(C7)之合成

將甲磺酸(81.2 μ L, 1.25 mmol)添加至1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(3 mL)中的C6 (317 mg, 1.25 mmol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌45分鐘後, 將其在真空中濃縮, 接著重複溶解在以下的溶劑混合物中且再濃縮: 乙腈與乙酸乙酯(1:1, 2 x 10 mL), 隨後以乙酸乙酯與庚烷(1:1,

2 x 10 mL)。獲得成為玻璃狀的所得C7 (423 mg)，其係經由¹H及¹³C NMR分析而確認沒有腴差向異構物。將一部分的此材料用於進一步的反應而無需額外純化。LCMS m/z 154.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 4.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.80 (m, 2H)。

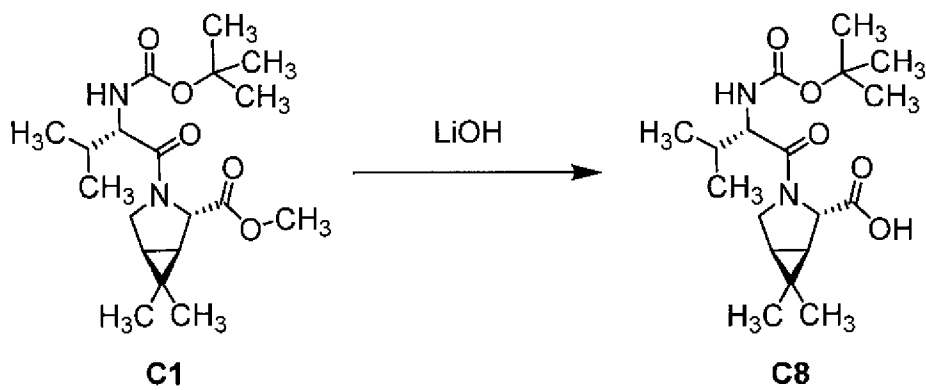
步驟 8. (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(1)之合成

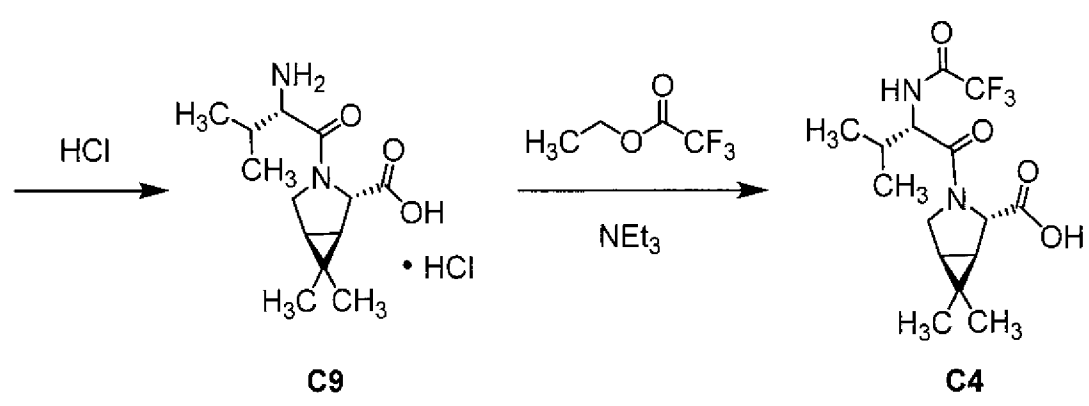
將乙腈(1.5 mL)中的C7 (來自先前步驟；98.8 mg，≤0.292 mmol)與C4 (100 mg，0.285 mmol)之混合物冷卻至0℃。添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU，97%；112 mg，0.286 mmol)，隨後添加乙腈(0.5 mL)中的4-甲基嗎啉(94.0 μL，0.855 mmol)之溶液，且將反應混合物在0℃下攪拌約2小時。接著將碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)添加至0℃反應混合物中，隨後添加二氯甲烷(50 mL)，且將有機層以氫氯酸(1 M；30 mL)清洗。將合併的水層以二氯甲烷(60 mL)萃取，隨之將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且進行矽膠層析術(梯度：在乙酸乙酯中的0%至20%之甲醇)。因為所得材料經NMR及LCMS判斷受到產物之差向異構物的污染，所以接著將其經由反相HPLC純化(管柱：Waters Sunfire C18，

19 x 100 mm，5 μm；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)；梯度：5% 至 95% 之 B 經 8.54 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.46 分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給 (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (1)。產量：14.6 mg，30.1 μmol，11%。LCMS m/z 486.5 [M+H]⁺。滯留時間：2.33 分鐘 (分析條件。管柱：Waters Atlantis C18，4.6 x 50 mm，5 μm；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)。梯度：5% 至 95% 之 B 經 4.0 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘。流速：2 mL/分鐘)。

C4之替代合成法

(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸 (C4)





步驟 1. (1R,2S,5S)-3-[N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C8)之合成

將氫氧化鋰水溶液(2.0 M；436 mL，872 mmol)添加至四氫呋喃(730 mL)中的C1 (107 g，290 mmol)之溶液中。在所得混合物於室溫下攪拌約2小時後，將其以水及乙酸乙酯稀釋，接著以1 M氫氧化鈉水溶液處理。將水層以乙酸乙酯清洗且將合併的有機層以1 M氫氧化鈉水溶液萃取三次，直到LCMS分析表明已自有機層完全移除C8。合併的水層酸化至pH 2係以添加濃縮氫氯酸進行，隨之將混合物以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮；將殘留物以庚烷濕磨以供給成為白色固體的C8。產量：92.8 g，262 mmol，90%。LCMS m/z 355.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 4.32 (s, 1H), 4.05 (d，一半的AB四重峰，J = 10.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, ABX系統之組分，J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.57 (dd, ABX系統之組分，J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 1.50 (d，一半的AB四重峰，J = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (d, J =

6.8 Hz, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 6H)。

步驟 2. (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-L-纈胺醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸，鹽酸鹽(C9)之合成

將 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4.0 M; 409 mL, 1.64 mol) 添加至二氯甲烷 (230 mL) 中的 C8 (82.8 g, 234 mmol) 之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨之將其在真空中濃縮以提供成為白色泡沫狀的 C9。將此材料直接用於以下步驟中。LCMS m/z 255.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.42 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.62 (dd, ABX系統之組分, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 1H), 1.57 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H)。

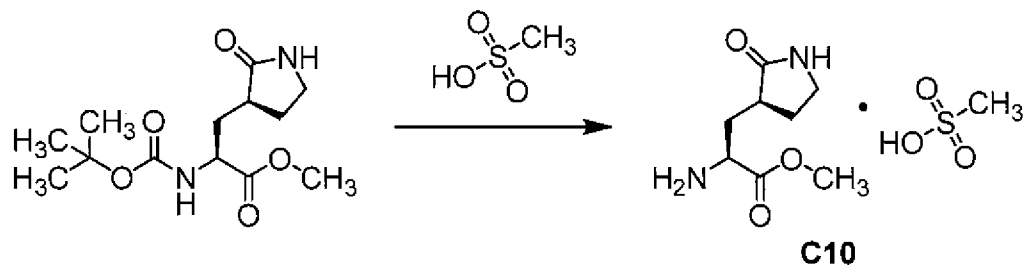
步驟 3. (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C4)之合成

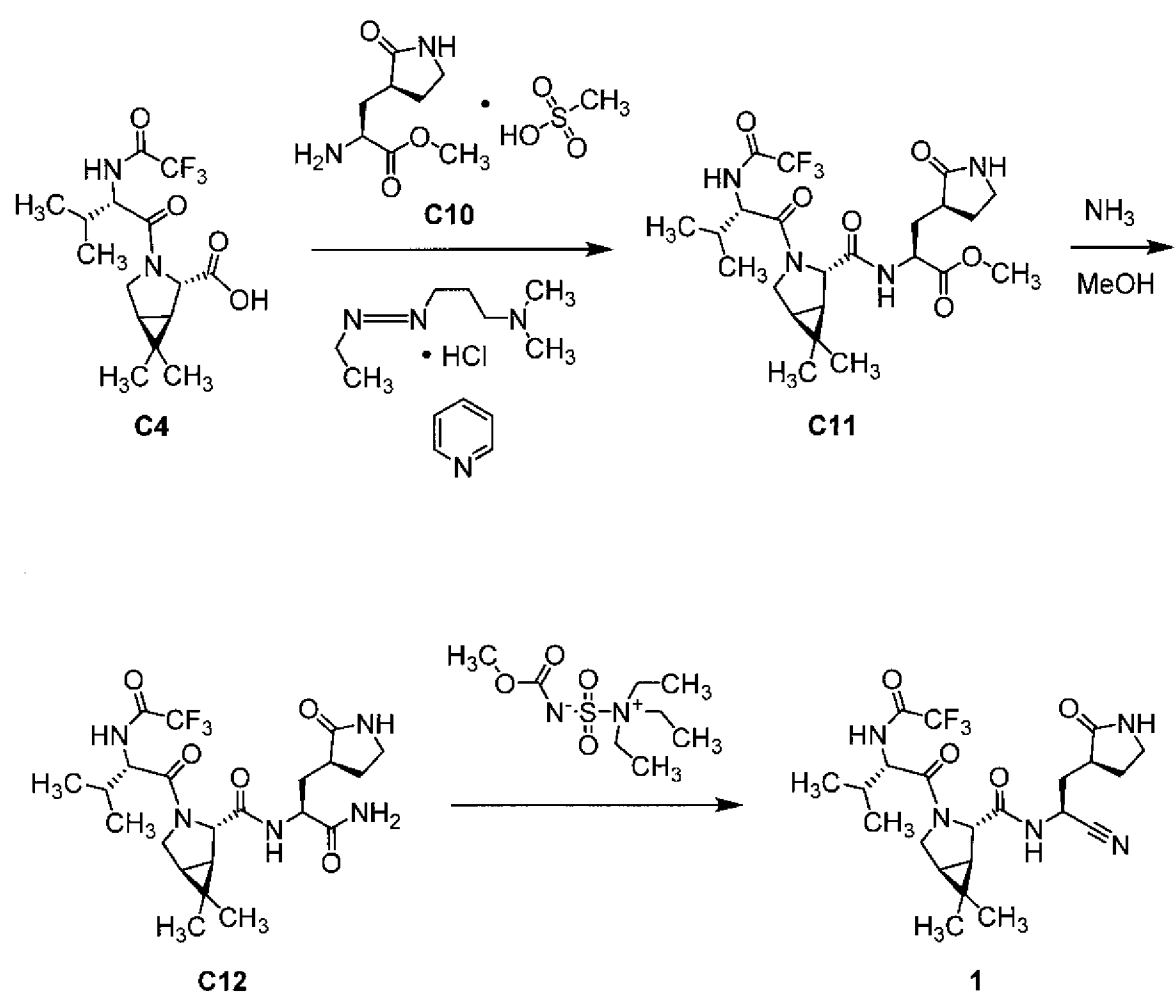
將甲醇 (230 mL) 中的 C9 (來自先前步驟; ≤ 234 mmol) 之溶液冷卻至 $0^\circ C$ ，以三乙胺 (66.7 mL, 479 mmol) 處理且攪拌 5 分鐘，隨之緩慢地添加三氟乙酸乙酯 (36.1 mL, 303 mmol)。在容許反應混合物在室溫下攪拌 90 分鐘後，將其在真空中濃縮。將殘留物以水、1 M 氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯稀釋，且將所得有機層以 1 M 氫氧化鈉水溶液萃取

兩次。將合併的水層以添加 1 M 氫氯酸酸化至 pH 2，接著以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層以水及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供給成為白色泡沫狀的 C4。產量：經 2 個步驟為 73.4 g，210 mmol，90%。LCMS m/z 351.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，DMSO-d₆) δ 12.65 (v br s, 1H), 9.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.86 (d，一半的 AB 四重峰，J = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, ABX 系統之組分，J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.54 (dd, ABX 系統之組分，J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 1.42 (d，一半的 AB 四重峰，J = 7.5 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H)。

實施例 1 之替代合成法

(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(1)





步驟 1. 3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯，甲磺酸鹽(C10)之合成

將甲磺酸 (2.30 mL, 35.4 mmol) 添加至 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (70 mL) 中的 N-(第三丁氧基羰基)-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯 (10.1 g, 35.3 mmol) 之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌 70 分鐘後，LCMS 分析表明起始材料已轉化成 C10：LCMS m/z 187.2 [M+H]⁺。將反應混合物在真空中濃縮且將殘留物再溶解於乙腈與乙酸乙酯之混合物 (1：1, 2 x 20 mL) 中兩次，隨後在減壓下濃縮。將所得材料溶解在乙腈與乙酸乙酯之混合物 (1：1,

30 mL)中，濃縮，接著再溶解於乙酸乙酯(2 x 40 mL)中兩次且濃縮。將殘留物以濕磨乙酸乙酯(60 mL)以供給C10。產量：9.87 g，35.0 mmol，99%。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 4.22 (dd, J = 9.7, 3.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (dddd, J = 12.3, 8.6, 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 15.1, 4.5, 3.6 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 15.1, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 1.87 (dddd, J = 12.6, 10.9, 9.2, 9.2 Hz, 1H)。

步驟2. N-(({(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基}羰基)-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯(C11)之合成

將1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.88 g，9.81 mmol)添加至乙腈(40 mL)中的C10 (2.76 g，9.78 mmol)及C4 (3.43 g，9.79 mmol)之0°C溶液中，隨後逐滴添加吡啶(2.37 mL，29.3 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌2.25小時，隨之將其以氫氯酸(1 M；50 mL)處理且以乙酸乙酯(150 mL)萃取。將有機層依序以氯化鈉飽和水溶液(50 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)及氯化鈉飽和水溶液(50 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物溶解在甲基第三丁基醚(30 mL)中且在減壓下濃縮，且將所得玻璃狀物與甲基第三丁基醚(50 mL)在室溫下攪拌隔夜。在過濾後，將濾餅以甲基第三丁基醚(3 x 6 mL)清洗以供給成為固體的C11，以¹H NMR分析，其含

有大量殘留的甲基第三丁基醚。將一部分的此材料用於以下步驟中。產量：3.74 g；對殘留的甲基第三丁基醚進行校正：2.94 g，5.67 mmol，58%。LCMS m/z 519.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 4.55 (dd, $J = 12.0$, 3.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.37 - 3.23 (m, 2H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.32 (dddd, $J = 12.4$, 8.8, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.60 (dt, ABX₂系統的組分, $J = 7.7$, 3.1 Hz, 1H), 1.49 (d，一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 6H)。

步驟 3. (1R,2S,5S)-N-{(2S)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C12)之合成

將甲醇中的氨溶液(7.0 M；5 mL，40 mmol)添加至甲醇(1 mL)中的C11(來自先前步驟：205 mg，0.311 mmol)之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌1.5小時，隨之再添加甲醇中的氨溶液(7.0 M；5 mL，40 mmol)且持續攪拌隔夜。接著將反應混合物以相同量的甲醇中的氨處理三次；在進一步反應8小時後，將其在真空中濃縮。將殘留物稀釋且依序以乙酸乙酯(2 x 20 mL)及乙酸乙酯與庚烷之混合物(1：1，2 x 20 mL)再濃縮。將所得材料溶解在二氯甲烷(50 mL)中，以氫氯酸(1 M；30 mL)及氯化鈉飽和水溶液

(30 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為固體的C12。產量：87 mg，0.17 mmol，55%。
 LCMS m/z 504.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 8.68 (d, $J = 7.9$ Hz, $<1H$ ，與溶劑不完全交換)，4.44 (ddd, $J = 11.9, 7.9, 4.0$ Hz, 1H)，4.37 - 4.26 (m, 2H)，4.01 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H)，3.94 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.2$ Hz, 1H)，3.39 - 3.24 (m, 2H，假定值；經溶劑峰很大部分地遮蔽)，2.72 - 2.62 (m, 1H)，2.38 - 2.28 (m, 1H)，2.21 - 2.08 (m, 2H)，1.90 - 1.72 (m, 2H)，1.58 (dd, ABX系統之組分， $J = 7.5, 5$ Hz, 1H)，1.54 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.7$ Hz, 1H)，1.08 (s, 3H)，1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)，0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)，0.96 (s, 3H)。

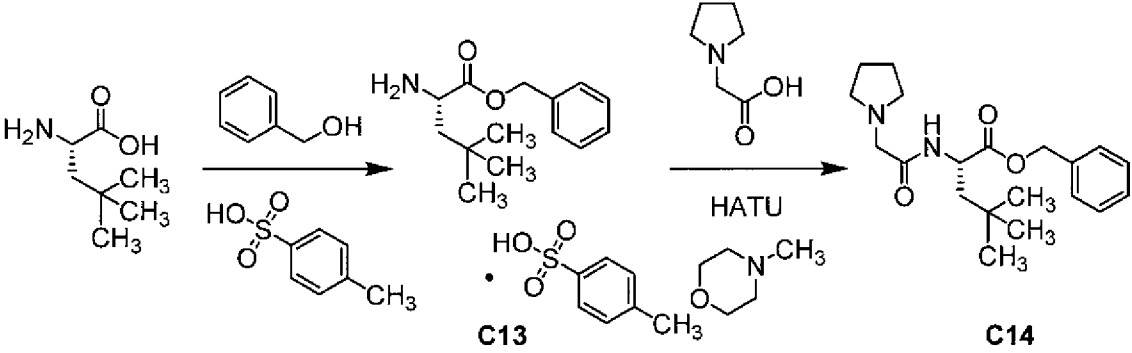
步驟4. (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[N-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(1)之合成

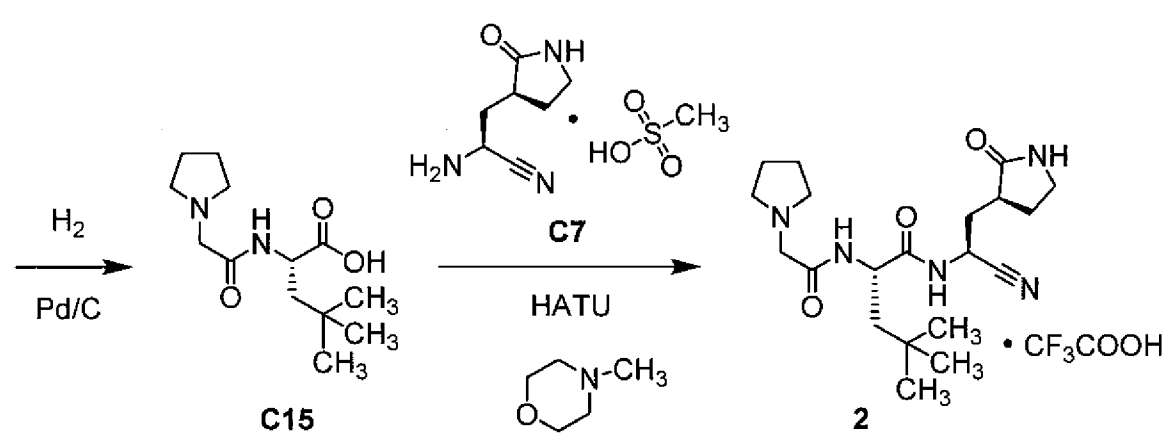
將N-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯(Burgess)試劑；88.4 mg，0.371 mmol)添加至二氯甲烷(4.0 mL)中的C12 (85.0 mg，0.17 mmol)之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌。在3小時後，再添加N-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；20 mg，84 μ mol)；在30分鐘後，將反應混合物以乙酸乙酯(60 mL)稀釋，依序以氫氯酸(1 M；30 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)及氯化鈉飽和水溶液(30 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在

真空中濃縮。將殘留物溶解在庚烷中且再濃縮，然後經由矽膠層析術純化(梯度：在乙酸乙酯中的0%至5%之甲醇)。分離出成為固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(1)。產量：35 mg，72 μmol，42%。LCMS *m/z* 486.5 [*M*+*H*]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 5.04 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H，假定值；經溶劑峰很大部分地遮蔽), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (ddd, *J* = 7.6, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 6H)。

實施例 2

N-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-*N*²-(吡咯啉-1-基乙醯基)-*L*-白胺醯胺，三氟乙酸鹽(2)





步驟 1. 4-甲基-L-白胺酸苯甲酯，對甲苯磺酸鹽(C13)之合成

將甲苯 (200 mL) 中的 4-甲基-L-白胺酸 (9.5 g，65 mmol)、苯甲醇 (28.3 g，262 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (14.9 g，78.3 mmol) 之懸浮液在回流下加熱隔夜；使用 Dean-Stark 分水器共沸移除所生成的水。接著將反應混合物在真空中濃縮，隨之將殘留物以二乙醚 (200 mL) 及乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋。將所得懸浮液攪拌 1.5 小時且過濾；將濾餅以二乙醚清洗以提供成為白色固體的 C13。產量：24.9 g，61.1 mmol，94%。LCMS m/z 236.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 8.30 (br s, 3H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.23 (AB 四重峰， J_{AB} = 12.3 Hz, Δv_{AB} = 13.7 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H)。

步驟 2. 4-甲基-N-(吡咯啶-1-基乙醯基)-L-白胺酸苯甲酯

(C14)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中的 C13 (800 mg, 1.96 mmol) 與 吡咯啉-1-基乙酸 (254 mg, 1.97 mmol) 之 0°C 混合物以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 746 mg, 1.96 mmol) 處理，隨後以二氯甲烷 (1 mL) 中的 4-甲基嗎啉 (0.496 mL, 4.51 mmol) 之溶液處理。在反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時後，在 0°C 下添加碳酸氫鈉飽和水溶液 (30 mL)；將所得混合物以乙酸乙酯 (2 x 60 mL) 萃取且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。進行兩次經由矽膠層析術的純化 (梯度：在庚烷中的 0% 至 20% 之乙酸乙酯，隨後使用在庚烷中的 0% 至 10% 之乙酸乙酯第二次層析術純化)，以供給成為膠的 C14 (761 mg)。將此材料直接用於以下步驟中。LCMS m/z 347.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.40 - 7.29 (m, 5H), 5.16 (AB 四重峰, $J_{AB} = 12.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 11.1$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.76 (AB 四重峰, $J_{AB} = 15.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 13.6$ Hz, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.81 (dd, $J = 14.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 14.5, 9.0$ Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)。

步驟 3. 4-甲基-*N*-(吡咯啉-1-基乙醯基)-*L*-白胺酸 (C15) 之合成

將鈣/碳 (76.0 mg) 添加至甲醇 (5 mL) 中的 C14 (來自先前步驟; 760 mg, ≤ 1.96 mmol) 之溶液中。將反應混合物在

室溫下於氫氣(50 psi)下攪拌隔夜，這時LCMS分析表明轉化成C15：LCMS m/z 257.4 $[M+H]^+$ 。將反應混合物通過0.15 μm 過濾器過濾兩次且將過濾物在真空中濃縮。將殘留物再溶解在乙酸乙酯與庚烷之混合物(1：1，2 x 20 mL)中兩次，隨後在減壓下濃縮；這提供成為固體的C15 (646 mg)。將一部分的此材料用於後續化學中而無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 8.9, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.00 br (s, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.70 (dd, ABX系統之組分， J = 14.3, 3.0 Hz, 1H), 1.56 (dd, ABX系統之組分， J = 14.3, 9.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H)。

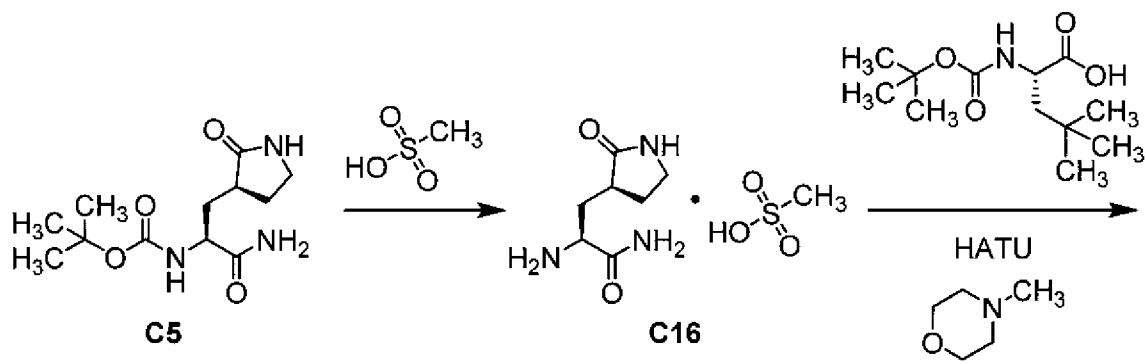
步驟4. *N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-甲基-*N*²-(吡咯啶-1-基乙醯基)-*L*-白胺醯胺，三氟乙酸鹽(2)之合成

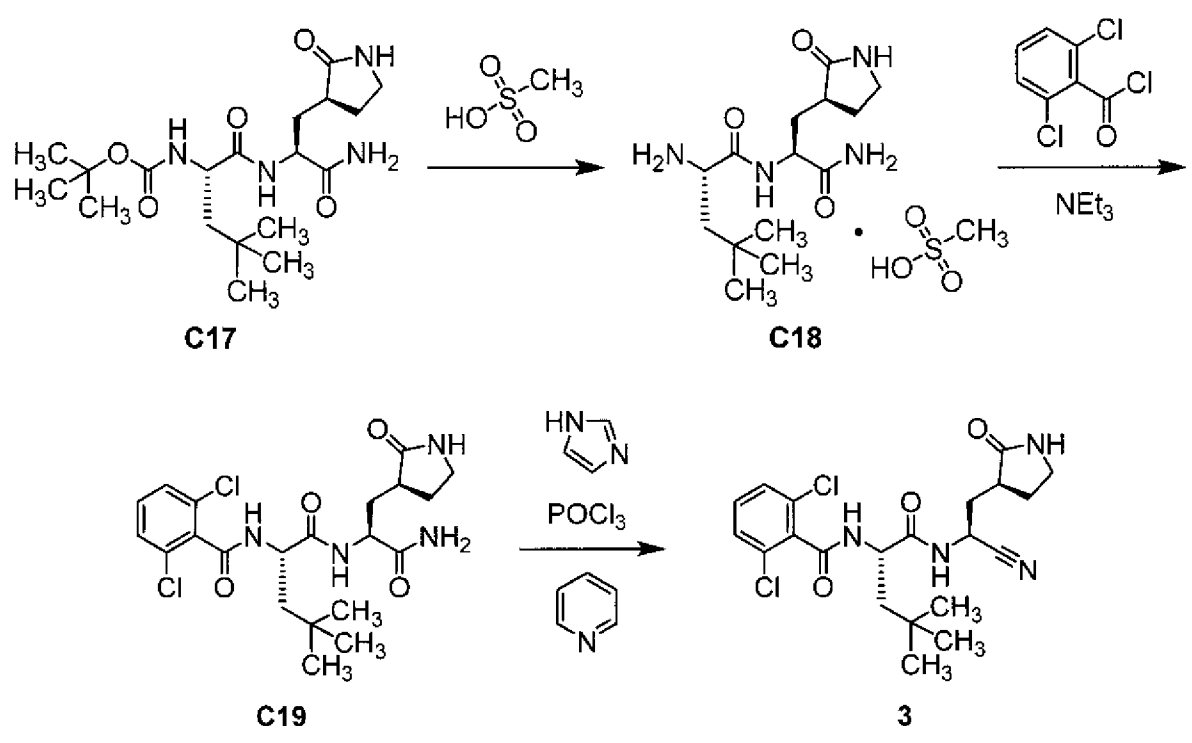
將*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中的C15 (來自先前步驟；30 mg， ≤ 91 μmol)與C7 (來自實施例1的步驟7；35.3 mg， ≤ 0.104 mmol)之混合物冷卻至0°C且以O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU，97%；39.9 mg，0.102 mmol)處理，隨後以二氯甲烷(0.25 mL)中的4-甲基嗎啉(28.0 μL ，0.255 mmol)之溶液處理。在反應混合物於0°C下攪拌約1.5小時後，在0°C下以碳酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)稀釋且以二氯甲烷(4 x 4 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且經由反相HPLC純化(管柱：Waters

Sunfire C18，19 x 100 mm，5 μm；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)；梯度：5% 至 25% 之 B 經 8.5 分鐘，接著 25% 至 95% 之乙腈經 0.5 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給成為膠的 *N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-*N*²-(吡咯啉-1-基乙醯基)-*L*-白胺醯胺，三氟乙酸鹽 (2)。產量：經 3 個步驟為 8.1 mg，16 μmol，18%。LCMS *m/z* 392.6 [M+H]⁺。滯留時間：1.47 分鐘 (分析條件。管柱：Waters Atlantis C18，4.6 x 50 mm，5 μm；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)。梯度：5% 至 95% 之 B 經 4.0 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘。流速：2 mL/分鐘)。

實施例 3

N-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基-*L*-白胺醯胺 (3)





步驟 1. 3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺鹽胺，甲磺酸鹽(C16)之合成

將甲磺酸 (1.83 g，19 mmol)添加至1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (40 mL)中的 C5 (6.13 g，≤19 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，隨之將其在真空中濃縮，再懸浮於甲苯與庚烷之混合物中且再次濃縮，以提供吸濕性玻璃狀物 (7.47 g)。將一部分的此材料 (6.47 g)稀釋且依序與下列者再濃縮：二氯甲烷與乙醇之混合物 (2：3，2 x 50 mL)；乙酸乙酯與乙醇之混合物 (2：3，50 mL)；乙酸乙酯、庚烷與二氯甲烷之混合物 (4：4：1，2 x 50 mL)。將所得材料溶解在乙腈與水之混合物 (1：1，22 mL)中且經2天凍乾，以供給成為玻璃狀的 C16。產量：經2個步驟為 3.23 g，12.1 mmol，73%。LCMS m/z 172.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H

NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.03 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H)。

步驟2. *N*-(第三丁氧基羰基)-4-甲基-L-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺(C17)之合成

將*N,N*-二甲基甲醯胺(7.0 mL)中的C16 (1.34 g, 5.02 mmol)及*N*-(第三丁氧基羰基)-4-甲基-L-白胺酸(1.28 g, 5.22 mmol)之0℃溶液以O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU, 97%; 2.04 g, 5.20 mmol)處理, 隨後以二氯甲烷(3 mL)中的4-甲基嗎啉(1.43 mL, 13.0 mmol)之溶液處理。在反應混合物於0℃下攪拌2.25小時後, 將其在0℃下以添加氫氯酸(1 M; 30 mL)淬滅且接著以二氯甲烷(50 mL)稀釋。將有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)清洗且將合併的水層以二氯甲烷(60 mL)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中濃縮且以庚烷(3 x 10 mL)懸浮/濃縮。將殘留物經由矽膠層析術純化(梯度: 在乙酸乙酯中的0%至20%之甲醇), 以供給成為固體的C17。產量: 1.42 g, 3.56 mmol, 71%。LCMS m/z 399.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 6.83 (d, $J = 7.4$ Hz, <1H, 與溶劑不完全交換), 4.43 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 14.0, 11.2, 4.5$ Hz, 1H),

1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (dd, ABX系統之組分, $J = 14.4$, 3.2 Hz, 1H), 1.51 (dd, ABX系統之組分, $J = 14.4$, 9.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。

步驟3. 4-甲基-L-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺, 甲磺酸鹽(C18)之合成

將甲磺酸 (32.6 μ L, 0.502 mmol) 添加至 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (1.5 mL) 中的 C17 (200 mg, 0.502 mmol) 之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 40 分鐘, 隨之將其在真空中濃縮, 溶解在乙酸乙酯中且再次濃縮, 以提供成為固體的 C18 (238 mg)。將大部分的此材料用於以下步驟中。
LCMS m/z 299.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.53 (dd, $J = 10.3$, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 7.6$, 5.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.70 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (dddd, $J = 12.0$, 8.6, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.0$, 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 14.4$, 7.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.1$, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 14.3$, 5.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。

步驟4. *N*-(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基-L-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺(C19)之合成

將二氯甲烷 (2 mL) 中的 C18 (來自先前步驟: 234 mg, ≤ 0.49 mmol) 之 0°C 懸浮液以三乙胺 (170 μ L, 1.2 mmol) 處

理，隨後逐滴添加在二氯甲烷(0.2 mL)中的2,6-二氯苯甲醯氯(130 mg, 0.621 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，隨之將其以二氯甲烷(60 mL)稀釋，接著以氫氯酸(1 M; 30 mL)清洗，隨後以碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)清洗。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且進行在矽膠上的層析術(梯度：在乙酸乙酯中的0%至30%之甲醇)，以供給C19。產量：經2個步驟為120 mg, 0.255 mmol, 52%。LCMS m/z 471.4 (觀察到的二氯同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, <1H, 與溶劑不完全交換), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.59 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 2H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (dddd, $J = 12.5, 8.8, 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.19 (ddd, $J = 13.9, 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 1.66 (dd, ABX系統之組分, $J = 14.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H)。

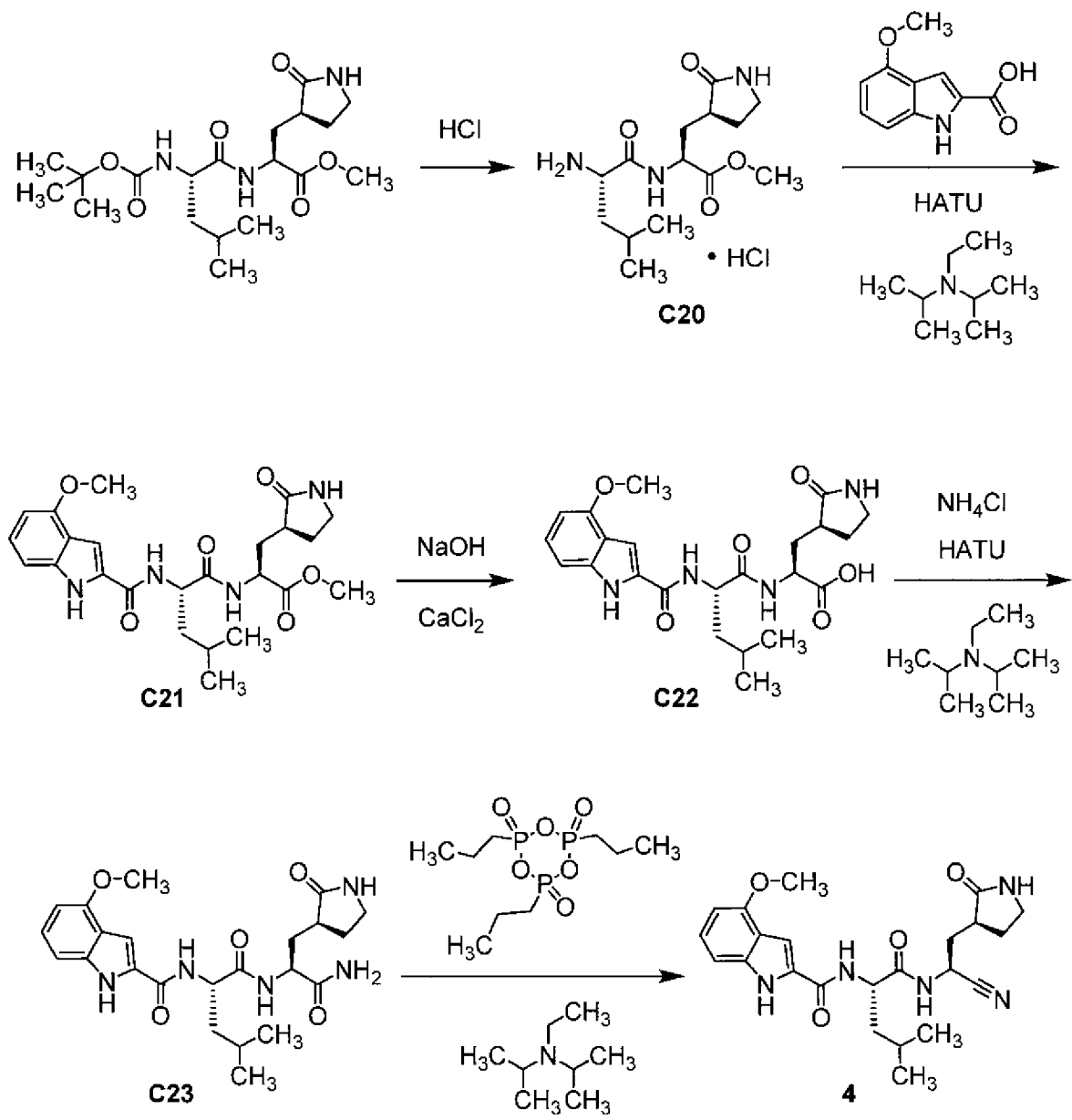
步驟5. *N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基-L-白胺醯胺(3)之合成

將吡啶(1 mL)中的C19 (90 mg, 0.19 mmol)及1*H*-咪唑(33.8 mg, 0.496 mmol)之溶液在乙腈/乾冰浴(-35°C)中冷卻。將磷醯氯(0.100 mL, 1.07 mmol)添加至其中且將反應混合物在-30°C至-20°C下攪拌。在30分鐘後，添加吡啶(2 mL)以加速攪拌；在1小時後，出於相同的理由添加二氯甲烷(2 mL)。在反應2小時時，再添加磷醯氯(0.100 mL，

1.07 mmol)且在 -30°C 下持續攪拌30分鐘，隨之將反應混合物溫熱至 0°C 且再攪拌40分鐘。接著將其以氫氯酸(1 M；30 mL)處理且以二氯甲烷(2 x 60 mL)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且進行矽膠層析術(梯度：在乙酸乙酯中的0%至15%之甲醇)，以提供固體(67 mg)。將此材料與來自使用C19 (30 mg，64 μmol)進行之類似反應的產物(12 mg)合併且溶解在乙酸乙酯(2 x 3 mL)中兩次，隨後在減壓下濃縮。將殘留物與乙酸乙酯與庚烷之混合物(1：3，4 mL)在室溫下攪拌40分鐘且過濾；將濾餅以乙酸乙酯與庚烷之混合物(1：3，5 x 2 mL)清洗以提供成為固體的*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基-L-白胺醯胺(3)。合併的產量：70 mg，0.15 mmol，59%。LCMS *m/z* 453.3 (觀察到的二氯同位素圖案)[*M*+*H*]⁺。¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 7.45 - 7.34 (m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 1H), 3.37 - 3.23 (m, 2H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.70 - 2.59 (m, 1H)，2.42 - 2.29 (m, 2H)，1.95 - 1.77 (m, 3H)，1.67 (dd, ABX系統之組分，*J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H)，1.04 (s, 9H)。

實施例 4

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(4)



步驟 1. L-白胺鹽基-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯，鹽酸鹽(C20)之合成

將甲醇(2 mL)與乙酸乙酯中的氯化氫溶液(4 M；20 mL)之混合物中的N-(第三丁氧基羰基)-L-白胺鹽基-3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺酸甲酯(參見Prior, A.M.等人之*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6317-6320；2.0 g，5.0 mmol)之溶液在25℃下攪拌1小時。在真空中濃

縮以供給成為白色固體的C20 (1.92 g，假定為定量的)。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆)，特徵峰： δ 9.09 - 8.98 (m, 1H), 8.39 (br s, 3H), 7.69 (s, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.5 - 2.38 (m, 1H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.48 (m, 5H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

步驟2. *N*-(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羰基)-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺酸甲酯(C21)之合成

將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU；494 mg，1.30 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(388 mg，3.00 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中的C20 (來自類似於步驟1之較小規模的實驗；336 mg， ≤ 0.840 mmol)及4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸(159 mg，0.832 mmol)之0°C溶液中。將溶液在0°C下攪拌1.5小時，隨之將其倒入水/冰(10 mL)中且以乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(溶析劑：10：1之二氯甲烷/甲醇)提供成為黃色油的C21。產量：380 mg，0.804 mmol，97%。LCMS *m/z* 473.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 11.59 - 11.53 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.00 (d，AB四重峰之

組分， $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.49 (m, 5H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

步驟 3. *N*-(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羰基)-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺酸(C22)之合成

將 C21 (1.8 g, 3.8 mmol) 添加至 2-丙醇 (7 mL) 及水 (3 mL) 中的氯化鈣 (0.887 g, 7.99 mmol) 與氫氧化鈉 (0.168 g, 4.20 mmol) 之攪拌混合物中。將反應混合物在 20°C 下攪拌 6 小時，隨之將其在真空中濃縮，以水 (4 mL) 稀釋，以添加 1 M 氫氯酸調整至 pH 4 且以乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術 (溶析劑：10 : 1 : 0.1 之二氯甲烷/甲醇/乙酸) 供給成為黃色固體的 C22。產量：1.76 g, 3.84 mmol, 100%。LCMS m/z 459.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)，特徵峰： δ 6.51 - 6.43 (m, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 - 3.18 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 1H)。

替代步驟 3. *N*-(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羰基)-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺酸(C22)之合成

將四氫呋喃 (0.4 mL) 中的 C21 (20 mg, 42 μ mol) 之溶液以含有氫氧化鋰之水溶液 (14.2 mg, 0.593 mmol) 處理。在

反應混合物於室溫下攪拌2.5小時後，將其以乙酸乙酯稀釋且以10%之硫酸氫鉀水溶液清洗。接著將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為白色固體的C22。產量：20 mg，定量。LCMS m/z 459.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 7.27 (s, 1H), 7.14 (dd, ABX系統之組分， $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7.02 (d，AB四重峰之組分， $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J = 14.0, 11.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步驟4. *N*-(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羰基)-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-*L*-丙胺鹽胺(C23)之合成

將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU；1.90 g，5.00 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.49 g，11.5 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中的C22 (1.76 g，3.84 mmol)及氯化銨(0.246 g，4.60 mmol)之0℃溶液中。在反應混合物於0℃下攪拌1.5小時後，使用*N,N*-二異丙基乙胺(2.3 g，18 mmol)調整pH至8。將反應混合物再攪拌30分鐘，隨之將其倒入氫氯酸(1 M；20 mL，20 mmol)與冰之混合物中。將所得混合物以乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取；將合併的有機層依序以氫氯酸(1 M；10 mL)及氯化鈉飽和水溶液(10 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過

濾，在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化(溶析劑：10：1之二氯甲烷/甲醇)，以供給成為黃色固體的C23。產量：1.09 g，2.38 mmol，62%。LCMS m/z 458.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 11.62 - 11.55 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.10 (dd, ABX系統之組分， J = 8, 8 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.00 (d，AB四重峰之組分， J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.31 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.45 (m, 5H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

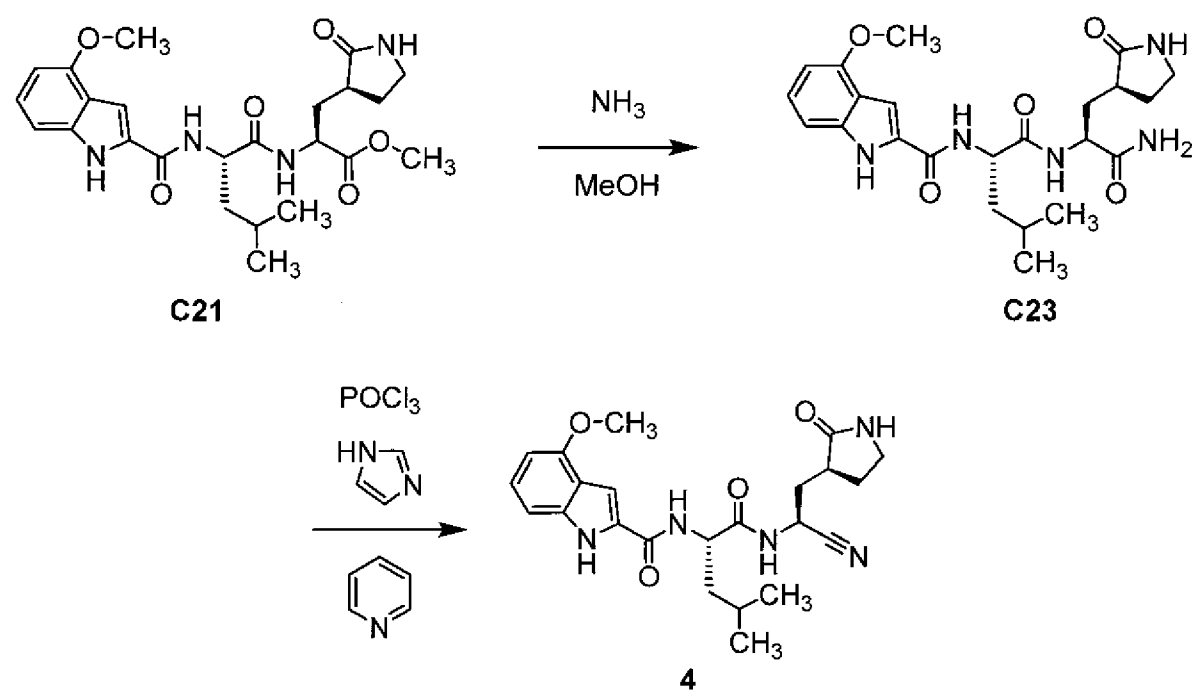
步驟5. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(4)之合成

將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(在乙酸乙酯中的50重量%之溶液；2.78 g，4.37 mmol)添加至四氫呋喃(8 mL)中的C23 (500 mg，1.09 mmol)與*N,N*-二異丙基乙胺(565 mg，4.37 mmol)之0℃混合物中。在反應混合物於50℃下攪拌3小時後，將其在真空中濃縮，以水(5 mL)稀釋且以乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮；以矽膠層析術(溶析劑：10：1之二氯甲烷/甲醇)，隨後以反相HPLC純化(管柱：YMC-Actus

Triart C18, 50 x 250 mm, 7 μ m; 移動相 A: 含有 0.225% 之甲酸的水; 移動相 B: 乙腈; 梯度: 18% 至 58% 之 B; 流速: 25 mL/分鐘), 以供給成為黃色固體的 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (4)。
產量: 130 mg, 0.296 mmol, 27%。LCMS m/z 440.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 8.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, ABX系統之組分, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7.00 (d, AB四重峰之組分, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

實施例 4 之替代合成法

N-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (4)



步驟 1. *N*-[(4-甲氧基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺鹽胺 (C23)之合成

將甲醇中的氨溶液 (7.0 M ; 21 mL , 150 mmol) 添加至甲醇 (2.0 mL) 中的 C21 (500 mg , 1.06 mmol) 之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌 6 小時後，再添加甲醇中的氨溶液 (7.0 M ; 7.0 mL , 49 mmol) 且持續攪拌隔夜。再添加甲醇中的氨溶液 (7.0 M ; 7.0 mL , 49 mmol) 且持續攪拌 24 小時，隨之以甲醇中的氨溶液 (7.0 M ; 7.0 mL , 49 mmol) 進行最後的處理。將反應混合物再攪拌一天，在此時將其在真空中濃縮。將殘留物與使用 C21 (500 mg , 1.06 mmol) 進行的類似反應之產物 (經分離之 512 mg 中的 350 mg) 合併，將混合物重複溶解在乙酸乙酯 (5 x 10 mL) 中且在減壓下濃縮，以提供 C23 (835 mg)。將此材料直接用於以下步驟

中。LCMS m/z 458.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, ABX系統之組分, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7.03 (br d, AB四重峰之組分, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.34 - 3.19 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.31 (dddd, $J = 12.6, 8.5, 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.0, 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

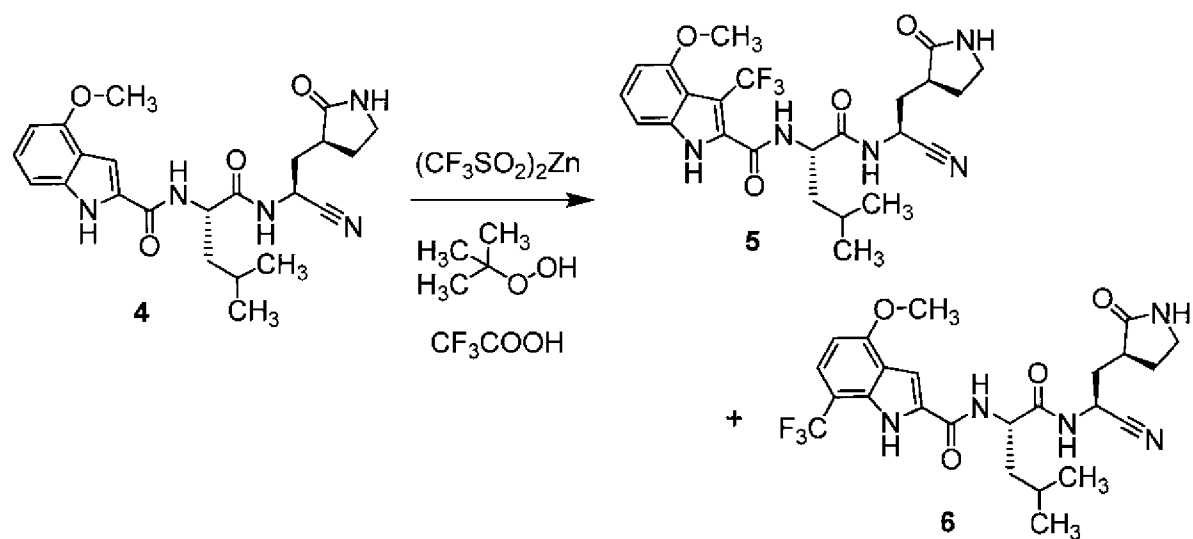
步驟 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(4)之合成

將吡啶(4 mL)與二氯甲烷(4 mL)之混合物中的C23 (來自先前步驟; 835 mg, ≤ 1.78 mmol)及1*H*-咪唑(323 mg, 4.74 mmol)之溶液使用乙腈/乾冰浴冷卻至 -35°C , 隨之以逐滴方式經5分鐘添加磷醯氯(0.956 mL, 10.2 mmol)。將反應在介於 -30°C 與 -20°C 之間的溫度下攪拌約1.5小時, 接著以氫氯酸(1 M; 50 mL)處理且攪拌1小時。在以二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取後, 將所得有機層合併, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。將殘留物與來自不同批次的純化之4 (75 mg, 0.17 mmol)合併且進行矽膠層析術(梯度: 在乙酸乙酯中的0%至5%之甲醇), 以提供成為固體的4 (800 mg)。將此材料與來自使用C23 (161 mg, 0.352 mmol)

進行的類似反應之產物(80 mg)合併；將所得材料在二乙醚(25 mL)中攪拌3天，隨之將其過濾。將濾餅以二乙醚與庚烷之混合物(1：1，4 x 2 mL)清洗，以供給成為固體的*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(4)。合併的產量：經2個步驟為519 mg，1.18 mmol，約50%。LCMS m/z 440.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 11.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, ABX系統之組分， J = 8, 8 Hz, 1H), 7.00 (d，AB四重峰之組分， J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 13.2, 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

實施例5及6

N-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(5)及*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(6)



將二甲亞砷 (60 μL) 中的 4 (0.79 mg, 1.8 μmol) 之溶液、三氟乙酸 (0.56 μL , 7.3 μmol) 及第三丁基過氧化氫 (70% 於水中; 1.25 μL , 9.03 μmol) 依序添加至含有三氟甲烷亞磺酸鋅 (II) (98%, 2.44 mg, 7.21 μmol) 的壓力釋放小瓶中。將小瓶封蓋且加熱至 50°C 隔夜，隨之將反應混合物冷卻且以乙腈及在水中的 1% 之甲酸溶液稀釋至約 2 至 3 mL 體積。最終的溶劑組成物使得所得混合物看似澄清的，通常為約 20% 至 30% 之乙腈。整體混合物進行反相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 μm ; 移動相 A：在水中的 0.5% 之乙酸；移動相 B：9：1 之乙腈/甲醇；梯度：15% 之 B 經 5 分鐘，接著 15% 至 70% 之 B 的線性梯度經 84 分鐘，接著 70% 至 95% 之 B 經 1 分鐘，接著 95% 之 B 經 9 分鐘；流速：2 mL/min)。將溶析液通過 UV/VIS 檢測器且接著在流份收集器與離子阱質譜儀之間以約 15：1 分流。每 20 秒收集流份且在匯流前以 UHPLC-UV-HRMS 評估那些可能含有關注之產物的流份。兩種產物係在約 71 及 75 分鐘溶

析。第一溶析之產物為5 {*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺}及第二溶析之產物為6 {*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺}。

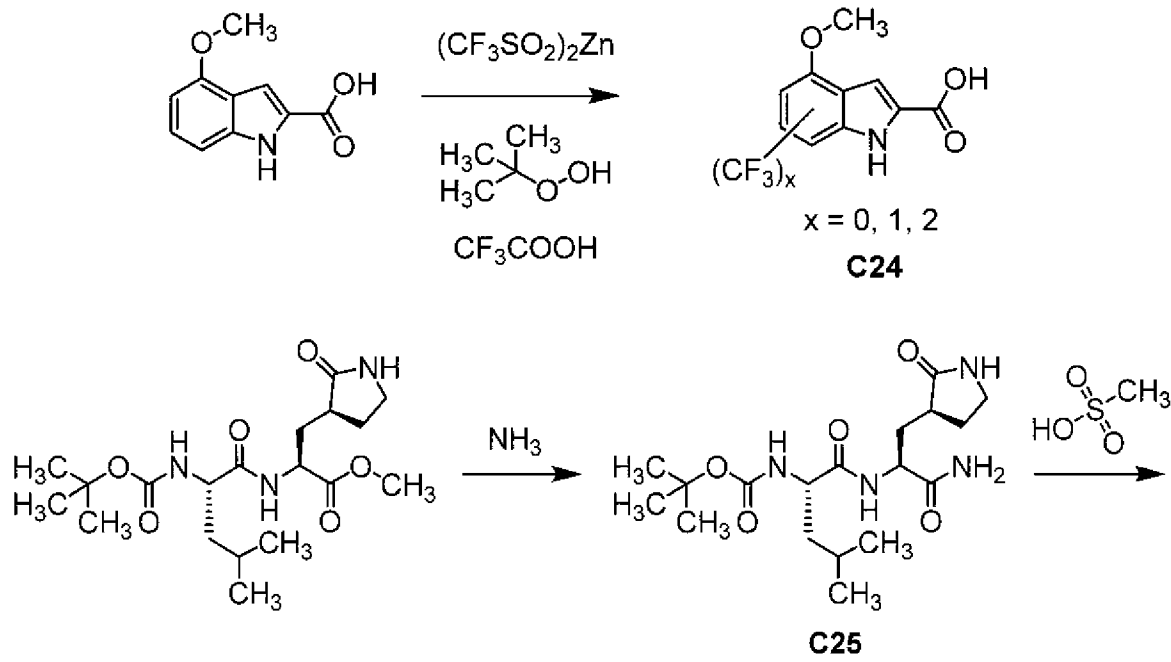
5 -產量：0.101 mg，0.199 μmol，11%。高解析MS m/z 508.2171 [M+H]⁺；C₂₄H₂₉F₃N₅O₄之計算值508.2172。¹H NMR (600 MHz，DMSO-*d*₆) δ 12.22 (br s, 1H), 9.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 13.7, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.62 (ddd, *J* = 14.6, 9.7, 5.2 Hz, 1H), 1.49 (ddd, *J* = 13.8, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 6H)。滯留時間：8.43分鐘(分析條件。管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18，2.1 x 100 mm，2.6 μm；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：5%之B經0.5分鐘，接著5%至70%之B經10.5分鐘，接著70%至95%之B經2分鐘；流速：0.4 mL/min)。

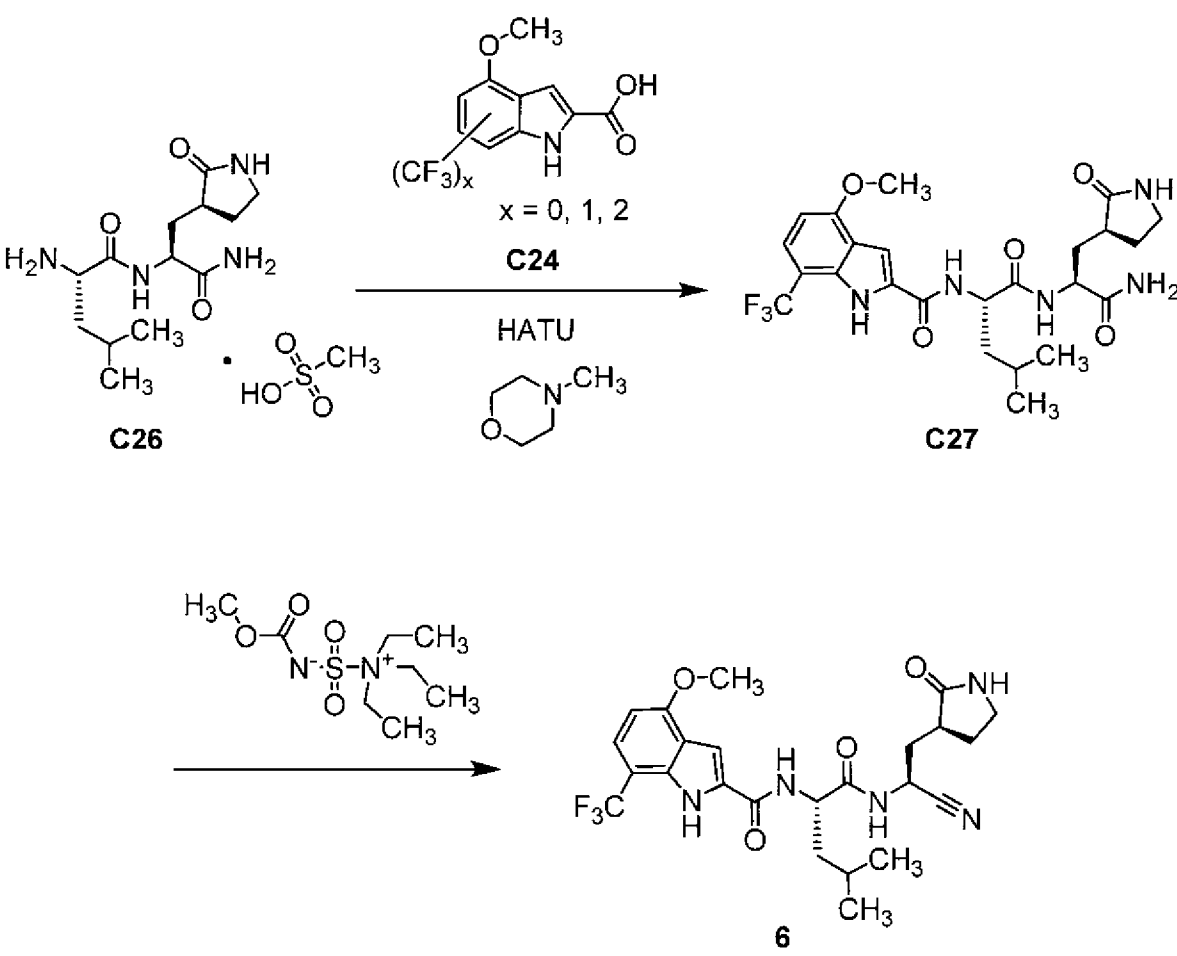
6 -產量：14.7 μg，0.029 μmol，1.6%。高解析MS m/z 508.2178 [M+H]⁺；C₂₄H₂₉F₃N₅O₄之計算值508.2172。¹H NMR (600 MHz，DMSO-*d*₆) δ 11.47 (br s, 1H), 9.00 (d, *J* =

7.9 Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。滯留時間：8.92分鐘(分析條件與那些用於5的條件相同)。

實施例6之替代合成法

N-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (6)





步驟 1. 三氟甲基化 4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸 (C24) 之合成

將 4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸 (100 mg, 0.523 mmol) 與三氟甲烷亞磺酸鋅 (II) (120 mg, 0.362 mmol) 之混合物以二甲亞砜 (1.5 mL) 處理，隨後以三氟乙酸 (56 μ L, 0.727 mmol) 處理。在反應混合物冷卻至 0℃ 後，添加第三丁基過氧化氫 (70% 於水中；143 μ L, 1.03 mmol) 且在 0℃ 下持續攪拌 20 分鐘，接著在室溫下攪拌 25 分鐘。接著將反應混合物在 52℃ 下加熱 2 小時，隨之將其冷卻至室溫且以碳酸氫鈉水溶液以逐滴方式處理，直到起泡停止。在所得混合物分溶在碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間後，將水層以乙酸乙

酯萃取一次且將有機層棄置。接著將水層以 1 M 氫氯酸酸化至 pH 7；添加乙酸乙酯且攪拌混合物，同時將 pH 以添加 1 M 氫氯酸調整至 1。在兩相混合物攪拌 10 分鐘後，將有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。以 LCMS 分析，殘留物 (115 mg) 含有起始材料與單-三氟甲基化產物以及少量的二-三氟甲基化材料之混合物。將大部分的此混合物用於步驟 4 中。產量：115 mg， <0.4 mmol。LCMS m/z 189.8, 257.8, 325.8 (次要) $[M-H]^-$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4)，來自三個主要組分的特徵峰： δ 7.07 (br d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (br d, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz), 4.06 (s, -OMe), 3.93 (s, -OMe), 3.92 (s, -OMe)。

步驟 2. *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺醯胺(C25)之合成

將甲醇中的氨溶液 (7 M；43 mL，300 mmol) 添加至甲醇 (5 mL) 中的 *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺酸甲酯 (參見 Prior, A.M. 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6317-6320；1.5 g，3.8 mmol) 之 0°C 溶液中。在反應容器封蓋後，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加甲醇中的氨溶液 (7 M；10.7 mL，74.9 mmol) 且容許反應在室溫下持續 3 天，隨之將其在真空中濃縮。將殘留物溶解在二乙醚 (40 mL) 中兩次且在減壓下濃縮，以供給成為白色固體的 C25。產量：1.46

g, 3.80 mmol, 定量。LCMS m/z 385.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.05 (ddd, J = 10.3, 6.3, 4.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.6 (m, 2H, 假定值; 經水峰部分地遮蔽), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

步驟 3. L-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺, 甲磺酸鹽(C26)之合成

將 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (5 mL) 中的甲磺酸 (0.861 mL, 13.3 mmol) 之溶液緩慢地添加至 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (43 mL) 中的 C25 (5.1 g, 13 mmol) 之溶液中。在 30 分鐘後, LCMS 分析表明轉化成 C26: LCMS m/z 285.3 $[M+H]^+$ 。將反應混合物在真空中濃縮, 接著溶解在以下的溶劑混合物中且再濃縮: 乙腈與乙酸乙酯之混合物 (1: 1, 2 x 20 mL), 接著乙酸乙酯與庚烷之混合物 (1: 1, 2 x 20 mL)。將所得固體與乙腈與乙酸乙酯之混合物共沸兩次, 接著與乙酸乙酯與庚烷之混合物共沸兩次, 以供給成為白色固體的 C26 (6.05 g), 以 ^1H NMR 分析, 其保留溶劑。產量: 假定為定量的。 ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.50 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽),

2.70 (s, 3H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.14 (ddd, $J = 14.0, 10.7, 5.0$ Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

步驟 4. *N*-{[4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-基]羰基}-*L*-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺鹽基 (C27) 之合成

將乙腈 (1.7 mL) 及 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中的 C24 (來自步驟 1; 101 mg, <0.35 mmol) 及 C26 (來自先前步驟; 204 mg, ≤ 0.438 mmol) 之溶液冷卻至 0°C, 且以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 163 mg, 0.429 mmol) 處理, 接著以 4-甲基嗎啉 (0.129 mL, 1.17 mmol) 處理。將反應混合物在 0°C 下攪拌 40 分鐘, 隨之緩慢地添加碳酸氫鈉水溶液與冰的 1:1 之混合物, 直到形成混濁的沉澱物。接著添加乙酸乙酯且將兩相混合物攪拌 5 分鐘。將水層以乙酸乙酯萃取一次且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。進行兩次經由矽膠層析術的純化 (梯度 #1: 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇; 梯度 #2: 在二氯甲烷中的 5% 至 10% 之甲醇), 以供給 C27。此材料之區域選擇性化學係以 2D NMR 實驗確認。產量: 19 mg, 36 μ mol, 約 10%。LCMS m/z 526.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.53 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H),

6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 9.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.3 - 3.21 (m, 2H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.1, 11.5, 4.6$ Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 5H), 1.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

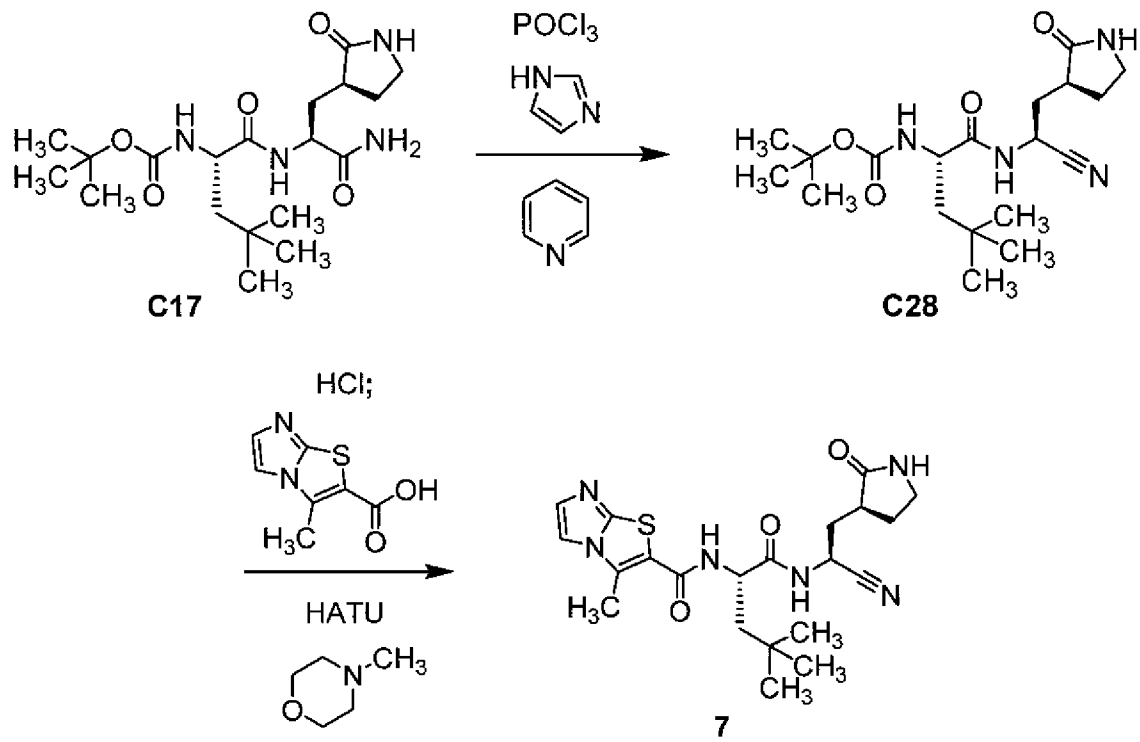
步驟 5. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(6)之合成

將 *N*-(三乙基銨磺基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；17.2 mg, 72.2 μ mol)添加至二氯甲烷(0.5 mL)與乙腈(0.2 mL)之混合物中的 C27 (19 mg, 36 μ mol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌 1 小時後，將其以乙酸乙酯稀釋且以碳酸氫鈉水溶液與冰的 1:1 之混合物清洗。將水層以乙酸乙酯萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，且通過以硫酸鎂裝填之固相萃取匣。將過濾物在真空中濃縮以提供殘留物，將其經由反相 HPLC 純化(管柱：Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水(v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈(v/v)；梯度：25% 至 65% 之 B 經 8.5 分鐘，接著 65% 至 95% 之 B 經 0.5 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-

甲氧基-7-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(6)。產量：4.3 mg，8.5 μmol，24%。LCMS *m/z* 508.6 [M+H]⁺。滯留時間：2.83分鐘(管柱：Waters Atlantis C18，4.6 x 50 mm，5 μm；移動相A：含有0.05%之三氟乙酸的水(v/v)；移動相B：含有0.05%之三氟乙酸的乙腈(v/v)；梯度：5%至95%之B經4.0分鐘，接著95%之B經1.0分鐘；流速：2 mL/分鐘)。

實施例 7

N-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基]-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-2-甲醯胺(7)



步驟 1. *N*²-(第三丁氧基羰基)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯胺(C28)之合成

將吡啶 (3 mL) 與二氯甲烷 (3 mL) 之混合物中的 C17 (560 mg, 1.41 mmol) 及 1*H*-咪唑 (249 mg, 3.65 mmol) 之溶液使用乙腈/乾冰浴冷卻至 -35°C。以逐滴方式經 4 分鐘添加磷醯氯 (0.74 mL, 7.94 mmol)，隨後添加額外的二氯甲烷 (2 mL) 且在 -30°C 至 -20°C 下持續攪拌。在 1 小時後，將反應混合物以二氯甲烷 (2 mL) 稀釋。在約 1.5 小時後，添加氫氯酸 (1 M; 30 mL)；將所得混合物攪拌 30 分鐘且接著以二氯甲烷 (2 x 60 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供給成為固體的 C28。產量：492 mg, 1.29 mmol, 91%。LCMS *m/z* 381.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 5.03 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.70 (dd, ABX 系統之組分, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 1H), 1.54 (dd, ABX 系統之組分, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-2-甲醯胺(7)之合成

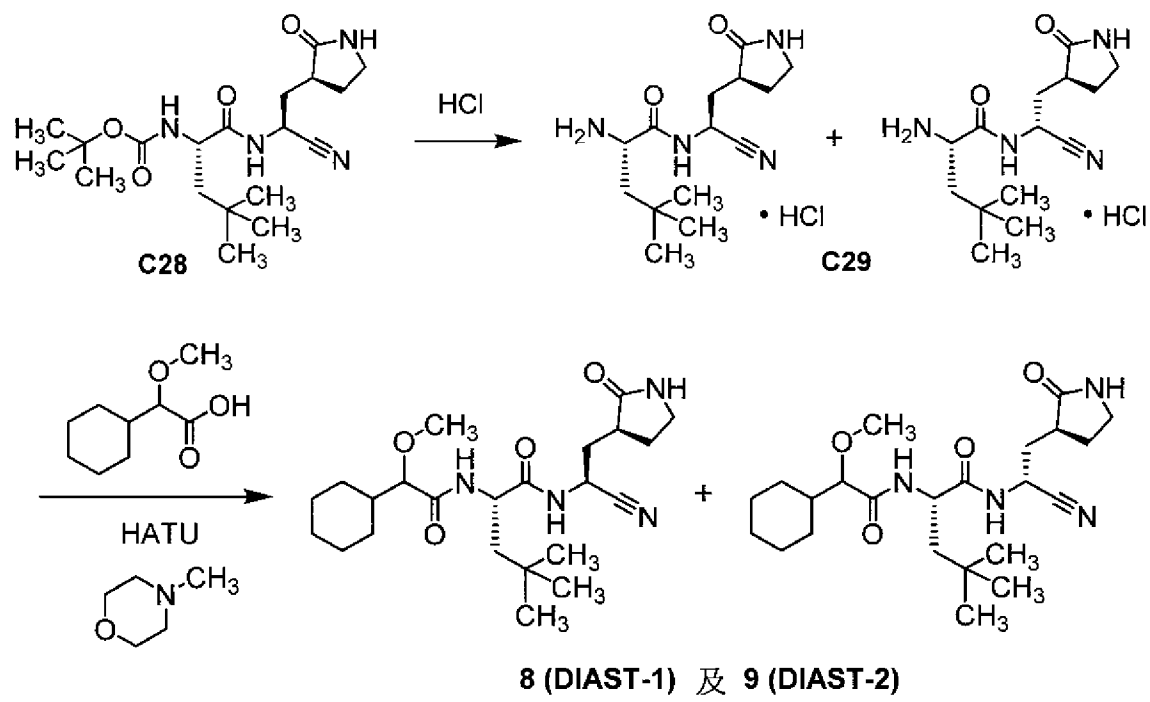
將 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4.0 M; 0.3 mL, 1.2 mmol) 添加至乙腈 (1.5 mL) 與甲醇 (1.0 mL) 之混合物中的

C28 (100 mg, 0.263 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，隨之將其以4-甲基嗎啉(0.144 mL, 1.31 mmol)處理。在真空中移除溶劑後，將殘留物再懸浮於二氯甲烷與庚烷之混合物(1:1, 2 x 10 mL)中兩次且在減壓下濃縮。將殘留物與3-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-2-羧酸(47.9 mg, 0.263 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(3.3 mL)中組合，冷卻至0°C且以O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU; 99.9 mg, 0.263 mmol)處理，隨後以二氯甲烷(0.2 mL)中的4-甲基嗎啉(72 µL, 0.655 mmol)之溶液處理。在反應混合物於0°C下攪拌約2小時後，將其在0°C下以氫氯酸(1 M; 30 mL)處理且將所得混合物以二氯甲烷(2 x 60 mL)萃取。接著將水層以添加碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化至pH 9，隨之將其以二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取。將合併的有機層以氯化銨飽和水溶液(50 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。此材料之¹H NMR分析表明有少量差向異構物的存在，推測由攜帶脛之中心上的部分消旋化引起。將主要產物使用矽膠層析術分離(梯度：在乙酸乙酯中的0%至20%之甲醇)，以提供成為固體的*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-2-甲醯胺(7)。產量：56 mg, 0.13 mmol, 49%。LCMS *m/z* 445.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.8,

5.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 2H; 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.70 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.93 (ddd, $J = 14.0, 9.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)。

實施例 8 及 9

N-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAS-1 (8)及 *N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAS-2 (9)



步驟 1. *N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯胺(C29)之合成

將 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 0.4 mL, 1.6 mmol)添加至乙腈 (1 mL)與甲醇 (1 mL)之混合物中的 C28

(114 mg, 0.300 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，隨之添加 4-甲基嗎啉 (0.165 mL, 1.50 mmol)，使 pH 來到 7 至 8。在真空中移除溶劑後，將殘留物溶解在乙酸乙酯與庚烷之混合物 (1 : 1, 2 x 10 mL) 中兩次且在減壓下濃縮，以提供成為固體的 C29 (269 mg)；以 ^1H NMR 分析，其係由 2 至 3 對 1 之比的差向異構物之混合物所組成，推測在攜帶脛之中心上。將一部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 281.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4)，特徵峰： δ [5.11 (dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, 主要)及 5.01 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 次要)，總共 1H], [2.75 - 2.65 (m, 次要)及 2.64 - 2.54 (m, 主要)，總共 1H], 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.64 (dd, $J = 14.1, 4.8$ Hz, 1H), [1.04 (s, 主要), 1.01 (s, 次要)，總共 9H]。

步驟 2. *N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAST-1 (8) 及 *N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAST-2 (9) 之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 38.0 mg, 0.100 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中的 C29 (來自先前步驟; 83.4 mg, ≤ 93 μmol) 及環己基(甲氧基)乙酸 (17.2 mg, 99.9 μmol) 之 0°C 溶

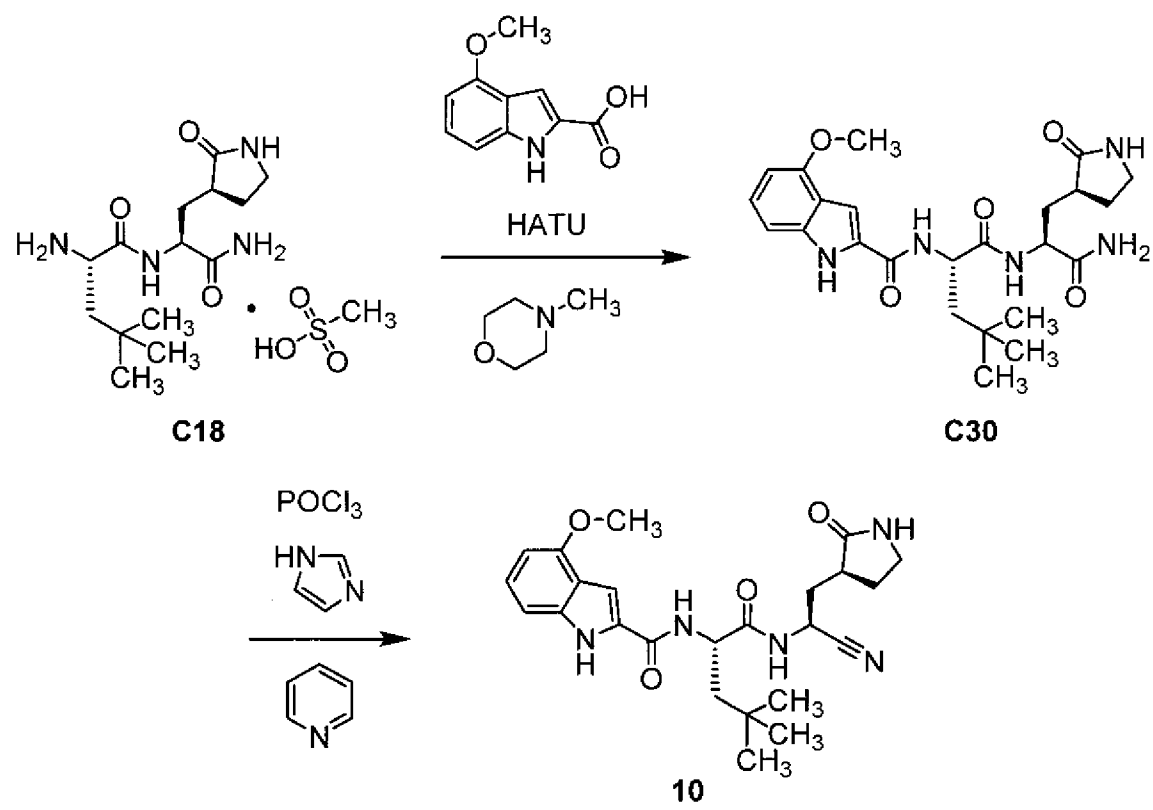
液中，隨後添加二氯甲烷(0.2 mL)中的4-甲基嗎啉(30.8 μ L，0.280 mmol)之溶液。在反應混合物於0℃下攪拌約2小時後，將其在0℃下以碳酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)稀釋且以二氯甲烷(4 x 4 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮；以LCMS分析，殘留物係由兩種組分所組成，推測對應於攜帶脛之中心上的兩種差向異構物。將該等非鏡像異構物經由反相HPLC分離(管柱：Waters XBridge C18，19 x 100 mm，5 μ m；移動相A：水；移動相B：乙腈；梯度：5%至95%之B經8.54分鐘，接著95%之B經1.46分鐘；流速：25 mL/分鐘)。第一溶析之非鏡像異構物被標示為8 (*N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAST-1)，及第二溶析之非鏡像異構物被標示為9 (*N*-{1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺，DIAST-2)。

8 - 產量：經2個步驟為12.8 mg，29.4 μ mol，32%。
LCMS *m/z* 435.6 [M+H]⁺。滯留時間：2.63分鐘(分析條件。管柱：Waters Atlantis C18，4.6 x 50 mm，5 μ m；移動相A：含有0.05%之三氟乙酸的水(v/v)；移動相B：含有0.05%之三氟乙酸的乙腈(v/v)。梯度：5%至95%之B經4.0分鐘，接著95%之B經1.0分鐘。流速：2 mL/分鐘)。

9 - 產量：經2個步驟為10 mg，23.0 μ mol，25%。
LCMS *m/z* 435.6 [M+H]⁺。滯留時間：2.72分鐘(分析條件與那些用於8的條件相同)。

實施例 10

N-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基]-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶
-2-甲醯胺 (10)



步驟 1. *N*-[(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)羰基]-4-甲基-L-白胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺(C30)之合成
將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU； 175 mg， 0.460 mmol)添加至乙腈(2 mL)中的 C18 (200 mg， ≤0.46 mmol)及 4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸(88.2 mg， 0.460 mmol)之 0℃ 溶液中，隨後添加乙腈(0.2 mL)中的 4-甲基嗎啉(0.127 mL， 1.16 mmol)之溶液。將反

應混合物在 0℃ 下攪拌 2.5 小時，隨之將其在 0℃ 下以碳酸氫鈉飽和水溶液 (30 mL) 稀釋，接著以二氯甲烷 (50 mL) 萃取。將有機層以氫氯酸 (1 M; 30 mL) 清洗且將水層以二氯甲烷 (60 mL) 萃取。在合併的有機層經硫酸鈉乾燥後，過濾且在真空中濃縮，將殘留物經由矽膠層析術純化 (梯度：在乙酸乙酯中的 0% 至 30% 之甲醇)，以提供成為固體的 C30。產量：經 2 個步驟為 148 mg，0.314 mmol，68%。LCMS m/z 472.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 7.25 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7.03 (br d, AB 四重峰之組分, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.29 (dddd, $J = 12.6, 8.6, 7.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 14.0, 11.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.89 (dd, ABX 系統之組分, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.02 (s, 9H)。

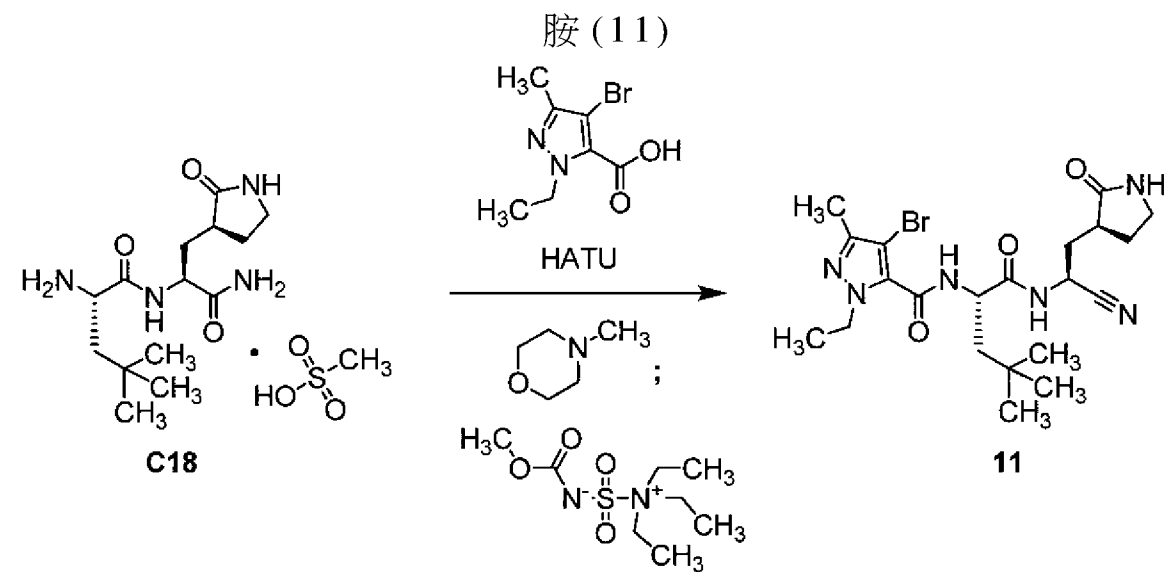
步驟 2. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (10) 之合成

將吡啶 (1 mL) 與二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中的 C30 (143 mg，0.303 mmol) 及 1*H*-咪唑 (53.7 mg，0.789 mmol) 之溶液在乙腈/乾冰浴 (-35℃) 中冷卻。以逐滴方式經 5 分鐘添加磷醯氯 (0.159 mL，1.71 mmol) 且將反應混合物在 -30℃ 至 -20℃ 下攪拌 2 小時，隨之將其以氫氯酸 (1 M; 30 mL) 處

理，攪拌20分鐘且以二氯甲烷(2 x 60 mL)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠上的層析術(梯度：在乙酸乙酯中的0%至10%之甲醇)提供成為固體的*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(10)。產量：68 mg，0.15 mmol，50%。LCMS *m/z* 454.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 7.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.02 (br d, AB四重峰之組分, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 4H), 1.03 (s, 9H)。

實施例 11

*N*²-[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-基)羰基]-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺醯

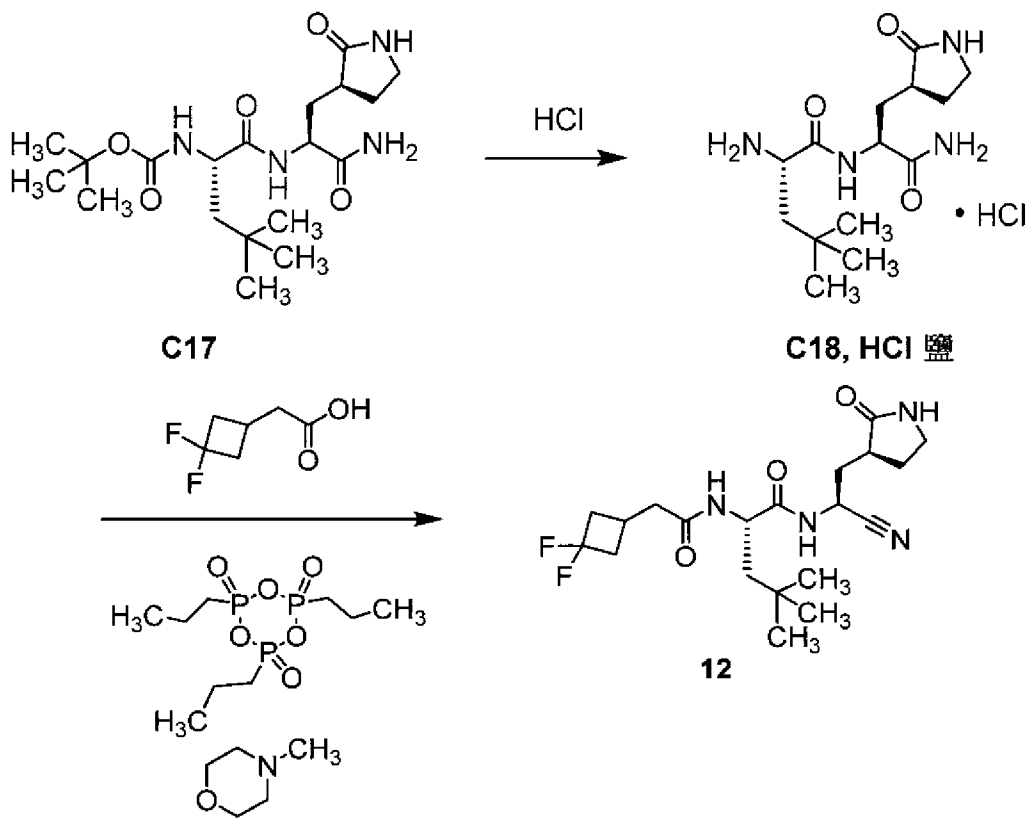


將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 38.0 mg, 0.100 mmol) 添加至乙腈 (1.0 mL) 中的 C18 (43.4 mg, ≤ 0.10 mmol) 及 4-溴-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸 (23.3 mg, 0.100 mmol) 之 0°C 漿液中，隨後添加乙腈 (0.2 mL) 中的 4-甲基嗎啉 (30 μ L, 0.27 mmol) 之溶液。在反應混合物於 0°C 下攪拌約 80 分鐘後，添加 *N*-(三乙基銨磺醯基) 胺甲酸甲酯，內鹽 (伯吉斯試劑; 71.5 mg, 0.300 mmol) 且持續攪拌。在約 2.75 小時後，再添加 *N*-(三乙基銨磺醯基) 胺甲酸甲酯，內鹽 (伯吉斯試劑; 71.5 mg, 0.300 mmol) 且容許反應繼續進行 1.5 小時，隨之將其在 0°C 下以碳酸氫鈉飽和水溶液 (3 mL) 處理且以二氯甲烷 (2 x 8 mL) 萃取。將合併的有機層在真空中濃縮，接著溶解在乙腈 (4 mL) 中且使用 Genevac 蒸發器再濃縮，以提供粗製產物 (138 mg)。將一部分的此材料 (80 mg) 經由反相 HPLC 純化 (管柱: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m; 移動相 A: 含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v); 移動相 B: 含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v); 梯度: 5% 至 95% 之 B 經 8.54 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.46 分鐘; 流速: 25 mL/分鐘)，以供給 *N*²-[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-基) 羰基]-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基-L-白胺磺胺 (11)。產量: 經 2 個步驟為 24.7 mg, 49.8 μ mol, 86%。LCMS *m/z* 495.5 (觀察到的溴同位素圖案) [M+H]⁺。滯留時間: 2.48 分鐘 (分析條件。管柱: Waters Atlantis C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 移動相 A: 含有 0.05%

之三氟乙酸的水(v/v)；移動相B：含有0.05%之三氟乙酸的乙腈(v/v)。梯度：5%至95%之B經4.0分鐘，接著95%之B經1.0分鐘。流速：2 mL/分鐘)。

實施例 12

N-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺鹽胺 (12)



步驟 1. 4-甲基-L-白胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺鹽胺，鹽酸鹽(C18，HCl鹽)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；1.7 mL，6.8 mmol)添加至乙腈(3 mL)中的C17 (260 mg，0.652 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，隨之將其

在真空中濃縮，接著重複溶解在二氯甲烷與庚烷之混合物(1 : 1, 3 x 10 mL)中且再濃縮，以供給成為玻璃狀的C18，HCl鹽(242 mg)。將一部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 299.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.53 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (dddd, J = 12.0, 8.7, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 13.9, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.78 (ddd, J = 14.1, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 14.3, 5.4 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。

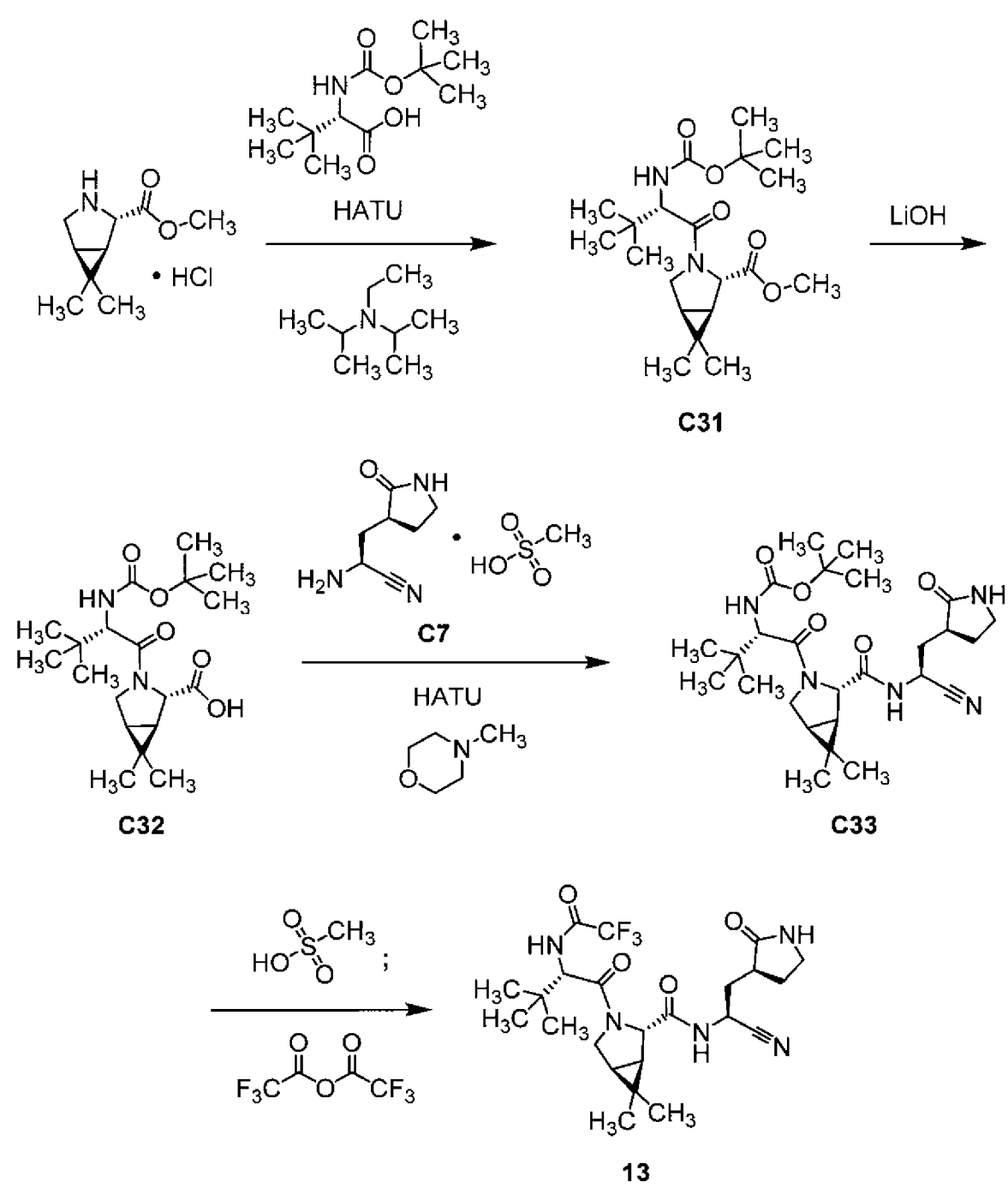
步驟 2. *N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-*N*²-[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺(12)之合成

將四氫呋喃(1.0 mL)中的C18，HCl鹽(來自先前步驟；37.2 mg, ≤ 0.100 mmol)及(3,3-二氟環丁基)乙酸(15.8 mg, 0.105 mmol)之漿液以2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物三氧化物(在乙酸乙酯中的50重量%之溶液；65.5 μ L, 0.110 mmol)及4-甲基嗎啉(27.5 μ L, 0.250 mmol)處理。在反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，將其在50°C下加熱4.5小時，隨之再添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物三氧化物(在乙酸乙酯中的50重量%之溶液；2.2當量)及4-甲基嗎啉(5當量)。在反應混合物於50°C下再攪拌3天後，將其以碳

酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)處理且以二氯甲烷(4 x 4 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且經由反相HPLC純化(管柱：Waters XBridge C18，19 x 100 mm，5 μ m；移動相A：水；移動相B：乙腈；梯度：20%至40%之B經8.5分鐘，接著40%至95%之B經0.5分鐘，接著95%之B經1.0分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-*N*²-[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-甲基-L-白胺醯胺(12)。產量：經2個步驟為10.1 mg，24.5 μ mol，24%。LCMS *m/z* 413.5 [M+H]⁺。滯留時間：1.96分鐘(分析條件。管柱：Waters Atlantis C18，4.6 x 50 mm，5 μ m；移動相A：含有0.05%之三氟乙酸的水(v/v)；移動相B：含有0.05%之三氟乙酸的乙腈(v/v)。梯度：5%至95%之B經4.0分鐘，接著95%之B經1.0分鐘。流速：2 mL/分鐘)。

實施例 13

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)



步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-*L*-纈胺
醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C31)
之合成

將 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟
磷酸鹽(HATU ; 7.92 g , 20.8 mmol)添加至 *N,N*-二甲基甲醯

胺 (95 mL) 中的 *N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺酸 (4.38 g, 18.9 mmol) 與 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯, 鹽酸鹽 (3.9 g, 19 mmol) 之 0°C 混合物中。在反應混合物攪拌 5 分鐘後, 添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (8.25 mL, 47.4 mmol); 在 0°C 下持續攪拌 2 小時, 隨之添加檸檬酸水溶液 (1 N, 20 mL) 及水 (40 mL)。將所得混合物攪拌 2 分鐘且接著以乙酸乙酯 (250 mL) 稀釋。將有機層以水 (3 x 150 mL) 及氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化 (梯度: 在庚烷中的 0% 至 100% 之乙酸乙酯), 以供給成為油的 C31。產量: 3.60 g, 9.41 mmol, 50%。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 6.42 (d, *J* = 9.7 Hz, <1H; 與溶劑不完全交換), 4.35 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.02 (d, 一半的 AB 四重峰, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, ABX 系統之組分, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.57 (dd, ABX 系統之組分, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.47 (d, 一半的 AB 四重峰, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.93 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸 (C32) 之合成

將氫氧化鋰水溶液 (1.0 M; 14.7 mmol, 14.7 mL) 以逐滴方式添加至四氫呋喃與甲醇之混合物 (1:1, 30 mL) 中

的 C31 (3.60 g, 9.41 mmol) 之 0°C 溶液中。在反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，容許其溫熱至室溫且攪拌 1 小時，隨之以 LCMS 分析表明轉化成 C32：LCMS m/z 367.3 $[M-H]^-$ 。經由添加 1 M 氫氯酸進行調整至 pH 3，然後將混合物以水 (30 mL) 稀釋。將水層以乙酸乙酯 (2 x 75 mL) 萃取且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供成為灰白色固體的 C32。產量：3.10 g, 8.41 mmol, 89%。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 6.39 (d, J = 9.7 Hz, 約 0.5H；與溶劑不完全交換), 4.33 (s, 1H), [4.21 (d, J = 9.6 Hz) 及 4.21 (s), 總共 1H], 4.01 (d, 一半的 AB 四重峰, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, ABX 系統之組分, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 1.56 (dd, ABX 系統之組分, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 1.50 (d, 一半的 AB 四重峰, J = 7.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.93 (s, 3H)。

步驟 3. {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸第三丁酯(C33)之合成

將乙腈 (1 mL) 中的 C7 (31.9 mg, ≤ 94 μ mol) 與 C32 (34 mg, 92 μ mol) 之 0°C 混合物以 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU, 97%; 36.2 mg, 92.3 μ mol) 處理，隨後以乙腈 (0.25 mL) 中的 4-甲基嗎啉 (25 μ L, 0.23 mmol) 之溶液處理。在反應混合物於 0°C 下攪拌

約1小時後，將其在0℃下以碳酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)稀釋且以二氯甲烷(4 x 4 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮，以提供成為膠的C33 (48 mg)。將大部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 504.6 $[M+H]^+$ 。

步驟4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)之合成

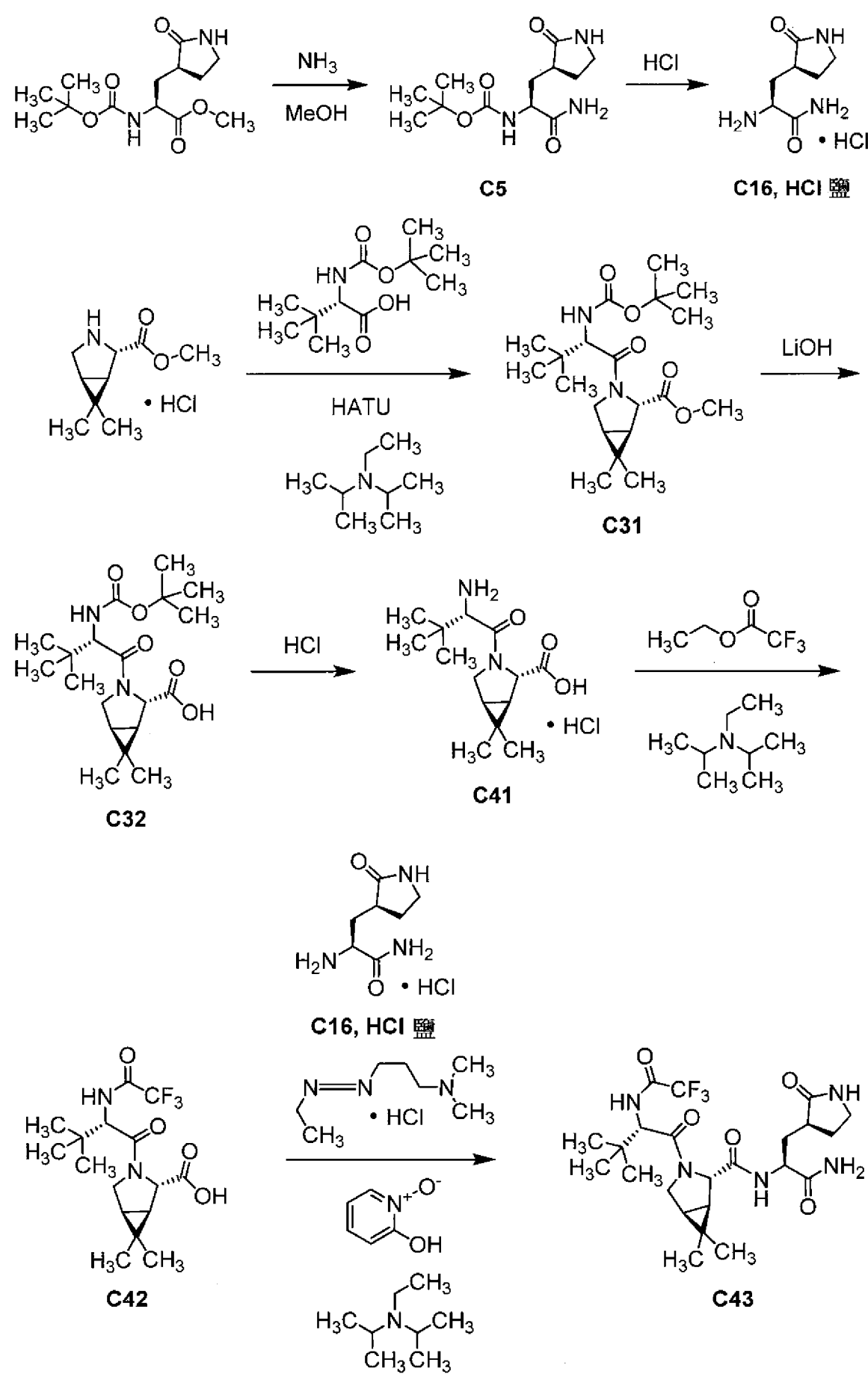
製備在1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(940 μ L)中的甲磺酸(60 μ L)之儲備溶液。將一部分的甲磺酸儲備溶液(0.1 mL ; 100 μ mol)添加至1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(1 mL)中的C33 (來自先前步驟 ; 47 mg , ≤ 90 μ mol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌1小時後，將其在真空中濃縮，接著溶解在以下的溶劑混合物中且再濃縮：乙腈與乙酸乙酯之混合物(1 : 1 , 2 x 10 mL)及接著乙酸乙酯與庚烷之混合物(1 : 1 , 2 x 10 mL)。將殘留物溶解在二氯甲烷(1 mL)中且以4-甲基嗎啉(30.8 μ L , 0.280 mmol)處理，隨後以三氟乙酸酐(0.143 mL , 1.01 mmol)處理。將反應混合物於室溫下攪拌40分鐘，隨之將其以4-甲基嗎啉(30.8 μ L , 0.280 mmol)處理，隨後以三氟乙酸酐(0.143 mL , 1.01 mmol)處理；在30分鐘後，再添加4-甲基嗎啉(30.8 μ L , 0.280 mmol)，隨後添加三氟乙酸酐(0.143 mL , 1.01 mmol)。在又攪拌15分鐘後，將反應混合物以氫氯酸(1 M ; 3 mL)處理且將所得混合物以二氯甲烷(3 x 4 mL)萃取；將合併的有機層在真空

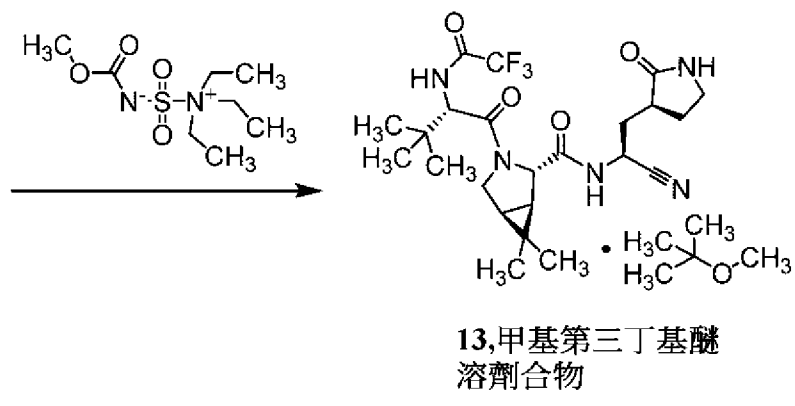
中濃縮且使用反相 HPLC 純化 (Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m; 移動相 A: 含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v); 移動相 B: 含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)。梯度: 20% 至 60% 之 B 經 8.5 分鐘, 接著 60% 至 95% 之 B 經 0.5 分鐘, 接著 95% 之 B 經 1 分鐘; 流速: 25 mL/分鐘), 以供給 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (13)。產量: 經 2 個步驟為 7.5 mg, 15 μ mol, 17%。LCMS *m/z* 500.5 [M+H]⁺。滯留時間: 2.66 分鐘 (分析條件。管柱: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 移動相 A: 在水中的 0.05% 之三氟乙酸 (v/v); 移動相 B: 在乙腈中的 0.05% 之三氟乙酸 (v/v); 梯度: 5.0% 至 95% 之 B 經 4.0 分鐘, 接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘; 流速: 2 mL/分鐘)。

實施例 13, 甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法; 產生

13, 甲基第三丁基醚溶劑合物, 固體形式 2

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺, 甲基第三丁基醚溶劑合物 (13, 甲基第三丁基醚溶劑合物), 固體形式 2





步驟 1. {(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲酸第三丁酯(C5)之合成。

此實驗係以2個並行的批次進行。將甲醇中的氨溶液(7 M；2.4 L，17 mol)添加至*N*-(第三丁氧基羰基)-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺酸甲酯(600 g，2.10 mol)中且將反應混合物在25℃下攪拌40小時。在真空中濃縮且將2個批次合併以提供成為黃色固體的C5。合併的產量：1.10 kg，4.05 mol，96%。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 7.63 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H，假定值；經水峰部分地遮蔽), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (ddd, *J* = 14.6, 10.8, 4.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

步驟 2. 3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺醯胺，鹽酸鹽(C16，HCl鹽)之合成

此實驗係以3個並行的批次進行。將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；2 L，8 mol)添加至二氯甲烷(2.0 L)中的C5

(840 g, 3.10 mol)之0°C 溶液中。將反應混合物在25°C 下攪拌2小時，隨之將其真空中濃縮；將3個批次合併以供給成為白色固體的C16，HCl鹽。合併的產量：1.20 kg, 5.78 mol, 62%。MS m/z 172.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.35 (br s, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 2.59 - 2.5 (m, 1H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 14.9, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)。

將C16，HCl鹽的樣品在2-丙醇中濕磨1.5小時，隨之將其經由過濾收集且以2-丙醇沖洗。將收集之固體在高真空下經隔夜乾燥以獲得用於粉末X射線繞射研究的樣品。將此材料之粉末X射線繞射圖案於圖10中給出；將特徵峰列於表Q中。

粉末X射線繞射數據之收集

粉末X射線繞射分析係使用配備有Cu輻射源之Bruker AXS D4 Endeavor繞射儀進行。發散狹縫係設定在0.6 mm，而次級光學器件係使用可變狹縫。經繞射之輻射係以PSD-Lynx Eye檢測器檢測。X射線管電壓及安培數分別設定至40 kV及40 mA。在 θ -2 θ 測角器中於Cu波長下自3.0至40.0 2 θ 度使用0.020度之步長及0.3秒之步進時間(step time)收集數據。樣品係以將其放置於矽低背景樣品架中準備且在收集期間旋轉。

粉末X射線繞射分析係使用配備有Cu輻射源之Bruker AXS D8 Advance繞射儀進行。經繞射之輻射係以具有電動式狹縫之LYNXEYE_EX檢測器檢測。初級及次級兩者皆配備有2.5索勒狹縫。X射線管電壓及安培數分別設定至40 kV及40 mA。在以鎖定式配對掃描(locked couple scan)的 θ - θ 測角器中於Cu K- α (平均)波長下使用每步0.5秒之掃描速度自3.0至40.0 2θ 度以0.02度增量收集數據。樣品係以放置於矽低背景樣品架中準備。

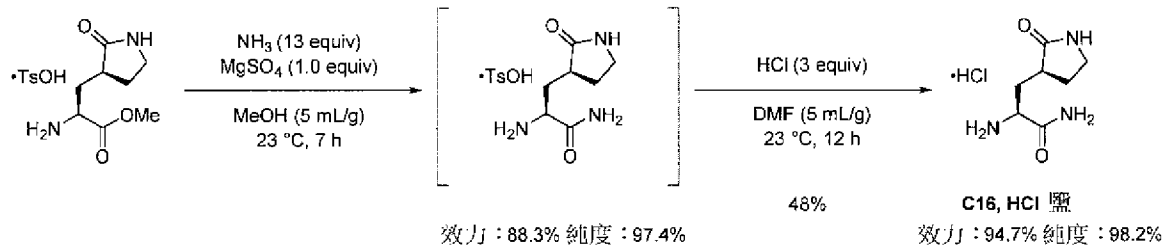
以使用Bruker DIFFRAC Plus軟體的兩種儀器收集數據且以EVA DIFFRAC plus軟體執行分析。在峰搜尋前，不處理PXRD數據檔案。使用EVA軟體內的峰搜尋演算法，以選出具有1之閾值的峰用於進行初步的峰分配。為了確保有效度，以手動進行調整；以目視檢查自動化分配的結果且將峰的位置調整至最大峰值。通常選擇具有相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。通常不選擇未解析或與雜訊一致的峰。在USP中聲明與PXRD之峰位置相關聯的典型誤差為至多 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (USP-941)。

表Q. C16，HCl鹽的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度
9.97	3	29.24	13
11.67	1	30.98	6
14.17	1	31.78	2
16.08	1	32.32	23
16.35	1	32.79	10
17.10	14	33.10	1
17.27	3	33.50	6
18.23	24	33.70	4
19.21	4	33.90	3
20.83	20	35.27	3
22.20	58	36.20	3
22.97	12	36.42	6
23.35	34	36.75	6
23.79	2	36.95	7
24.62	3	37.83	3
25.10	100	38.58	2
26.85	11	39.44	7
28.39	14	39.75	1

3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺鹽胺，鹽酸鹽，C16
HCl鹽之替代合成法

化合物C16，HCl鹽之替代製備法描述於以下的反應流程中。



將(S)-2-胺基-3-((S)-2-側氧基吡咯啉-3-基)丙酸甲酯4-甲基苯磺酸鹽(20 g, 55.8 mmol)及硫酸鎂(6.7 g, 55.8 mmol)在室溫下添加至甲醇中的氨溶液(7.0 M; 100 mL, 725.4 mmol)中。在反應混合物於室溫下攪拌7小時後，將氨氣起泡進入反應中1小時以吹洗過量氨。然後將反應通過Celite®墊過濾且接著在真空中濃縮，且所得(S)-2-胺基-3-((S)-2-側氧基吡咯啉-3-基)丙醯胺4-甲基苯磺酸鹽無需進一步純化而直接用於後續步驟中。將一部分的(S)-2-胺基-3-((S)-2-側氧基吡咯啉-3-基)丙醯胺4-甲基苯磺酸鹽(10 g, 25.9 mmol)及1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4.0 M; 19.4 mL, 77.7 mmol)添加至二甲基甲醯胺溶液(50 mL, 647 mmol)中。在室溫下攪拌12小時後，將漿液過濾且以二甲基甲醯胺(15 mL, 190 mmol)清洗。將所得固體在40℃之真空烘箱中經12小時乾燥，以供給成為黃褐色固體的3-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺醯胺，鹽酸鹽，C16 HCl鹽(2.7 g, 12.4 mmol)(48%之總產率)。

步驟3. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C31)之合成

此實驗係以3個並行的批次進行。將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU; 481 g, 1.26 mol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(400 mL)與乙腈(3.6 L)之混合物中的(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己

烷-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽(237 g，1.15 mol)及*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺酸(293 g，1.27 mol)之0℃溶液中，隨後逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(601 mL，3.45 mol)。接著容許反應混合物溫熱至25℃且攪拌16小時，隨之將其倒入冰水(1 L)與氫氯酸(0.5 M；1 L)之約pH 5的混合物中且攪拌6分鐘。將所得混合物以乙酸乙酯(2 L)萃取且將有機層以水(2 L)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠層析術純化(梯度：在石油醚中的0%至50%之乙酸乙酯)，在3個批次合併後供給成為無色油的C31。合併的產量：1.17 kg，3.06 mol，89%。LCMS m/z 383.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.20 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.98 (d, 一半的AB四重峰, J = 10.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.89 (s, 3H)。

步驟4. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C32)之合成

此實驗係以3個並行的批次進行。將氫氧化鋰單水合物(220 g，5.24 mol)及水(500 mL)添加至四氫呋喃(2.5 L)中的C31 (668 g，1.75 mol)之溶液中。在反應混合物於25℃下攪拌2小時後，將其在真空中濃縮以移除大部分的四氫呋喃；接著將殘留物以添加1 M氫氯酸調整至pH 2。將

所得混合物以乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗(500 mL)，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，在3個批次合併後提供成為白色固體的C32 (2.0 kg)。將此材料直接用於以下步驟中。LCMS m/z 313.2 [(M - 2-甲基丙-1-烯)+H]⁺。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.06 (d，一半的AB四重峰， J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, ABX系統之組分， J = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.89 (s, 3H)。

步驟5. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-(3-甲基-L-纈胺鹽基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸，鹽酸鹽(C41)之合成

此實驗係以2個並行的批次進行。將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 4.0 L, 16 mol)添加至二氯甲烷(1.0 L)中的C32 (來自先前步驟; 1.00 kg, ≤ 2.62 mol)之溶液中，且將反應混合物於25°C下攪拌16小時。在真空中於50°C下移除溶劑，在2個批次合併後供給成為白色固體的C41 (1.8 kg)。將此材料直接用於以下步驟中。¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 4.42 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.94 (dd, ABX系統之組分， J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (d，一半的AB四重峰， J = 10.7 Hz, 1H), 1.62 (dd, ABX系統之組分， J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 1.56 (d，一半的AB四重峰， J = 7.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

步驟 6. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C42)之合成

此實驗係以3個並行的批次進行。將三乙胺(1.64 L, 11.8 mol)添加至甲醇(2 L)中的C41(來自先前步驟; 600 g, ≤ 1.75 mol)之0°C溶液中, 隨後添加三氟乙酸乙酯(699 g, 4.92 mol), 隨之容許反應混合物溫熱至25°C且攪拌16小時。接著將其在真空中於50°C下濃縮, 將殘留物以乙酸乙酯(3 L)稀釋且以添加2 M氫氯酸調整至pH 3至4。在水層以乙酸乙酯(1 L)萃取後, 將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(3 L)清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。將3個批次在此時合併, 以石油醚與乙酸乙酯之混合物(5:1, 3 L)處理且在25°C下攪拌2小時。以過濾供給成為白色固體的C42。合併的產量: 經3個步驟為1.90 kg, 5.21 mol, 99%。LCMS m/z 365.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.88 (d, $J = 8.8$ Hz, $<1H$; 不完全交換), [4.60 (d, $J = 8.9$ Hz)及4.59 (s), 總共1H], 4.35 (s, 1H), 3.96 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.58 (dd, ABX系統之組分, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.52 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.08 (s, 12H), 0.92 (s, 3H)。

步驟 7. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙

醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C43)之合成

此實驗係以4個並行的批次進行。將2-羥基吡啶1-氧化物(33.9 g, 305 mmol)添加至丁-2-酮(2.5 L)中的C42 (445 g, 1.22 mol)及C16, HCl鹽(256 g, 1.23 mol)之溶液中, 且將混合物冷卻至0℃。接著添加*N,N*-二異丙基乙胺(638 mL, 3.66 mol), 隨後逐滴添加1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(351 g, 1.83 mol)。將反應混合物於25℃下攪拌16小時, 隨之將其以乙酸乙酯(1 L)稀釋且以氫氯酸(1 M; 1.5 L, 1.5 mol)與氯化鈉飽和水溶液(1 L)之混合物處理。將有機層以氫氧化鈉水溶液(1 M; 1.5 L, 1.5 mol)與氯化鈉飽和水溶液(1 L)之混合物清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。將4個批次合併以提供成為白色固體的C43 (2.3 kg)。合併的產量: 2.1 kg (對殘留的乙酸乙酯進行校正), 4.1 mol, 84%。LCMS m/z 518.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.43 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.38 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 3H)。

步驟 8. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)，固體形式 2 之合成

此實驗係以 3 個並行的批次進行。將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；552 g，2.32 mol)添加至乙酸乙酯(3 L)中的 C43 (600 g，1.16 mol)之溶液中。在反應混合物於 25°C 下攪拌 3 小時後，將其以額外的 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；27.6 g，116 mmol)處理且將反應混合物攪拌 1 小時。接著將其過濾；將濾餅以乙酸乙酯(2 x 500 mL)清洗且將合併的過濾物依序以碳酸氫鈉水溶液(1 M；2 L)、氯化鈉飽和水溶液(2 L)、氫氯酸(1 M；2 L)及氯化鈉飽和水溶液(2 L)清洗。接著將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物以乙酸乙酯與甲基第三丁基醚之混合物(1：10，2.5 L)處理且加熱至 50°C；在 50°C 下攪拌 1 小時後，將其冷卻至 25°C 且攪拌 2 小時。經由過濾收集固體，將 3 個批次合併在乙酸乙酯(8 L)中且通過矽膠(3.0 kg)過濾；接著將矽膠以乙酸乙酯(2 x 2 L)清洗。在合併的溶析液於真空中濃縮後，將殘留物溶解在乙酸乙酯(900 mL)及甲基第三丁基醚(9 L)中。將此混合物加熱至 50°C 經 1 小時，冷卻至 25°C 且攪拌 2 小時。以過濾供給成為白色固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-

氟基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)。將標示為固體形式2的此材料之粉末X射線繞射圖案於圖1中給出；將特徵峰列於表A中。合併的產量：1.41 kg，2.82 mol，81%。LCMS m/z 500.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.97 (ddd, J = 10.9, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 3H)。

粉末X射線繞射數據之收集

粉末X射線繞射分析係使用配備有Cu輻射源(K- α 平均)之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行。發散狹縫係設定在15 mm連續照光。經繞射之輻射係以具有設定在2.99度之檢測器PSD開口的PSD-Lynx Eye檢測器檢測。X射線管電壓及安培數分別設定至40 kV及40 mA。在 θ - θ 測角器中於Cu波長下自3.0至40.0 2 θ 度使用0.00998度之步長及1.0秒之步進時間收集數據。防散射屏係設定至1.5 mm的固定距離。將樣品在收集期間以15/min旋轉。樣品係以將其放置

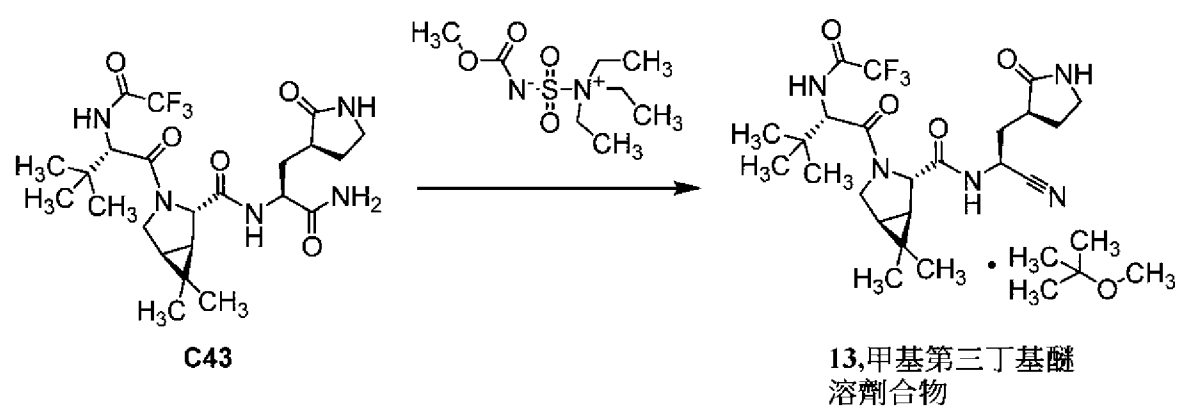
於矽低背景樣品架中準備且在收集期間旋轉。使用 **Bruker** **DIFFRAC Plus** 軟體收集數據且以 **EVA DIFFRAC Plus** 軟體執行分析。使用 **EVA** 軟體內的峰搜尋演算法，以選出具有 1 之閾值的峰用於進行初步的峰分配。為了確保有效度，以手動進行調整；以目視檢查自動化分配的結果且將峰的位置調整至最大峰值。通常選擇具有相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。不選擇未解析或與雜訊一致的峰。在 **USP** 中聲明與 **PXRD** 之峰位置相關聯的典型誤差為至多 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (**USP-941**)。

表A. 來自產生13,甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式2的實施例
13,甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法的13,甲基第三丁基醚
溶劑合物，固體形式2的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)
7.1	78	22.7	9
10.5	8	22.9	10
11.3	15	23.1	5
11.8	36	23.4	6
12.5	49	23.7	22
12.9	4	25.3	14
14.2	34	27.3	3
15.7	10	27.9	6
16.0	24	28.3	9
16.8	100	28.5	4
17.0	41	29.1	3
18.5	50	29.4	6
18.8	7	30.2	3
19.1	25	30.8	5
19.9	11	32.0	4
20.2	8	33.3	7
20.8	14	33.8	4
21.1	9	35.4	7
21.4	4	36.4	6
21.7	4	38.1	3
22.2	24		

(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺
醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C42)之替代合成法
實施例13，甲基第三丁基醚溶劑合物之第二替代合成法；
產生13，甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式2

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)，固體形式2



將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；392 g，1.64 mol)添加至乙酸乙酯(2.0 L)中的 C43 (415 g，802 mmol)之溶液。將反應混合物在 25℃ 下攪拌 3 小時，隨之再添加 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；86.0 g，361 mmol)。在反應混合物攪拌 1 小時後，將其過濾且將過濾物依序以碳酸氫鈉水溶液(1 M；1.5 L)、氯化鈉飽和水溶液(1.5 L)、氫氯酸(1 M；1.5 L)及氯化鈉飽和水溶液(1.5 L)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物以乙酸乙酯與甲基第三丁基醚之混合物(1：10，2.5 L)處理且加熱至 50℃；在 50℃ 下攪拌 1 小時後，將其冷卻至 25℃ 且攪拌 2 小時。經由過濾收集固體以供給成為白色結晶固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲

醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)。將標示為固體形式2的此材料之粉末X射線繞射圖案於圖2中給出；將特徵峰列於表B中。產量：338 g，575 mmol，72%。LCMS m/z 500.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.97 (ddd, $J = 10.9, 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.91 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.69 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 1.32 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 3H)；甲基第三丁基醚峰：3.07 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)。

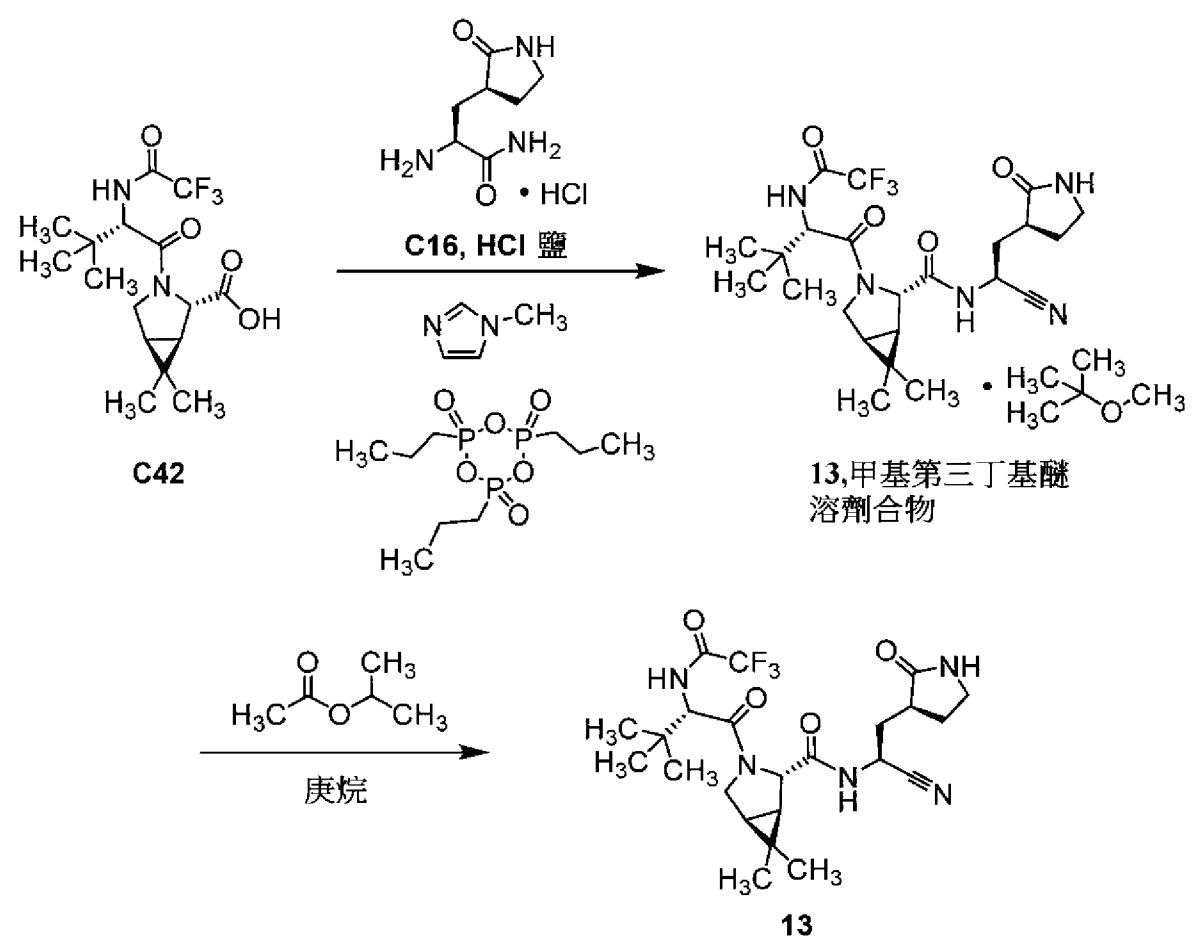
粉末X射線繞射數據之收集方法說明於實施例13，甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法，步驟8中。

表B. 來自產生13,甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式2的實施例13,甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法的13,甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式2的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)
7.2	66	20.0	9	27.4	3
10.6	9	20.3	6	28.0	6
11.4	12	20.8	6	28.4	7
11.9	32	20.9	12	29.5	4
12.6	49	21.2	7	30.3	3
13.0	4	21.5	4	30.9	5
14.3	37	21.8	3	32.1	3
15.8	8	22.3	24	33.4	5
16.1	22	22.8	6	33.5	3
16.9	100	23.0	9	35.5	6
17.2	46	23.2	5	36.5	3
18.6	42	23.5	6	38.2	3
18.9	6	23.8	17		
19.3	23	25.4	10		

實施例13之第三替代合成法

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)



步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)之合成

將乙腈 (50 mL) 中的 C42 (90.5 質量 %，5.05 g，12.5 mmol) 與 C16，HCl 鹽 (98.9 質量 %，3.12 g，14.9 mmol) 之 0 °C 混合物以 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物 (在乙腈中的 50 重量 % 之溶液；17 mL，24.3 mmol) 處理約 10 分鐘。接著經約 15 分鐘緩慢地添加 1-甲基-1*H*-咪唑 (4.0 mL，50.2 mmol) 且容許反應混合物在 0 °C 下攪拌 3.5 小時，隨之將其溫熱至 25 °C。添加一份 2,4,6-三丙基-

1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物(在乙腈中的 50 重量 % 之溶液 ; 17 mL, 24.3 mmol)且將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時。在此時將其冷卻至 25°C 且接著以碳酸氫鈉水溶液 (1.14 M ; 35 mL, 40 mmol) 處理 10 分鐘。在添加乙酸乙酯 (25 mL) 及足夠的水以溶解所得固體後, 將有機層以碳酸氫鈉水溶液 (1.14 M ; 25 mL, 28 mmol) 清洗兩次。在有機層以氯化鈉水溶液 (14%, 2 x 20 mL) 清洗後, 將其經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。將殘留物與乙酸乙酯 (2.1 mL) 混合且以甲基第三丁基醚 (19 mL) 處理; 將所得漿液在 50°C 下以攪拌加熱 1 小時, 經 1 小時冷卻至 25°C 且保持在 25°C 下 1.5 小時。經由過濾分離出固體, 以甲基第三丁基醚 (2 mL/g) 清洗且在 50°C 之真空烘箱中經隔夜乾燥, 以供給成為白色結晶固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺, 甲基第三丁基醚溶劑合物 (13, 甲基第三丁基醚溶劑合物)。以大部分的此材料前進至以下步驟中。產量 : 3.71 g, 6.31 mmol, 50%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.97 (ddd, *J* = 10.7, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.91 (dd, ABX 系統之組分, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (d, 一半的 AB 四重峰, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H),

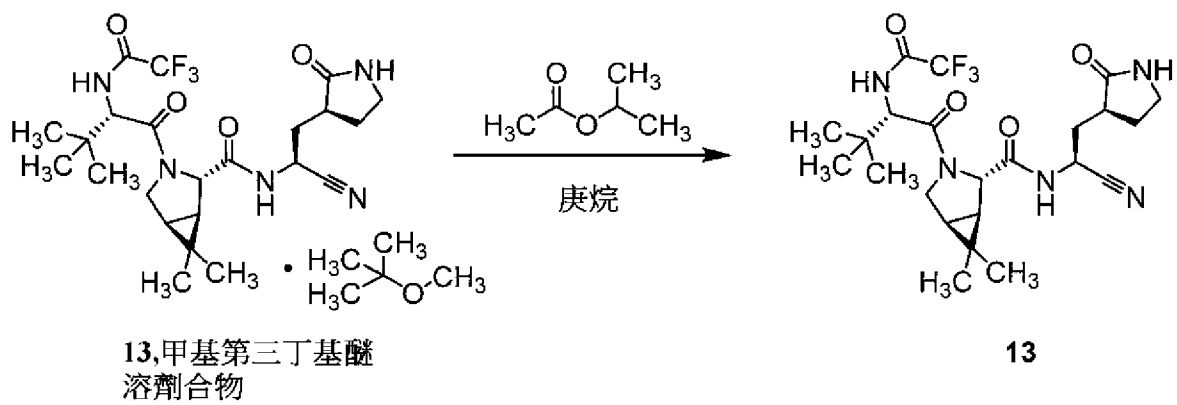
1.56 (dd, $J = 7.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.32 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 3H); 甲基第三丁基醚峰: 3.07 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)之合成

將乙酸丙-2-酯(17 mL)與庚烷(17 mL)之混合物添加至 13, 甲基第三丁基醚溶劑合物(來自先前步驟; 3.41 g, 5.80 mmol)中且在 20°C 下進行隔夜攪拌。接著經 2 小時添加庚烷(17 mL)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得漿液過濾, 且將收集之固體以乙酸丙-2-酯(1.36 mL)與庚烷(3.73 mL)之混合物清洗且在真空下於 50°C 下乾燥, 以供給成為結晶固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)。將一部分的此批次用作為實施例 13 之再結晶法中的晶種材料; 產生以下的固體形式 1。產量: 2.73 g, 5.46 mmol, 94%。

實施例 13 之再結晶法; 產生固體形式 1

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13), 固體形式 1



將 13， 甲基第三丁基醚溶劑合物 (來自實施例 13， 甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法；產生 13， 甲基第三丁基醚溶劑合物， 固體形式 2； 60.1 g， 102 mmol) 與乙酸丙 -2- 酯 (480 mL) 之混合物加熱至 60℃。添加 13 的樣品 (晶種材料， 來自實施例 13 之第三替代合成法， 步驟 2； 1.2 g， 2.4 mmol)； 在 10 分鐘後， 仍出現呈固體形式的晶種材料。將庚烷 (360 mL) 經 12 小時緩慢地添加至攪拌的混合物中。經 4 小時引入額外的庚烷 (360 mL) 且將所得混合物攪拌 30 分鐘。接著將其以 0.1 度 / 分鐘之速率冷卻至 20℃， 隨之將其攪拌隔夜。經由過濾收集固體且以乙酸丙 -2- 酯 (72 mL) 與庚烷 (168 mL) 之混合物清洗。接著將其在真空下於 50℃ 下乾燥以提供成為白色結晶固體的 (1*R*, 2*S*, 5*S*)-*N*-{ (1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基 }-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-2-甲醯胺 (13)。將標示為固體形式 1 的此材料之粉末 X 射線繞射圖案於圖 3 中給出； 將特徵峰列於表 C 中。產量： 47.8 g， 95.7 mmol， 94%。

粉末 X 射線繞射數據之收集方法說明於實施例 13， 甲

基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法，步驟8中。

表C. 13，固體形式1的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)
20		20		20	
7.6	16	18.9	11	24.7	8
9.8	10	19.7	7	25.3	7
11.4	10	19.9	14	27.0	3
11.9	13	20.5	36	27.2	6
12.7	100	21.0	14	27.9	4
15.7	40	21.7	4	28.1	3
15.8	18	22.2	23	29.5	7
17.3	10	22.5	3	32.6	6
17.8	12	23.1	6	35.7	4
18.3	55	23.6	10	37.0	3

實施例 13，固體形式 1 之單晶 X 射線結構測定

將實施例 13 的樣品進行經由使用乙酸乙酯及己烷擴散之結晶。容許結晶容器靜置在室溫下，同時蒸發溶劑；在 2.5 個月後，出現 X 射線質量的晶體。將該等晶體之一用於結構測定。單晶數據的 ORTEP 圖解顯示於圖 4 中。使用 Mercury 軟體自解析之晶體結構計算粉末圖案；與來自產生固體形式 1 的實施例 13 之再結晶法的繞射圖案相比，鑑定此材料為固體形式 1（參見圖 5）。將用於此計算數據之特徵峰提供於表 D 中。

表D. 自實施例13，固體形式1之單晶X射線結構測定所計算的13，固體形式1之粉末圖案數據

角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)
7.6	22	21.0	28	30.1	4
9.8	21	21.6	14	30.3	3
10.4	9	21.7	14	31.5	4
10.8	4	22.2	40	31.7	5
11.4	16	22.5	7	31.9	4
11.9	75	23.1	5	32.7	8
12.7	89	23.6	15	33.4	3
14.6	3	24.3	5	33.6	8
15.7	100	24.8	15	35.7	8
15.9	30	25.4	10	36.6	3
17.4	34	26.4	3	36.6	3
17.9	24	27.0	9	37.0	4
18.3	67	27.3	8	37.3	4
18.9	12	27.9	3	38.3	3
19.7	15	28.1	5	39.4	3
19.9	63	28.7	5	39.6	4
20.5	53	29.5	9		
20.8	9	30.0	9		

單晶 X射線 分析

在室溫下在 Bruker D8 Quest繞射儀上執行數據收集。
數據收集係由 ω和 φ掃描所組成。

結構係藉由使用 SHELX套裝軟體以斜方晶族空間群 $P2_12_12_1$ 之內在定相 (intrinsic phasing)解析。接著將結構以

全矩陣最小平方法精修。發現所有的非氫原子且使用各向異性(anisotropic)位移參數(anisotropic)精修。

位於氮上的氫原子係自傅立葉差分圖(Fourier difference map)發現且以約束的距離精修。剩餘的氫原子係安置在計算出的位置上且容許搭坐在彼等的載承原子上。最終的精修包括所有氫原子之各向同性(isotropic)位移參數。

使用概似法之絕對結構的分析(霍夫特(Hooft)，2008)係使用PLATON (Spek)執行。結果表明絕對結構已經正確地分配。該方法計算出結構經正確地分配之或然率為100%。霍夫特參數報告為-0.01，具有(3)之esd (估計之標準偏差)，及帕森氏(Parson's)參數報告為-0.01，具有(2)之esd。

最終的R指數為3.3%。最終的差異傅立葉揭露無遺失或錯位的電子密度。

相關的晶體、數據收集及精修資訊總結於表E中。原子座標、鍵長度、鍵角度及位移參數列於表F至H中。

軟體及參考資料

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler和J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard和 H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver和 A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

表E. 實施例13，固體形式1之晶體數據及結構精修

實驗式	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄		
式重量	499.53		
溫度	296(2) K		
波長	1.54178 Å		
晶系	斜方晶系		
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
晶格尺寸	$a = 9.6836(2) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 15.0522(4) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$	
	$c = 18.0272(5) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$	
體積	2627.64(11) Å ³		
Z	4		
密度(計算值)	1.263 Mg/m ³		
吸收係數	0.862 mm ⁻¹		
<i>F</i> (000)	1056		
晶體大小	0.300 x 0.280 x 0.260 mm ³		
數據收集的 θ 範圍	3.826至80.042°		
指數範圍	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12、-18 ≤ <i>k</i> ≤ 19、		
-22 ≤ <i>l</i> ≤ 23			
收集的反射	79731		
獨立的反射	5628 [<i>R</i> _{int} = 0.0294]		
達到 $\theta = 67.679^\circ$ 之完整性	99.3%		
吸收校正	經驗值		
精修方法	對 <i>F</i> ² 之全矩陣最小平方法		
數據/約束/參數	5628 / 9 / 358		
對 <i>F</i> ² 之適合度	1.040		
最終的 <i>R</i> 指數 [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0326， <i>wR</i> 2 = 0.0906		
<i>R</i> 指數(所有數據)	<i>R</i> 1 = 0.0346， <i>wR</i> 2 = 0.0928		
絕對結構參數	-0.01(3)		
消光係數	n/a		
最大差異峰及洞	0.112及-0.121 e.Å ⁻³		

表F. 實施例13，固體形式1之原子座標 ($\times 10^4$)及等效的各向同性位移參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 U(eq)經定義為正交 U^{ij}張量之痕量的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4585(8)	3891(5)	8183(8)	174(4)
F(2)	2984(6)	4623(4)	8601(2)	135(2)
F(3)	2988(7)	4449(5)	7471(2)	133(3)
F(1A)	2622(7)	4494(8)	8158(16)	237(10)
F(2A)	4140(20)	3994(5)	7406(4)	167(6)
F(3A)	4404(15)	3963(8)	8488(5)	127(5)
N(1)	5507(2)	5598(1)	8478(1)	54(1)
N(2)	8733(1)	6526(1)	8104(1)	49(1)
N(3)	7304(1)	6456(1)	6213(1)	44(1)
N(4)	9229(2)	5659(2)	4815(1)	99(1)
N(5)	2159(2)	6087(2)	5207(1)	76(1)
O(1)	4297(2)	5900(1)	7426(1)	84(1)
O(2)	8176(2)	5753(1)	9126(1)	70(1)
O(3)	7711(2)	5377(1)	7059(1)	70(1)
O(4)	3393(2)	7171(1)	4635(1)	86(1)
C(1)	3848(3)	4543(2)	8022(2)	93(1)
C(2)	4597(2)	5424(2)	7941(1)	63(1)
C(3)	6284(2)	6425(1)	8485(1)	51(1)
C(4)	5739(3)	7084(2)	9082(1)	69(1)
C(5)	6747(4)	7872(2)	9133(2)	98(1)
C(6)	5652(4)	6670(2)	9851(1)	94(1)
C(7)	4309(3)	7402(3)	8847(2)	110(1)
C(8)	7812(2)	6195(1)	8592(1)	50(1)
C(9)	10204(2)	6319(2)	8211(1)	65(1)
C(10)	10931(2)	6770(2)	7575(1)	68(1)
C(11)	10769(2)	7754(2)	7454(1)	70(1)
C(12)	11879(3)	8175(2)	6970(2)	101(1)
C(13)	10220(3)	8359(2)	8049(1)	85(1)
C(14)	9842(2)	7109(1)	7047(1)	58(1)

C(15)	8435(2)	6868(1)	7361(1)	45(1)
C(16)	7781(2)	6149(1)	6870(1)	44(1)
C(17)	6994(2)	5848(1)	5610(1)	47(1)
C(18)	8256(2)	5732(2)	5157(1)	67(1)
C(19)	5822(2)	6180(1)	5115(1)	47(1)
C(20)	4454(2)	6159(1)	5519(1)	44(1)
C(21)	3297(2)	6544(1)	5059(1)	56(1)
C(22)	2355(2)	5356(2)	5718(2)	82(1)
C(23)	3911(2)	5237(1)	5704(1)	63(1)

表G. 實施例13，固體形式1之鍵長度[Å]及角度[°]

F(1)-C(1)	1.248(7)
F(2)-C(1)	1.342(5)
F(3)-C(1)	1.305(4)
F(1A)-C(1)	1.215(9)
F(2A)-C(1)	1.414(8)
F(3A)-C(1)	1.325(11)
N(1)-C(2)	1.335(2)
N(1)-C(3)	1.455(2)
N(1)-H(1X)	0.906(18)
N(2)-C(8)	1.348(2)
N(2)-C(15)	1.4631(19)
N(2)-C(9)	1.471(2)
N(3)-C(16)	1.3527(19)
N(3)-C(17)	1.452(2)
N(3)-H(3X)	0.944(17)
N(4)-C(18)	1.132(3)
N(5)-C(21)	1.326(3)
N(5)-C(22)	1.447(3)
N(5)-H(5X)	0.91(2)
O(1)-C(2)	1.209(2)
O(2)-C(8)	1.222(2)
O(3)-C(16)	1.214(2)
O(4)-C(21)	1.218(2)
C(1)-C(2)	1.518(4)
C(3)-C(8)	1.531(2)
C(3)-C(4)	1.554(3)
C(3)-H(3)	0.9800
C(4)-C(7)	1.525(4)
C(4)-C(6)	1.523(3)
C(4)-C(5)	1.540(4)
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600

C(6)-H(6A)	0.9600
C(6)-H(6B)	0.9600
C(6)-H(6C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(9)-C(10)	1.506(3)
C(9)-H(9A)	0.9700
C(9)-H(9B)	0.9700
C(10)-C(11)	1.505(3)
C(10)-C(14)	1.510(3)
C(10)-H(10)	0.9800
C(11)-C(13)	1.505(4)
C(11)-C(14)	1.511(3)
C(11)-C(12)	1.522(3)
C(12)-H(12A)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9600
C(12)-H(12C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(14)-C(15)	1.520(2)
C(14)-H(14)	0.9800
C(15)-C(16)	1.535(2)
C(15)-H(15)	0.9800
C(17)-C(18)	1.480(2)
C(17)-C(19)	1.528(2)
C(17)-H(17)	0.9800
C(19)-C(20)	1.512(2)
C(19)-H(19A)	0.9700
C(19)-H(19B)	0.9700
C(20)-C(21)	1.510(2)
C(20)-C(23)	1.521(2)
C(20)-H(20)	0.9800
C(22)-C(23)	1.518(3)

C(22)-H(22A)	0.9700
C(22)-H(22B)	0.9700
C(23)-H(23A)	0.9700
C(23)-H(23B)	0.9700
C(2)-N(1)-C(3)	121.10(16)
C(2)-N(1)-H(1X)	120.7(15)
C(3)-N(1)-H(1X)	117.9(15)
C(8)-N(2)-C(15)	126.62(13)
C(8)-N(2)-C(9)	118.51(14)
C(15)-N(2)-C(9)	112.66(14)
C(16)-N(3)-C(17)	120.65(13)
C(16)-N(3)-H(3X)	122.1(13)
C(17)-N(3)-H(3X)	112.1(12)
C(21)-N(5)-C(22)	114.42(16)
C(21)-N(5)-H(5X)	126.1(19)
C(22)-N(5)-H(5X)	119.3(19)
F(1)-C(1)-F(3)	117.2(6)
F(1A)-C(1)-F(3A)	103.3(11)
F(1)-C(1)-F(2)	104.3(6)
F(3)-C(1)-F(2)	101.7(4)
F(1A)-C(1)-F(2A)	108.6(10)
F(3A)-C(1)-F(2A)	91.8(7)
F(1A)-C(1)-C(2)	122.6(7)
F(1)-C(1)-C(2)	115.8(4)
F(3)-C(1)-C(2)	109.1(3)
F(3A)-C(1)-C(2)	116.3(6)
F(2)-C(1)-C(2)	107.2(3)
F(2A)-C(1)-C(2)	109.8(5)
O(1)-C(2)-N(1)	126.8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	118.5(2)
N(1)-C(2)-C(1)	114.65(19)
N(1)-C(3)-C(8)	107.86(14)
N(1)-C(3)-C(4)	112.12(15)
C(8)-C(3)-C(4)	112.72(16)

N(1)-C(3)-H(3)	108.0
C(8)-C(3)-H(3)	108.0
C(4)-C(3)-H(3)	108.0
C(7)-C(4)-C(6)	109.3(2)
C(7)-C(4)-C(5)	110.5(2)
C(6)-C(4)-C(5)	107.2(2)
C(7)-C(4)-C(3)	108.5(2)
C(6)-C(4)-C(3)	112.81(19)
C(5)-C(4)-C(3)	108.52(19)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	121.60(16)
O(2)-C(8)-C(3)	120.04(16)
N(2)-C(8)-C(3)	118.28(13)
N(2)-C(9)-C(10)	104.93(15)
N(2)-C(9)-H(9A)	110.8
C(10)-C(9)-H(9A)	110.8
N(2)-C(9)-H(9B)	110.8
C(10)-C(9)-H(9B)	110.8

H(9A)-C(9)-H(9B)	108.8
C(11)-C(10)-C(9)	120.3(2)
C(11)-C(10)-C(14)	60.18(13)
C(9)-C(10)-C(14)	107.82(15)
C(11)-C(10)-H(10)	118.0
C(9)-C(10)-H(10)	118.0
C(14)-C(10)-H(10)	118.0
C(10)-C(11)-C(13)	121.92(19)
C(10)-C(11)-C(14)	60.07(14)
C(13)-C(11)-C(14)	121.66(19)
C(10)-C(11)-C(12)	114.8(2)
C(13)-C(11)-C(12)	113.9(2)
C(14)-C(11)-C(12)	114.14(18)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(10)-C(14)-C(11)	59.75(14)
C(10)-C(14)-C(15)	108.04(15)
C(11)-C(14)-C(15)	120.32(16)
C(10)-C(14)-H(14)	118.0
C(11)-C(14)-H(14)	118.0
C(15)-C(14)-H(14)	118.0
N(2)-C(15)-C(14)	104.39(13)
N(2)-C(15)-C(16)	111.18(13)
C(14)-C(15)-C(16)	108.87(13)
N(2)-C(15)-H(15)	110.7

C(14)-C(15)-H(15)	110.7
C(16)-C(15)-H(15)	110.7
O(3)-C(16)-N(3)	123.70(15)
O(3)-C(16)-C(15)	122.40(14)
N(3)-C(16)-C(15)	113.89(13)
N(3)-C(17)-C(18)	108.50(13)
N(3)-C(17)-C(19)	112.62(13)
C(18)-C(17)-C(19)	109.24(14)
N(3)-C(17)-H(17)	108.8
C(18)-C(17)-H(17)	108.8
C(19)-C(17)-H(17)	108.8
N(4)-C(18)-C(17)	178.6(2)
C(20)-C(19)-C(17)	111.27(13)
C(20)-C(19)-H(19A)	109.4
C(17)-C(19)-H(19A)	109.4
C(20)-C(19)-H(19B)	109.4
C(17)-C(19)-H(19B)	109.4
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.0
C(21)-C(20)-C(19)	112.17(13)
C(21)-C(20)-C(23)	102.32(14)
C(19)-C(20)-C(23)	115.26(15)
C(21)-C(20)-H(20)	108.9
C(19)-C(20)-H(20)	108.9
C(23)-C(20)-H(20)	108.9
O(4)-C(21)-N(5)	126.30(18)
O(4)-C(21)-C(20)	125.79(17)
N(5)-C(21)-C(20)	107.91(15)
N(5)-C(22)-C(23)	102.06(17)
N(5)-C(22)-H(22A)	111.4
C(23)-C(22)-H(22A)	111.4
N(5)-C(22)-H(22B)	111.4
C(23)-C(22)-H(22B)	111.4
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.2
C(22)-C(23)-C(20)	103.82(18)
C(22)-C(23)-H(23A)	111.0

C(20)-C(23)-H(23A)	111.0
C(22)-C(23)-H(23B)	111.0
C(20)-C(23)-H(23B)	111.0
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.0

用於產生等效原子的對稱轉換。

表H. 實施例13，固體形式1之各向異性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向異性位移因子指數係採取以下形式： $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 。

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
F(1)	105(3)	87(3)	329(14)	-12(6)	-36(6)	-6(2)
F(2)	113(4)	185(4)	107(3)	29(2)	25(2)	-68(3)
F(3)	138(4)	170(5)	91(2)	18(3)	-44(2)	-92(4)
F(1A)	55(3)	183(9)	470(30)	64(16)	-24(9)	-39(4)
F(2A)	317(18)	99(4)	86(4)	-28(3)	-12(6)	-34(7)
F(3A)	185(11)	94(6)	103(4)	17(3)	-12(4)	-63(6)
N(1)	48(1)	70(1)	44(1)	10(1)	-3(1)	-5(1)
N(2)	42(1)	64(1)	42(1)	7(1)	-7(1)	0(1)
N(3)	45(1)	45(1)	42(1)	2(1)	-6(1)	-4(1)
N(4)	46(1)	140(2)	110(2)	-65(2)	7(1)	-2(1)
N(5)	40(1)	105(1)	84(1)	12(1)	-14(1)	-6(1)
O(1)	75(1)	118(1)	59(1)	14(1)	-21(1)	-4(1)
O(2)	60(1)	92(1)	58(1)	32(1)	-8(1)	1(1)
O(3)	92(1)	51(1)	67(1)	12(1)	-19(1)	-3(1)
O(4)	76(1)	79(1)	102(1)	36(1)	-15(1)	14(1)
C(1)	86(2)	113(2)	79(2)	7(2)	-14(1)	-34(2)
C(2)	51(1)	90(1)	48(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
C(3)	47(1)	62(1)	43(1)	11(1)	0(1)	1(1)
C(4)	70(1)	70(1)	67(1)	-2(1)	7(1)	9(1)
C(5)	111(2)	67(1)	117(2)	-14(1)	17(2)	0(1)
C(6)	117(2)	108(2)	57(1)	-11(1)	18(1)	2(2)
C(7)	81(2)	138(3)	111(2)	-8(2)	10(2)	46(2)
C(8)	49(1)	58(1)	42(1)	7(1)	-6(1)	0(1)
C(9)	44(1)	88(1)	65(1)	16(1)	-11(1)	4(1)
C(10)	41(1)	99(2)	63(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(11)	57(1)	95(1)	56(1)	11(1)	-11(1)	-27(1)
C(12)	74(2)	150(3)	80(2)	23(2)	-9(1)	-55(2)
C(13)	93(2)	91(2)	72(1)	-3(1)	-13(1)	-32(1)
C(14)	47(1)	84(1)	44(1)	3(1)	-2(1)	-14(1)

C(15)	43(1)	54(1)	39(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(16)	41(1)	48(1)	44(1)	4(1)	-3(1)	1(1)
C(17)	39(1)	52(1)	51(1)	-5(1)	-6(1)	-2(1)
C(18)	42(1)	85(1)	73(1)	-33(1)	-9(1)	0(1)
C(19)	41(1)	58(1)	41(1)	1(1)	-4(1)	-5(1)
C(20)	40(1)	52(1)	41(1)	1(1)	-6(1)	-4(1)
C(21)	46(1)	62(1)	58(1)	4(1)	-9(1)	6(1)
C(22)	58(1)	103(2)	84(1)	14(1)	0(1)	-28(1)
C(23)	60(1)	64(1)	66(1)	19(1)	-4(1)	-12(1)

實施例 13，形式 1 和 4 之固態 NMR 分析係在安置於 Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (¹H 頻率) NMR 光譜儀中的 CPMAS 探針上進行。使用 15.0 kHz 之魔角旋轉速率。在周圍溫度下 (不控制溫度) 收集形式 1 光譜及在 15°C 下收集形式 4 光譜。

使用質子去耦交叉極化魔角旋轉 (CPMAS) 實驗收集 ¹³C ssNMR 光譜。在光譜擷取期間施加 80 至 100 kHz 經相位調變之質子去耦場。對形式 1 及形式 4，交叉極化接觸時間設定至 2 ms 及循環延遲設定至 3.5 秒。調整掃描次數以獲得適當的訊號雜訊比。¹³C 化學位移掃描係使用基於結晶金剛烷的外部標準物之 ¹³C CPMAS 實驗引據，其高場區共振設定至 29.5 ppm。

使用質子去耦魔角旋轉 (MAS) 實驗收集 ¹⁹F ssNMR 光譜。在光譜擷取期間施加 80 至 100 kHz 經相位調變之質子去耦場。對形式 1 以設定至 6 秒及對形式 4 以設定至 5.25 秒之循環延遲收集光譜。調整掃描次數以獲得適當的訊號雜訊比。¹⁹F 化學位移掃描係使用基於三氟乙酸 (在 H₂O 中的

50%/50% v/v)的外部標準物之 ^{19}F MAS實驗引據，其共振設定至 -76.54 ppm。

自動化峰揀選係使用 Bruker-BioSpin TopSpin 3.6版軟體執行。通常使用4%之相對強度的閾值進行初步的峰選擇。以目視檢查自動化峰揀選的結果以確保有效度且若必要時以手動進行調整。儘管在本文記述具體的固態NMR峰值，但是由於儀器、樣品及樣品製備的差異而使該等峰值確實以範圍存在。因為峰位置固有的變化(variation)，這在固態NMR技術中為常見的操作。結晶固體的 ^{13}C 化學位移x軸值之典型的可變量為約正或負0.2 ppm。 ^{19}F 化學位移x軸值的可變量為約正或負0.1 ppm。本文所記述之固態NMR峰高度為相對強度。固態NMR強度可取決於實驗參數的實際設定及樣品的熱歷史而改變。

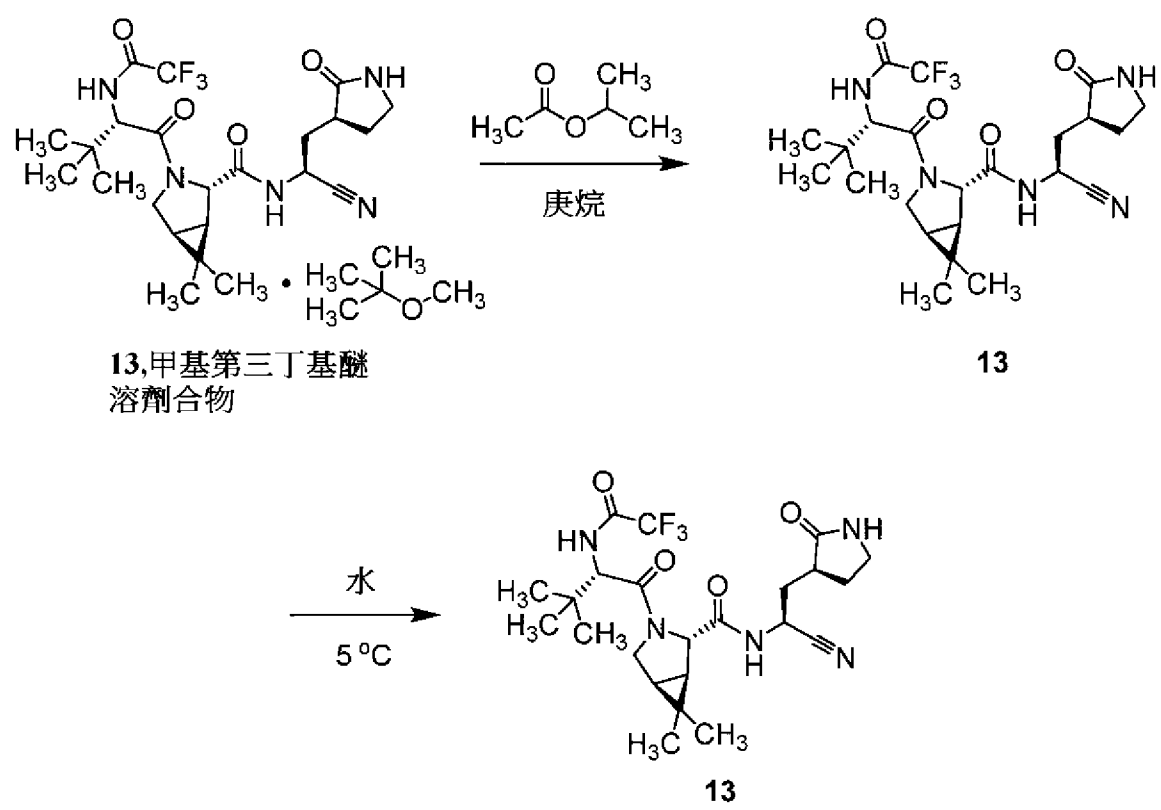
實施例13，形式1的 ¹³C固態NMR係如上述獲得且測定實施例13，形式1之以下的峰列表。¹³C化學位移值的可變量為± 0.2 ppm，除非另有其他指定。

¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)	¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)	¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)
178.9	24	62.7	24	33.0 ± 0.1	35
172.3	21	58.6	27	31.0 ± 0.1	31
172.1	25	47.2	26	27.9 ± 0.1	100
169.6	21	40.3	28	26.3	58
156.7	14	39.4	24	26.0	41
123.5	10	39.0	31	20.8 ± 0.1	49
122.6 ± 0.1	6	37.8 ± 0.1	48	13.0 ± 0.1	47
118.5	4	37.4 ± 0.1	41		
116.1	4	34.6 ± 0.1	33		

獲得實施例13之化合物，形式1的 ¹⁹F固態NMR且測定在 -73.3 ± 0.1 ppm之化學位移的 ¹⁹F固態NMR峰。

實施例13之化合物，形式1的特徵峰為在 -73.3 ± 0.1 ppm具有化學位移的 ¹⁹F峰與在 31.0 ± 0.1 ppm、27.9 ± 0.1 ppm和 178.9 ± 0.2 ppm具有化學位移的 ¹³C峰之組合。

實施例13之替代再結晶法；產生固體形式4
(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)，固體形式4



步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (13) 自乙酸丙-2-酯及庚烷之再結晶

將乙酸丙-2-酯 (50 mL) 與庚烷 (50 mL) 之混合物添加至 13，3-甲基第三丁基醚溶劑合物，固體形式 2 (來自實施例 13，3-甲基第三丁基醚溶劑合物之第二替代合成法；10.02 g，17.0 mmol) 中且將混合物在 20℃ 及 3500 rpm 下攪拌隔夜。接著緩慢地添加庚烷 (50 mL) 且持續攪拌 30 分鐘，隨之將混合物經 30 分鐘冷卻至 10℃。在又攪拌 2 小時後，將漿液過濾；將濾餅以乙酸丙-2-酯 (4 mL) 與庚烷 (16 mL) 之混合物清洗且接著真空下於 55℃ 下乾燥，以供給成為結晶

固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (13)。將一部分的此材料用於以下的再結晶。產量：7.74 g，15.5 mmol，91%。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (13) 自水之再結晶

將水 (12 mL) 中的 13 (來自先前步驟；1.0 g，2.0 mmol) 之漿液在 5℃ 下攪拌 21 天，隨之經由過濾收集固體。接著將其在真空下經 10 分鐘乾燥及在紙上的薄層中經 20 分鐘風乾，以供給成為白色結晶固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (13)。將標示為固體形式 4 的此材料之粉末 X 射線繞射圖案於圖 6 中給出；將特徵峰列於表 J 中。產量：755 mg，1.51 mmol，76%。粉末 X 射線繞射數據之收集方法說明於實施例 13，甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法，步驟 8 中。

表J. 13，固體形式4的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2° 2θ	相對強度 (%)
7.6	15	20.4	43	30.6	3
9.8	14	20.7	44	30.8	5
10.8	7	21.1	42	31.3	3
11.2	4	21.6	9	31.8	6
11.4	4	21.8	16	32.5	6
11.4	8	22.3	53	32.8	4
11.7	5	23.1	14	33.2	4
12.0	6	23.4	11	34.4	9
12.3	82	24.2	9	35.5	12
12.7	61	24.9	12	35.6	7
13.7	4	25.2	8	35.6	7
14.9	3	26.1	4	36.0	3
15.1	5	27.0	5	36.4	3
15.9	100	27.2	15	37.1	6
17.5	47	28.1	17	38.7	3
18.0	5	28.9	4	39.4	3
18.2	57	29.4	9	39.5	3
18.5	21	29.5	4	39.8	4
18.8	37	29.8	5		
20.0	12	30.0	21		

實施例 13，固體形式 4 之單晶 X 射線結構測定

將實施例 13 的樣品在室溫下進行經由使用乙酸乙酯及戊烷擴散之結晶；將所得晶體之一用於單晶 X 射線結構測定。單晶數據的 ORTEP 圖解顯示於圖 7 中。使用 Mercury 軟體自解析之晶體結構計算粉末圖案；與來自產生固體形式

4的實施例 13之替代再結晶法的繞射圖案相比，鑑定此材料為固體形式 4（參見圖 8）。將用於此計算數據之特徵峰提供於表 K 中。

表K. 自實施例13，固體形式4之單晶X射線結構測定所計算的13，固體形式1之粉末圖案數據

角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)	角度 (°2θ) +/- 0.2°	相對強度 (%)
2θ		2θ		2θ	
7.6	22	20.1	6	29.9	3
9.7	19	20.4	40	30.0	13
10.8	10	20.7	31	30.7	3
11.2	4	21.1	32	30.9	3
11.3	7	21.6	8	31.3	3
11.7	6	21.8	12	31.9	3
12.2	100	22.3	35	32.6	4
12.6	49	22.5	3	33.2	5
13.7	4	23.1	13	34.5	7
14.9	3	23.5	7	35.5	6
15.1	4	24.2	8	35.8	6
15.7	14	24.8	6	37.2	3
15.9	82	24.9	8	39.9	3
17.5	35	25.2	7		
18.2	54	26.2	4		
18.5	14	27.0	4		
18.7	31	27.2	7		
19.9	3	28.1	11		

單 晶 X射線 分 析

在 -100℃ 下 在 Bruker D8 Venture繞射儀上執行數據收

集。數據收集係由 ω 和 ϕ 掃描所組成。

結構係藉由使用SHELX套裝軟體以斜方晶族空間群 $P2_12_12_1$ 之內在定相解析。接著將結構以全矩陣最小平方法精修。發現所有的非氫原子且使用各向異性位移參數精修。

位於氮上的氫原子係自傅立葉差分圖發現且以約束的距離精修。剩餘的氫原子係安置在計算出的位置上且容許搭坐在彼等的載承原子上。最終的精修包括所有氫原子之各向同性位移參數。

使用概似法之絕對結構的分析(霍夫特, 2008)係使用PLATON (Spek)執行。由於霍夫特/帕森氏/弗拉克(Flack)參數及標準偏差超出規範值, 所以未測定絕對立體化學。

最終的R指數為6.3%。最終的差異傅立葉揭露無遺失或錯位的電子密度。

相關的晶體、數據收集及精修資訊總結於表L中。原子座標、鍵長度、鍵角度及位移參數列於表M至P中。

軟體及參考資料

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler和J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea,

J. A. K. Howard和 H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver和 A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

表L. 實施例13，固體形式4之晶體數據及結構精修

實驗式	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄	
式重量	499.53	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	斜方晶系	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
晶格尺寸	<i>a</i> = 9.2114(9) Å	<i>α</i> = 90°
	<i>b</i> = 15.1607(16) Å	<i>β</i> = 90°
	<i>c</i> = 18.191(2) Å	<i>γ</i> = 90°
體積	2540.5(5) Å ³	
Z	4	
密度(計算值)	1.306 Mg/m ³	
吸收係數	0.892 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	1056	
晶體大小	0.100 x 0.060 x 0.040 mm ³	
數據收集的θ範圍	3.795至54.284°	
指數範圍	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9、-15 ≤ <i>k</i> ≤ 15、	
-18 ≤ <i>l</i> ≤ 18		
收集的反射	15896	
獨立的反射	3070 [<i>R</i> _{int} = 0.1260]	
達到θ = 54.284°之完整性	99.1%	
吸收校正	經驗值	
精修方法	對 <i>F</i> ² 之全矩陣最小平方法	
數據/約束/參數	3070 / 9 / 349	
對 <i>F</i> ² 之適合度	1.067	
最終的 <i>R</i> 指數[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0625， <i>wR</i> 2 = 0.1515	
<i>R</i> 指數(所有數據)	<i>R</i> 1 = 0.0696， <i>wR</i> 2 = 0.1578	
絕對結構參數	0.14(14)	
消光係數	n/a	
最大差異峰及洞	0.280及-0.220 e.Å ⁻³	

表M. 實施例13，固體形式4之原子座標($\times 10^4$)及等效的各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U(eq)經定義為正交 U^i 張量之痕量的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
F(1)	4306(16)	6041(7)	2387(4)	174(5)
F(2)	2770(10)	5589(8)	1525(8)	181(5)
F(3)	4932(11)	6015(5)	1280(6)	114(3)
O(1)	4026(8)	4159(6)	2397(4)	80(2)
C(1)	4115(14)	5581(8)	1775(8)	105(3)
C(2)	4561(14)	4555(7)	1871(9)	65(3)
F(1A)	3230(70)	5710(30)	2210(20)	174(5)
F(2A)	3400(40)	5940(30)	1470(40)	181(5)
F(3A)	4940(60)	6060(30)	1660(30)	114(3)
O(1A)	4410(40)	4580(20)	2430(20)	80(2)
C(1A)	4210(70)	5320(30)	1790(40)	105(3)
C(2A)	4840(70)	4850(40)	1940(40)	65(3)
N(1)	5533(5)	4303(3)	1395(2)	57(1)
N(2)	8573(4)	3139(3)	1925(2)	53(1)
N(3)	6772(4)	3489(3)	3714(2)	51(1)
N(4)	8394(7)	4673(5)	5053(4)	103(2)
N(5)	1220(5)	3638(4)	4615(3)	80(2)
O(2)	8305(4)	3783(3)	826(2)	76(1)
O(3)	7583(4)	4429(3)	2845(2)	70(1)
O(4)	2759(5)	2668(3)	5176(3)	84(1)
C(3)	6097(5)	3407(4)	1448(3)	55(1)
C(4)	5356(6)	2775(4)	886(4)	66(2)
C(5)	3799(7)	2611(6)	1123(5)	100(2)
C(6)	5336(8)	3163(5)	106(3)	80(2)
C(7)	6176(8)	1903(5)	876(5)	94(2)
C(8)	7747(6)	3468(3)	1378(3)	55(1)
C(9)	10166(5)	3230(5)	1885(3)	68(2)
C(10)	10729(6)	2754(5)	2548(4)	73(2)
C(11)	10341(7)	1816(5)	2669(3)	73(2)

C(12)	9762(8)	1239(5)	2060(4)	89(2)
C(13)	11307(8)	1311(5)	3196(4)	96(2)
C(14)	9439(6)	2528(4)	3023(3)	62(2)
C(15)	8090(5)	2884(4)	2660(3)	51(1)
C(16)	7471(5)	3677(3)	3070(3)	49(1)
C(17)	6277(6)	4180(4)	4192(3)	61(2)
C(18)	7465(7)	4485(4)	4670(4)	78(2)
C(19)	5031(6)	3887(4)	4683(3)	62(2)
C(20)	3625(6)	3736(4)	4274(3)	59(2)
C(21)	2506(6)	3278(4)	4745(3)	61(1)
C(22)	1247(7)	4355(5)	4095(4)	80(2)
C(23)	2822(6)	4572(4)	4041(4)	71(2)

表N. 實施例13，固體形式4之鍵長度[Å]及角度[°]

F(1)-C(1)	1.326(15)
F(2)-C(1)	1.320(15)
F(3)-C(1)	1.345(14)
O(1)-C(2)	1.233(18)
C(1)-C(2)	1.618(18)
C(2)-N(1)	1.303(15)
F(1A)-C(1A)	1.33(3)
F(1A)-F(2A)	1.40(7)
F(2A)-C(1A)	1.33(3)
F(2A)-F(3A)	1.47(7)
F(3A)-C(1A)	1.34(3)
F(3A)-C(2A)	1.90(8)
O(1A)-C(2A)	1.05(8)
O(1A)-C(1A)	1.62(7)
C(1A)-C(2A)	0.95(8)
C(2A)-N(1)	1.45(6)
N(1)-C(3)	1.458(7)
N(1)-H(1X)	0.98(3)
N(2)-C(8)	1.348(7)
N(2)-C(15)	1.462(7)
N(2)-C(9)	1.476(7)
N(3)-C(16)	1.368(7)
N(3)-C(17)	1.436(7)
N(3)-H(3X)	0.98(3)
N(4)-C(18)	1.140(9)
N(5)-C(21)	1.326(8)
N(5)-C(22)	1.441(9)
N(5)-H(5X)	0.99(3)
O(2)-C(8)	1.225(7)
O(3)-C(16)	1.215(6)
O(4)-C(21)	1.236(7)
C(3)-C(8)	1.528(7)
C(3)-C(4)	1.559(8)

C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-C(5)	1.518(9)
C(4)-C(7)	1.522(9)
C(4)-C(6)	1.537(9)
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(9)-C(10)	1.497(9)
C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900
C(10)-C(11)	1.483(10)
C(10)-C(14)	1.509(8)
C(10)-H(10)	1.0000
C(11)-C(14)	1.507(8)
C(11)-C(12)	1.509(9)
C(11)-C(13)	1.516(10)
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-C(15)	1.506(7)
C(14)-H(14)	1.0000
C(15)-C(16)	1.525(7)
C(15)-H(15)	1.0000
C(17)-C(18)	1.472(10)
C(17)-C(19)	1.521(8)
C(17)-H(17)	1.0000

C(19)-C(20)	1.511(8)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900
C(20)-C(21)	1.509(8)
C(20)-C(23)	1.528(8)
C(20)-H(20)	1.0000
C(22)-C(23)	1.491(9)
C(22)-H(22A)	0.9900
C(22)-H(22B)	0.9900
C(23)-H(23A)	0.9900
C(23)-H(23B)	0.9900
F(2)-C(1)-F(1)	114.1(13)
F(2)-C(1)-F(3)	106.9(11)
F(1)-C(1)-F(3)	103.3(11)
F(2)-C(1)-C(2)	106.5(12)
F(1)-C(1)-C(2)	112.4(11)
F(3)-C(1)-C(2)	113.6(11)
O(1)-C(2)-N(1)	130.4(10)
O(1)-C(2)-C(1)	116.8(11)
N(1)-C(2)-C(1)	112.6(11)
C(1A)-F(1A)-F(2A)	59(2)
C(1A)-F(2A)-F(1A)	58(2)
C(1A)-F(2A)-F(3A)	57(2)
F(1A)-F(2A)-F(3A)	85(4)
C(1A)-F(3A)-F(2A)	56(2)
C(1A)-F(3A)-C(2A)	28(3)
F(2A)-F(3A)-C(2A)	84(4)
C(2A)-O(1A)-C(1A)	34(4)
C(2A)-C(1A)-F(1A)	125(8)
C(2A)-C(1A)-F(2A)	171(9)
F(1A)-C(1A)-F(2A)	63(4)
C(2A)-C(1A)-F(3A)	112(7)
F(1A)-C(1A)-F(3A)	94(5)
F(2A)-C(1A)-F(3A)	67(4)
C(2A)-C(1A)-O(1A)	38(5)

F(1A)-C(1A)-O(1A)	89(4)
F(2A)-C(1A)-O(1A)	149(5)
F(3A)-C(1A)-O(1A)	131(7)
C(1A)-C(2A)-O(1A)	108(8)
C(1A)-C(2A)-N(1)	120(8)
O(1A)-C(2A)-N(1)	121(5)
C(1A)-C(2A)-F(3A)	41(4)
O(1A)-C(2A)-F(3A)	129(5)
N(1)-C(2A)-F(3A)	110(5)
C(2)-N(1)-C(3)	118.3(7)
C(2A)-N(1)-C(3)	130(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	120(4)
C(2A)-N(1)-H(1X)	102(5)
C(3)-N(1)-H(1X)	121(4)
C(8)-N(2)-C(15)	127.0(4)
C(8)-N(2)-C(9)	119.4(5)
C(15)-N(2)-C(9)	111.8(4)
C(16)-N(3)-C(17)	121.1(4)
C(16)-N(3)-H(3X)	113(4)
C(17)-N(3)-H(3X)	123(4)
C(21)-N(5)-C(22)	114.3(5)
C(21)-N(5)-H(5X)	120(4)
C(22)-N(5)-H(5X)	125(4)
N(1)-C(3)-C(8)	107.0(4)
N(1)-C(3)-C(4)	111.9(4)
C(8)-C(3)-C(4)	114.7(5)
N(1)-C(3)-H(3)	107.7
C(8)-C(3)-H(3)	107.7
C(4)-C(3)-H(3)	107.7
C(5)-C(4)-C(7)	109.3(6)
C(5)-C(4)-C(6)	108.2(5)
C(7)-C(4)-C(6)	109.1(6)
C(5)-C(4)-C(3)	109.2(5)
C(7)-C(4)-C(3)	108.9(5)
C(6)-C(4)-C(3)	112.1(5)

C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	120.8(5)
O(2)-C(8)-C(3)	120.6(5)
N(2)-C(8)-C(3)	118.5(5)
N(2)-C(9)-C(10)	105.1(5)
N(2)-C(9)-H(9A)	110.7
C(10)-C(9)-H(9A)	110.7
N(2)-C(9)-H(9B)	110.7
C(10)-C(9)-H(9B)	110.7
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.8
C(11)-C(10)-C(9)	119.9(5)
C(11)-C(10)-C(14)	60.5(4)
C(9)-C(10)-C(14)	107.3(4)
C(11)-C(10)-H(10)	118.2
C(9)-C(10)-H(10)	118.2
C(14)-C(10)-H(10)	118.2
C(10)-C(11)-C(14)	60.6(4)
C(10)-C(11)-C(12)	122.2(6)

C(14)-C(11)-C(12)	122.3(5)
C(10)-C(11)-C(13)	115.9(6)
C(14)-C(11)-C(13)	114.6(5)
C(12)-C(11)-C(13)	112.2(6)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(15)-C(14)-C(11)	121.6(5)
C(15)-C(14)-C(10)	108.5(5)
C(11)-C(14)-C(10)	58.9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	117.6
C(11)-C(14)-H(14)	117.6
C(10)-C(14)-H(14)	117.6
N(2)-C(15)-C(14)	104.2(4)
N(2)-C(15)-C(16)	110.6(4)
C(14)-C(15)-C(16)	112.1(4)
N(2)-C(15)-H(15)	109.9
C(14)-C(15)-H(15)	109.9
C(16)-C(15)-H(15)	109.9
O(3)-C(16)-N(3)	121.6(5)
O(3)-C(16)-C(15)	122.9(5)
N(3)-C(16)-C(15)	115.5(4)
N(3)-C(17)-C(18)	110.5(4)
N(3)-C(17)-C(19)	112.4(5)
C(18)-C(17)-C(19)	107.8(5)
N(3)-C(17)-H(17)	108.7

C(18)-C(17)-H(17)	108.7
C(19)-C(17)-H(17)	108.7
N(4)-C(18)-C(17)	176.2(8)
C(20)-C(19)-C(17)	113.7(5)
C(20)-C(19)-H(19A)	108.8
C(17)-C(19)-H(19A)	108.8
C(20)-C(19)-H(19B)	108.8
C(17)-C(19)-H(19B)	108.8
H(19A)-C(19)-H(19B)	107.7
C(21)-C(20)-C(19)	112.1(5)
C(21)-C(20)-C(23)	102.0(5)
C(19)-C(20)-C(23)	115.2(5)
C(21)-C(20)-H(20)	109.1
C(19)-C(20)-H(20)	109.1
C(23)-C(20)-H(20)	109.1
O(4)-C(21)-N(5)	126.1(5)
O(4)-C(21)-C(20)	125.2(5)
N(5)-C(21)-C(20)	108.6(5)
N(5)-C(22)-C(23)	103.1(5)
N(5)-C(22)-H(22A)	111.1
C(23)-C(22)-H(22A)	111.1
N(5)-C(22)-H(22B)	111.1
C(23)-C(22)-H(22B)	111.1
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.1
C(22)-C(23)-C(20)	105.6(5)
C(22)-C(23)-H(23A)	110.6
C(20)-C(23)-H(23A)	110.6
C(22)-C(23)-H(23B)	110.6
C(20)-C(23)-H(23B)	110.6
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.7

用於產生等效原子的對稱轉換。

表P. 實施例13，固體形式4之各向異性位移參數 (Å² x 10³)。各向異性
位移因子指數係採取以下形式： $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 。

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
F(1)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
F(1A)	279(15)	138(7)	106(5)	-56(5)	-28(7)	100(8)
F(2A)	69(5)	172(9)	302(12)	75(9)	-10(7)	44(5)
F(3A)	143(5)	83(3)	117(7)	-10(5)	-24(6)	33(3)
O(1A)	77(5)	91(6)	74(3)	1(4)	29(3)	9(4)
C(1A)	116(7)	76(10)	122(8)	6(9)	25(6)	43(10)
C(2A)	65(7)	68(9)	63(6)	-13(7)	-5(5)	18(6)
N(1)	49(2)	70(3)	53(3)	-1(2)	3(2)	19(2)
N(2)	38(2)	75(3)	45(3)	-2(2)	3(2)	2(2)
N(3)	50(2)	51(2)	52(3)	1(2)	3(2)	4(2)
N(4)	60(3)	130(5)	119(5)	-49(4)	0(4)	-10(3)
N(5)	53(3)	105(4)	82(4)	17(3)	15(3)	11(3)
O(2)	51(2)	114(3)	62(3)	25(2)	12(2)	6(2)
O(3)	78(2)	55(2)	76(3)	4(2)	18(2)	0(2)
O(4)	82(3)	83(3)	86(3)	30(3)	-2(2)	-11(2)
C(3)	45(3)	70(3)	51(3)	9(3)	4(2)	9(3)
C(4)	48(3)	70(4)	79(4)	-5(3)	-7(3)	5(3)
C(5)	56(3)	131(6)	114(6)	-16(5)	4(4)	-22(4)
C(6)	76(4)	107(5)	59(4)	-15(4)	-9(3)	12(4)
C(7)	82(4)	83(5)	117(6)	-17(4)	-18(4)	6(4)
C(8)	44(3)	60(3)	60(4)	-2(3)	6(3)	7(2)
C(9)	37(3)	95(4)	70(4)	-2(4)	1(3)	2(3)
C(10)	41(3)	105(5)	73(4)	-24(4)	-8(3)	5(3)
C(11)	69(4)	82(4)	67(4)	-11(4)	-12(3)	20(3)

C(12)	85(4)	96(5)	87(5)	-24(4)	-17(4)	34(4)
C(13)	82(4)	116(6)	90(5)	-25(4)	-18(4)	48(4)
C(14)	55(3)	74(4)	57(3)	-6(3)	-6(3)	16(3)
C(15)	44(2)	59(3)	51(3)	0(3)	-4(2)	2(2)
C(16)	39(2)	48(3)	59(3)	2(3)	3(2)	-4(2)
C(17)	49(3)	62(3)	73(4)	-3(3)	2(3)	3(3)
C(18)	57(4)	85(4)	92(5)	-26(4)	26(4)	-8(3)
C(19)	59(3)	65(3)	63(4)	0(3)	15(3)	8(3)
C(20)	49(3)	61(3)	66(4)	6(3)	2(3)	6(2)
C(21)	58(3)	72(4)	53(3)	6(3)	6(3)	2(3)
C(22)	65(4)	92(5)	82(5)	13(4)	11(3)	16(3)
C(23)	62(3)	74(4)	77(4)	21(3)	7(3)	5(3)

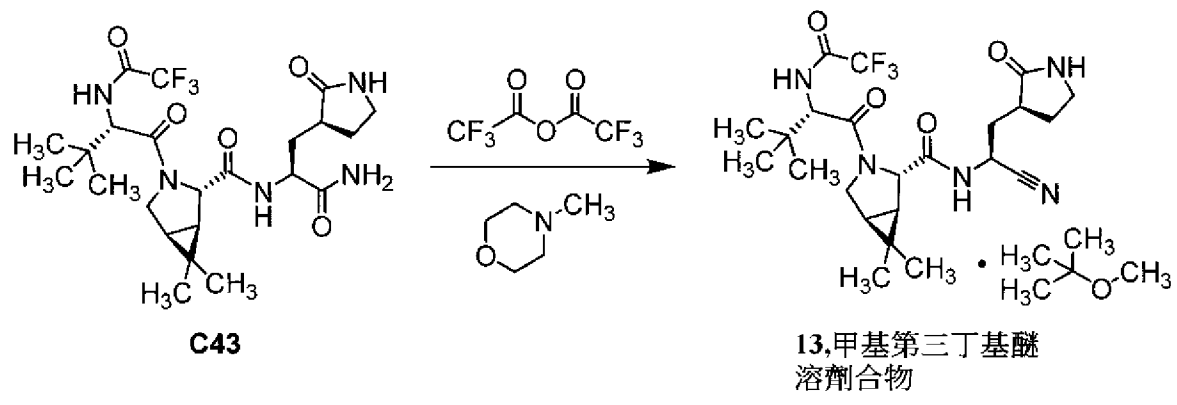
PF-07321332-00，形式4之¹³C固態NMR峰列表。¹³C化學位移值的可變量為±0.2 ppm，除非另有其他陳述。

¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)	¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)	¹³ C 化學位移 (ppm)	相對強度 (%)
179.3	16	62.0	17	32.9	16
178.8	11	58.5	26	31.9	23
172.3	20	47.1	26	31.3 ± 0.1	16
169.6	8	41.5	17	29.7	18
168.6	12	40.2	12	27.9 ± 0.1	100
156.7	12	38.8	22	26.9 ± 0.1	36
123.7	4	38.3	27	26.2	28
120.1	6	37.9	43	25.9	18
119.1	4	37.5	39	21.6 ± 0.1	31
118.5	4	37.0	25	20.8 ± 0.1	22
62.4	16	34.4	13	12.9 ± 0.1	46

獲得實施例 13 之化合物，形式 4 的 ^{19}F 固態 NMR 且測定在 -73.6 ± 0.1 ppm 具有 100% 之相對強度的峰。

鑑定出實施例 13 之化合物，形式 4 的六個特徵峰：在 -73.6 ± 0.1 ppm 具有化學位移之 ^{19}F 峰及在 26.9 ± 0.1 ppm、 21.6 ± 0.1 ppm、 41.5 ± 0.2 ppm、 27.9 ± 0.1 ppm 和 12.9 ± 0.1 具有化學位移之 ^{13}C 峰。在 -73.6 ± 0.1 ppm 具有化學位移之 ^{19}F 峰為實施例 13 之化合物，形式 4 的特徵。在 26.9 ± 0.1 ppm、 21.6 ± 0.1 ppm 和 41.5 ± 0.1 ppm 之 ^{13}C 峰分別為實施例 13 之化合物，形式 4 的特徵峰。當與選自在 21.6 ppm、26.9 ppm 和 41.5 ppm 之 ^{13}C 峰中一或多者及在 -73.6 ppm 之 ^{19}F 峰組合時，在 27.9 ppm 和 12.9 ppm 之 ^{13}C 峰分別為實施例 13 之化合物，形式 4 的特徵峰。

實施例 13，甲基第三丁基醚溶劑合物之第四替代合成法
(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物 (13，甲基第三丁基醚溶劑合物)

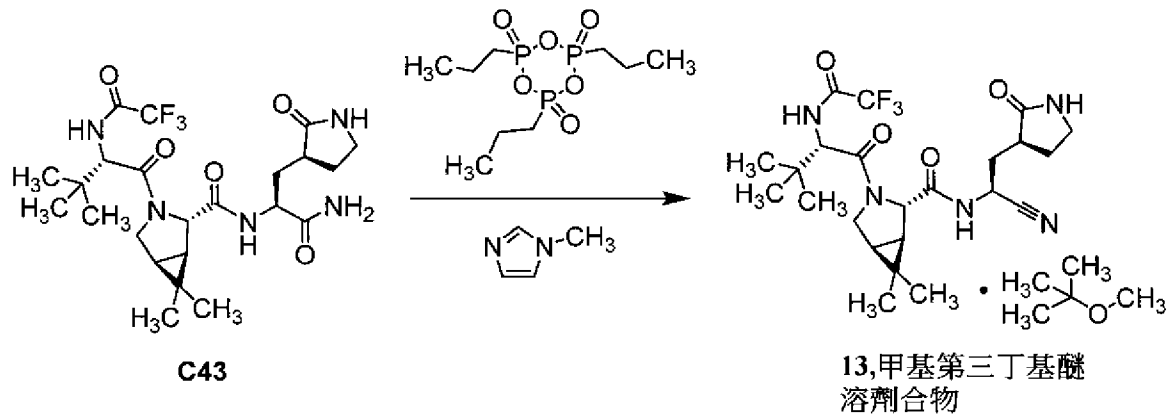


將 4-甲基嗎啉 (4.5 當量；4.8 mL，44 mmol) 裝入乙酸

丙-2-酯(7.6 mL/g, 38 mL)中的C43 (5.0 g, 9.7 mmol)之0℃漿液中。將三氟乙酸酐(2.25當量; 3.1 mL, 22 mmol)經由給料幫浦經1小時裝入所得漿液中。在0℃下攪拌至少1小時後, 將反應混合物溫熱至約20℃, 以水(8 mL/g, 40 mL)淬滅且攪拌至少10分鐘。在傾析後, 將底層(水層)棄置且將水(8 mL/g, 40 mL)添加至有機層中。在攪拌至少10分鐘後, 將層分離且將底層(水層)棄置。將有機層在減壓下濃縮至約4 mL/g (約20 mL), 隨之使用氮氣破壞真空且將溶液溫熱至約50℃。經由加料漏斗經至少4小時緩慢地添加甲基第三丁基醚(12 mL/g, 60 mL)且將反應混合物維持在50℃下至少1小時, 然後經1小時冷卻至25℃。將所得漿液保持在25℃下隔夜, 接著過濾, 依序以乙酸丙-2-酯與甲基第三丁基醚之混合物[1:3 (v/v); 2 mL/g]及甲基第三丁基醚(2 mL/g, 10 mL)清洗且在過濾器上經至少30分鐘乾燥。接著將固體轉移至50℃之真空烘箱中且經至少8小時乾燥, 以供給成為灰白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺, 甲基第三丁基醚溶劑合物(13, 甲基第三丁基醚溶劑合物)。產量: 3.4 g, 5.8 mmol, 60%。

實施例13, 甲基第三丁基醚溶劑合物之第五替代合成法
(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-

3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合
物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)



將 1-甲基-1*H*-咪唑(4.6當量；2.84 mL，35.6 mmol)裝入乙腈(10 mL/g，40 mL)中的 C43 (4.0 g，7.7 mmol)之室溫漿液中且將所得混合物溫熱至約 30℃。使用幫浦經至少 6 小時添加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物溶液(在乙腈中的 50 重量%之溶液；2 當量；10.8 mL)。在反應混合物攪拌至少 10 小時後，將其冷卻至 25℃ 且以添加碳酸氫鈉飽和水溶液(7 mL/g，28 mL)小心地淬滅(放熱且排氣)。接著在減壓下蒸餾出乙腈；將乙酸乙酯(10 mL/g，40 mL)及額外的碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL/g，20 mL)添加至所得混合物中。在相分離後，將底層(水層)棄置且將有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液(3.5 mL/g；14 mL)清洗。再將水層棄置且將有機層在減壓下濃縮至約 1 mL/g (4 mL)。裝入甲基第三丁基醚(9 mL/g；36 mL)且將所得溶液溫熱至 50℃，迅速生成漿液。將此漿液保持在 50℃ 下至少 30 分鐘，隨之將其經 1 小時冷卻至 25℃ 且保持在 25℃ 下至少 8 小時。接著將漿液過濾，以乙酸乙酯與甲基

第三丁基醚之混合物[1 : 3 (v/v) ; 2 mL/g]清洗且接著以甲基第三丁基醚(2 mL/g ; 8 mL)清洗。將收集的固體在過濾器上經至少30分鐘乾燥，轉移至約50℃之真空烘相中且經至少8小時乾燥，以供給成為灰白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲基第三丁基醚溶劑合物(13，甲基第三丁基醚溶劑合物)。產量：2.9 g，4.9 mmol，64%。

實施例13之化合物的調配實施例

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺或其水合物或溶劑合物，或化合物、水合物或溶劑合物之醫藥上可接受的鹽經調配以製造用於經口投予之常規的立即釋放型膜衣錠，具有100至250 mg之劑量範圍。作為一實施例的立即釋放型調配物說明於調配表中且包含常規的非活性賦形劑微晶纖維素和乳糖單水合物(稀釋劑)、交聯聚維酮(crospovidone)(崩解劑)、膠態二氧化矽(助滑劑)及硬脂醯反丁烯二酸鈉(潤滑劑)。立即釋放型錠劑係使用市場上可取得的膜衣調配物包膜，包括 Opadry white 和 Opadry pink。在膜衣錠中所使用的所有賦形劑為全球可接受的且以先例的含量存在。所提供的調配物為立即釋放型錠劑調配物的實例，且因此熟習本技術領域者能夠使用可輕易取

得的慣例技術，使用替代的調配賦形劑製造適合的錠劑，且達成所欲錠劑的品質屬性。

調配實施例： $(1R,2S,5S)$ - N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- N -(三氟乙醯基)- L -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺之代表性膜衣錠調配物

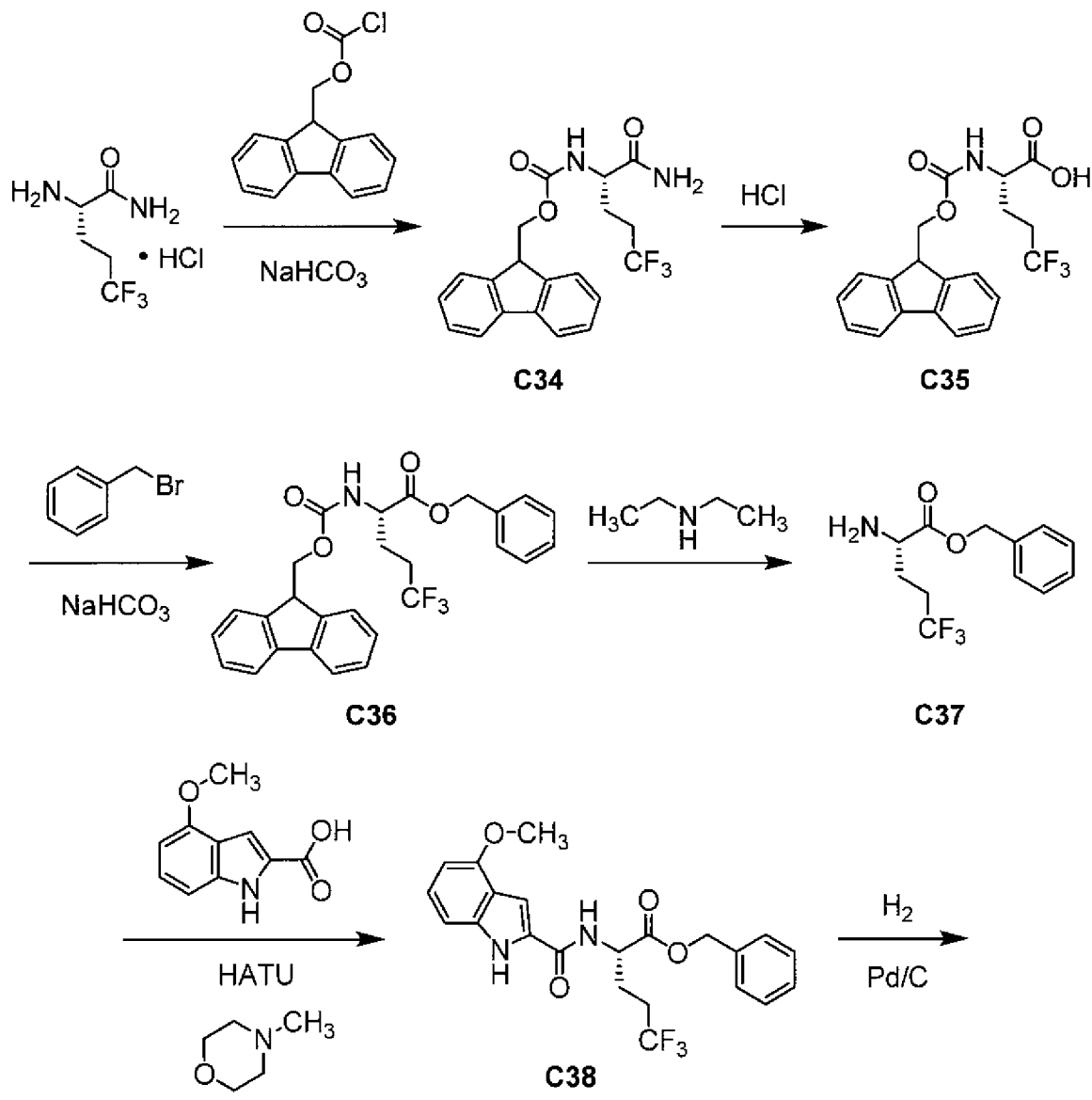
$(1R,2S,5S)$ - N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- N -(三氟乙醯基)- L -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(在下文稱為API)立即釋放型錠劑係以用於固體，經口立即釋放型錠劑之慣例的標準批次方法製造。可用於製造 $(1R,2S,5S)$ - N -{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- N -(三氟乙醯基)- L -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺立即釋放型錠劑之標準批次方法的實例包括直接壓縮、乾式粒化及濕式粒化。另一選擇地可使用連續操作製造方法。在錠劑壓縮後，可將錠劑核心包膜。錠劑包膜可經由連續的包膜操作或使用常規的批次包膜方法執行。

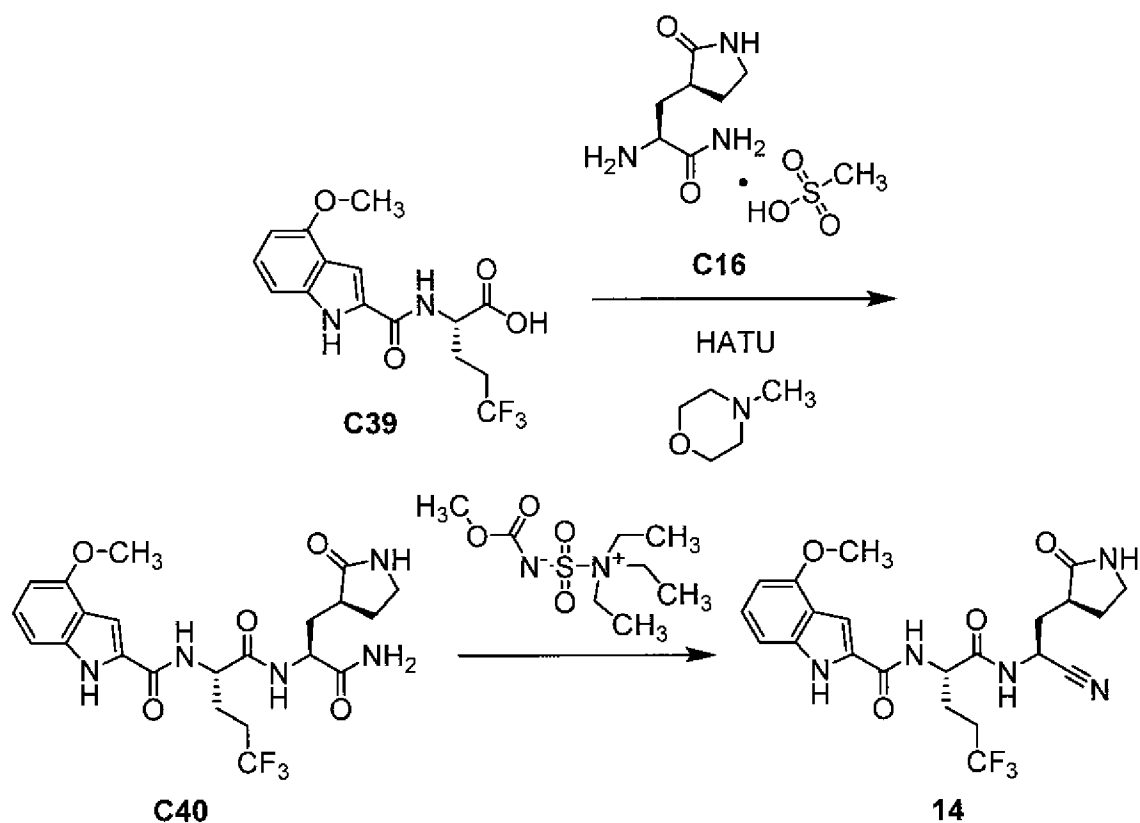
調配表：100 mg、150 mg及250 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺錠劑調配物

組分	作用	100 mg 錠劑 (%w/w)	100 mg 錠劑 (mg/ 錠劑)	150 mg 錠劑 (%w/w)	150 mg 錠劑 (mg/ 錠劑)	250 mg 錠劑 (%w/w)	250 mg 錠劑 (mg/ 錠劑)
API	活性物	20.00	100.00	20.00	150.00	25.00	250.00
微晶纖維素	稀釋劑	49.33	246.67	49.33	370.00	46.00	460.00
乳糖單水合物	稀釋劑	24.67	123.33	24.67	185.00	23.00	230.00
交聯聚維酮	崩解劑	3.00	15.00	3.00	22.50	3.00	30.00
膠態二氧化矽	助滑劑	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
硬脂醯反丁烯二酸鈉(粒內)	潤滑劑	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
硬脂醯反丁烯二酸鈉(粒外)	潤滑劑	1.00	5.00	1.00	7.50	1.00	10.00
總核心		100.00	500.00	100.00	750.00	100.00	1000.00
Opadry White (YS-1-7027-SP)	膜衣	3.50	17.50	--	--	--	--
Opadry Pink (058140011)	膜衣	-	--	3.00	22.50	--	--

實施例 14

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (14)





步驟 1. [(2*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]胺甲酸
9*H*-芡-9-基甲酯(C34)之合成

將碳酸氫鈉 (4.8 g, 57 mmol) 添加至水 (80 mL) 中的 5,5,5-三氟-L-正纈胺醯胺，鹽酸鹽 (此係使用在 2010 年 9 月 23 日之 J. E. Starrett 的 PCT Int. Appl., 2010107997 中所述用於其鏡像異構物之方法合成；4.0 g, 19 mmol) 及氯甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (氯化 Fmoc；10.2 g, 39.4 mmol) 之溶液中。將所得漿液在 15°C 至 25°C 下攪拌 24 小時，隨之將其分溶在水與二氯甲烷之間。將有機層依序以水及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為固體的 C34。產量：6.2 g, 16 mmol, 83%。LCMS m/z 393.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.9 (d,

2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (br s, 1H), 4.3 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H)。

步驟 2. *N*-[(9*H*-芴-9-基甲氧基)羰基]-5,5,5-三氟-L-正纈胺酸(C35)之合成

將氫氯酸 (3 M; 10 mL, 30 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (60 mL) 中的 C34 (6.2 g, 16 mmol) 之溶液中，且將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 小時。接著將其分溶在水與二氯甲烷之間，且將有機層以水及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物以石油醚濕磨以供給成為固體的 C35。產量：5.5 g, 14 mmol, 88%。LCMS m/z 392.1 $[M-H]^-$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (br s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.06 (ddd, $J = 9, 9, 4.9$ Hz, 1H), 2.43 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H)。

步驟 3. *N*-[(9*H*-芴-9-基甲氧基)羰基]-5,5,5-三氟-L-正纈胺酸苯甲酯(C36)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中的 C35 (435 mg, 1.11 mmol)、苯甲基溴 (0.263 mL, 2.21 mmol) 與碳酸氫鈉 (464 mg, 5.52 mmol) 之混合物在 25°C 下攪拌 15 小時。在反應混

合物以水 (30 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取後，將合併的有機層依序以氯化鈉飽和水溶液及 5% 之氯化鋰水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術 (梯度：在石油醚中的 0% 至 100% 之乙酸乙酯) 提供成為白色固體的 C36。產量：510 mg，1.05 mmol，95%。LCMS m/z 506.1 $[M+Na^+]$ 。

步驟 4. 5,5,5-三氟-L-正纈胺酸苯甲酯 (C37) 之合成

將二乙胺 (10 mL) 添加至乙腈 (25 mL) 中的 C36 (510 mg，1.05 mmol) 之 0°C 混合物中。在反應混合物於 20°C 下攪拌 2 小時後，將其在減壓下濃縮；接著以矽膠上的層析術 (梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇) 供給成為無色油的 C37。產量：250 mg，0.957 mmol，91%。LCMS m/z 302.9 $[M + CH_3CN + H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.42 - 7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.50 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 2.01 (dddd, $J = 13.7, 10.8, 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.76 (dddd, $J = 13.6, 10.8, 8.4, 5.3$ Hz, 1H)。

步驟 5. 5,5,5-三氟-N-[(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)羰基]-L-正纈胺酸苯甲酯 (C38) 之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU；437 mg，1.15 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的 C37 (250 mg，0.957 mmol) 及 4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸 (220 mg，1.15 mmol) 之 0°C 溶液中，隨後

逐滴添加 4-甲基嗎啉 (194 mg, 1.92 mmol)。在 0℃ 至 10℃ 下持續攪拌 1 小時，隨之將反應混合物以水 (20 mL) 及檸檬酸水溶液 (20 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取。將合併的有機層依序以碳酸氫鈉飽和水溶液 (30 mL)、氯化鈉飽和水溶液及氯化鋰水溶液 (5%, 20 mL) 清洗，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠層析術純化 (梯度：在石油醚中的 0% 至 100% 之乙酸乙酯)，以提供成為白色固體的 C38。產量：350 mg, 0.806 mmol, 84%。LCMS m/z 435.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 9.09 (br s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.76 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.25 (AB 四重峰, $J_{AB} = 12.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 11.4$ Hz, 2H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H)。

步驟 6. 5,5,5-三氟-N-[(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)羰基]-L-正纈胺酸 (C39) 之合成

將甲醇 (10 mL) 中的 C38 (350 mg, 0.806 mmol) 與鈀/碳 (10%, 85.7 mg, 80.5 μ mol) 之混合物在 20℃ 及 15 psi 下經 16 小時氫化。接著將反應混合物過濾且將濾餅以甲醇 (10 mL) 清洗；將合併的過濾物在真空中濃縮且進行矽膠層析術 (溶析劑：乙酸乙酯)，以供給成為白色固體的 C39。產量：270 mg, 0.784 mmol, 97%。LCMS m/z 345.0

[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (br s, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.01 (d, 一半的 AB 四重峰, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.5 - 2.27 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 2.12 - 1.92 (m, 2H)。

步驟 7. 5,5,5-三氟-*N*-[(4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)羰基]-*L*-正纈胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺鹽基 (C40) 之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中的 C16 (58.2 mg, 0.218 mmol) 與 C39 (75.0 mg, 0.218 mmol) 之 0°C 混合物以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 99.4 mg, 0.261 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (44.1 mg, 0.436 mmol) 處理。在反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，將其以水 (20 mL) 及檸檬酸水溶液 (1 M; 20 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液 (20 mL) 及氯化鈉飽和水溶液 (3 x 20 mL) 清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠上的層析術 (溶析劑: 10:1 之乙酸乙酯/甲醇) 提供成為白色固體的 C40。產量: 72 mg, 0.145 mmol, 66%。LCMS *m/z* 498.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, 一半的 AB 四

重峰， $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.45 - 2.21 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H)。

步驟 8. *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(14)之合成

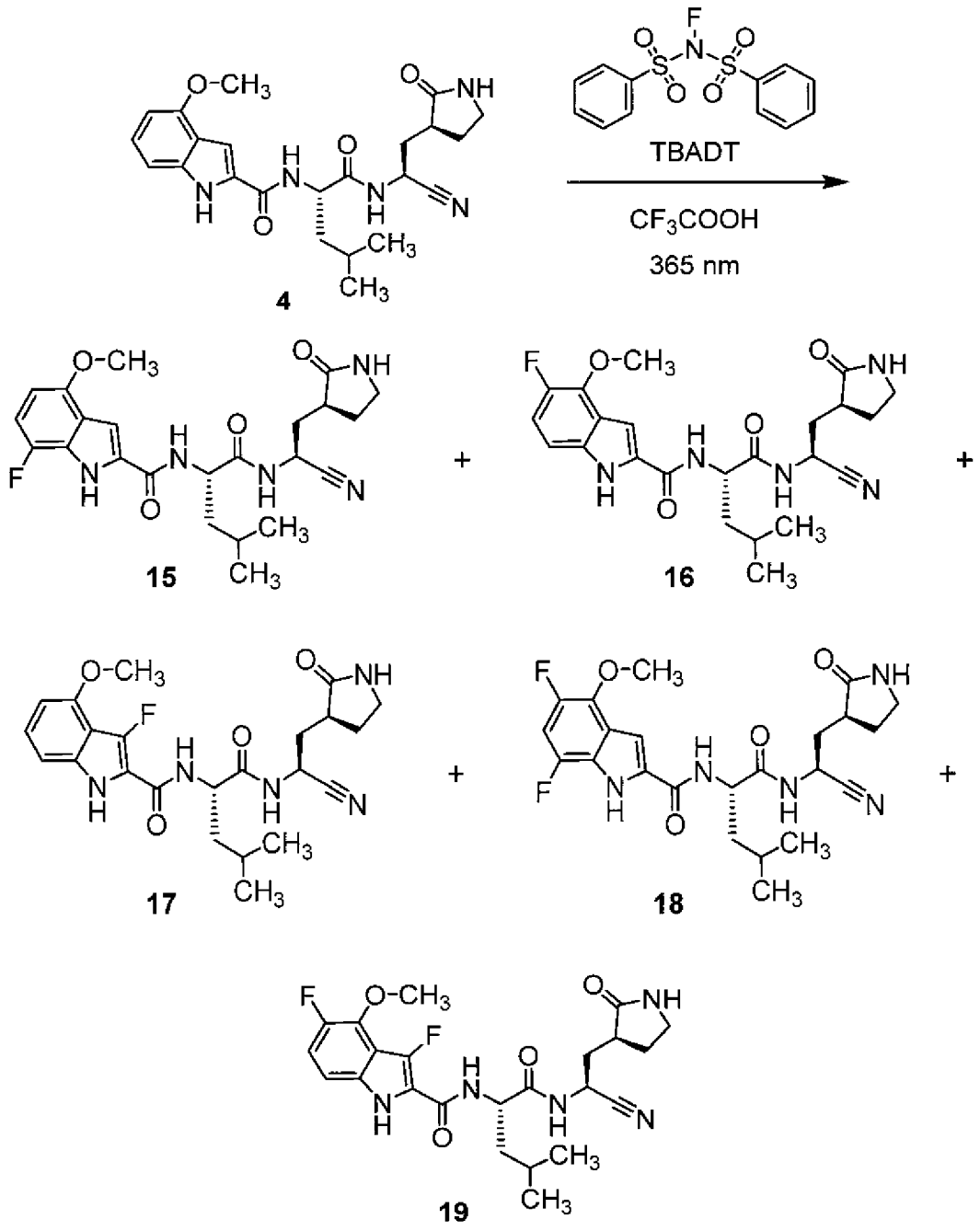
將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；37 mg，0.16 mmol)添加至二氯甲烷(13 mL)中的 C40 (52 mg，0.10 mmol)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，隨之再添加 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；37 mg，0.16 mmol)且持續攪拌 16 小時。最後添加 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；24.9 mg，0.105 mmol)，然後攪拌 2 小時，隨之將反應混合物以水(20 mL)稀釋且以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 20 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮；以製備性薄層層析術(溶析劑：20：1 之乙酸乙酯/甲醇)供給成為白色固體的 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(14)。產量：17.4 mg，36.3 μ mol，36%。將此材料與其他兩次合成的 14 之純化產物(3 mg 和 4 mg)合併且進行超臨界流體層析術[管柱：Chiral Technologies

ChiralCel OD-H, 30 x 250 mm, 5 μ m; 移動相: 7:3 之二
 氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇); 流速: 60 mL/分
 鐘], 以提供成為固體的 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-
 側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-
 基]-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(14)。超臨界流體層析術
 的產量: 11.3 mg, 23.6 μ mol, 46%。LCMS *m/z* 480.2
 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (br s, 1H),
 8.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s,
 1H), 7.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H),
 7.01 (d, 一半的AB四重峰, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* =
 7.7 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.89
 (s, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 3H), 2.20 - 2.08
 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.76 -
 1.64 (m, 1H)。

實施例 15、16、17、18及19

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-
 基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-
 1*H*-吡啶-2-甲醯胺(15)、*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-
 2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-
 基]-5-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(16)、*N*-[(2*S*)-1-
 ({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-
 甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺
 (17)、*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (18) 及 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (19)



將 **4** (10.0 mg , 22.8 μmol)、十鎢酸四-正丁基銨

(TBADT; 3.78 mg, 1.14 μmol)與*N*-氟-*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺 (8.61 mg, 27.3 μmol)之混合物在氬氣下以乙腈 (0.75 mL)、水 (0.5 mL)及三氟乙酸 (1.74 μL , 22.6 μmol)處理。接著將反應小瓶密封，放入配備有風扇的EvoluChem™ PhotoRedOx盒中且在25℃下以黑光(PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC)照射16小時。將磷酸鉀水溶液 (1 M, pH 7.45; 1 mL)添加至反應混合物中，隨後以交替的等份水及乙腈維持18 mL的最終體積之澄清溶液。將等份 (3 mL)的此混合物施加至以甲醇 (3 mL)，隨後以水 (3 mL)預調理之Biotage Isolute C18固相萃取匣。將匣以水 (3 mL)及20 mM乙酸銨水溶液中的20%之乙腈 (3 mL)清洗，接著以乙腈 (3 mL)溶析。在溶析液於真空離心機中蒸發後，將殘留物在1%之水性甲酸與乙腈之混合物中重組且組合成總共6 mL。將此溶液分成兩半且每一半進行反相HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 μm ；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：15%之B經5分鐘，接著15%至70%之B經70分鐘，接著70%至95%之B經15分鐘；流速：2 mL/min)。每20秒收集流份，將來自兩次分離之關注的相同流份匯集且濃縮。將該等流份經由反相HPLC進一步純化 (管柱：Agilent Polaris C18, 4.6 x 250 mm, 5 μm ；移動相A：含有10 mM乙酸銨的水；移動相B：乙腈；梯度：10%之B經5分鐘，接著10%至35%之B經35分鐘，接著35%至60%之B經15分鐘，接著60%至95%之B經9分鐘；流速：0.8 mL/min)。每

20秒收集流份，以供給 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(15)、*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(16)、*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(17)、*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(18)及 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(19)。

實施例 編號	滯留時間， 第一次 HPLC 純化 (分鐘)	滯留時間， 第二次 HPLC 純化 (分鐘)
15	57.1	45.1
16	57.7	45.9
17	58.6	46.7
18	59.9	47.9
19	61.7	49.5

15 -第一次分離，流份編號172至174；第二次分離，流份編號136至137。產量：58 μg，0.13 μmol，0.6%。高解析 MS *m/z* 458.2201 [M+H]⁺；C₂₃H₂₉FN₅O₄之計算值

458.2204。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.05 (br s, 1H), 8.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 10.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。滯留時間：7.90分鐘(分析條件。管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm ；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：5%之B經0.5分鐘，接著5%至70%之B經10.5分鐘，接著70%至95%之B經2分鐘；流速：0.4 mL/min)。

16 -第一次分離，流份編號172至174；第二次分離，流份編號138至139。產量：153 μg ，0.33 μmol ，1.4%。高解析 MS m/z 458.2201 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ 之計算值458.2204。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.73 (br s, 1H), 8.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.80 (ddd, $J = 13.6, 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。滯留時間：7.94分鐘(分析條件與那些用於15的條件相同)。

17 -第一次分離，流份編號176至177；第二次分離，

流份編號141至142。產量：22 μg ，0.048 μmol ，0.21%。
高解析 MS m/z 458.2199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ 之計算值
458.2204。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.45 (s, 1H),
8.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (br d, $J = 7.5$
Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 6.95 (br d, $J = 8.3$ Hz,
1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.54 -
4.46 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.41 - 2.31
(m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.76 -
1.63 (m, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H),
0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。滯留時間：8.06分鐘(分析條件與
那些用於15的條件相同)。

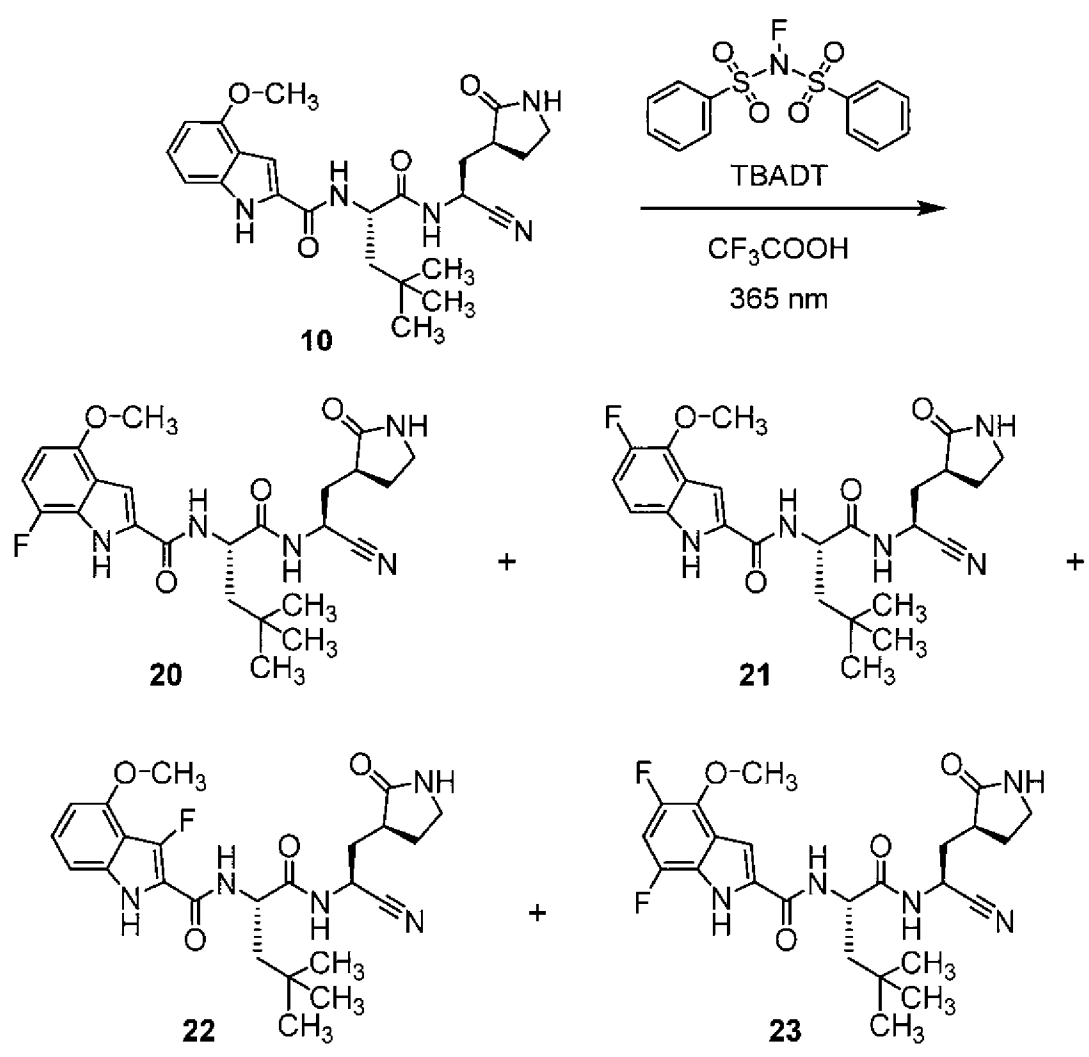
18 -第一次分離，流份編號180至181；第二次分離，
流份編號145。產量：17 μg ，0.036 μmol ，0.16%。高解析
MS m/z 476.2100 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ 之計算值
476.2109。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H),
8.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s,
1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 11, 11$ Hz, 1H), 5.02
- 4.94 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.18 - 3.07
(m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.81 (ddd,
 $J = 13.6, 9.1, 7.0$ Hz, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.59 - 1.51
(m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。
滯留時間：8.20分鐘(分析條件與那些用於15的條件相
同)。

19 -第一次分離，流份編號185至187；第二次分離，

流份編號 150 至 151。產量：35 μg ，0.074 μmol ，0.32%。
 高解析 MS m/z 476.2107 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ 之計算值
 476.2109。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H),
 8.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (br d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.71 (s,
 1H), 7.16 (dd, ABX 系統之組分, $J = 11.9, 9.1$ Hz, 1H), 7.08
 (br d, 一半的 AB 四重峰, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m,
 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H),
 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.81 (ddd, $J = 13.7,$
 9.0, 7.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.57 (ddd, $J = 12.9,$
 8.4, 4.8 Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$
 Hz, 3H)。滯留時間：8.44 分鐘(分析條件與那些用於 15 的
 條件相同)。

實施例 20、21、22 及 23

N-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1*H*-
 吡啶-2-甲醯胺 (20)、*N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側
 氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-
 基]-5-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (21)、*N*-[(2*S*)-1-
 ({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-
 4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲
 醯胺 (22) 及 *N*-[(2*S*)-1-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯
 啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二
 氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (23)



將 **10** (10.0 mg , 22.0 μmol)、十鎢酸四-正丁基銨 (TBADT ; 3.66 mg , 1.10 μmol)與 *N*-氟-*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺 (8.34 mg , 26.4 μmol)之混合物在氬氣下以乙腈 (0.75 mL)、水 (0.5 mL)及三氟乙酸 (1.69 μL , 21.9 μmol)處理。接著將反應小瓶密封，放入配備有風扇的 EvoluChem™ PhotoRedOx 盒中且在 25℃ 下以黑光 (PAR20-18W LG 365 nm , 100-240 VAC)照射 16 小時。將磷酸鉀水溶液 (1 M , pH 7.45 ; 1 mL)添加至反應混合物中，隨後以交替的等份水及乙腈維持 18 mL 的最終體積之澄清溶液。將等份 (3 mL) 的此混合物施加至以甲醇 (3 mL)，隨後以乙

酸銨水溶液(10 mM ; 3 mL)預調理之 Biotage Isolute C18 固相萃取匣。將匣以乙酸銨水溶液(10 mM ; 3 mL)及在 20 mM 乙酸銨水溶液中的 20% 之乙腈(3 mL)清洗，接著以乙腈(3 mL)溶析。在溶析液於真空離心機中蒸發後，將殘留物在 1% 之水性甲酸與乙腈之混合物中重組且組合成總共 6 mL。將此溶液分成兩半且每一半進行反相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18，10 x 250 mm，10 μ m；移動相 A：含有 0.1% 之甲酸的水；移動相 B：乙腈；梯度：15% 之 B 經 5 分鐘，接著 15% 至 70% 之 B 經 70 分鐘，接著 70% 至 95% 之 B 經 15 分鐘；流速：2 mL/min)。每 20 秒收集流份，將來自兩次分離之關注的相同流份匯集且濃縮。將該等流份經由反相 HPLC 進一步純化(管柱：Agilent Polaris C18，4.6 x 250 mm，5 μ m；移動相 A：含有 10 mM 乙酸銨的水；移動相 B：乙腈；梯度：10% 之 B 經 5 分鐘，接著立即增加至 20% 之 B，接著 20% 至 40% 之 B 經 35 分鐘，接著 40% 至 60% 之 B 經 15 分鐘，接著 60% 至 95% 之 B 經 9 分鐘；流速：0.8 mL/min)。每 20 秒收集流份，以供給 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(20)、*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(21)、*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(22)及 *N*-[(2*S*)-1-

({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (23)。

實施例 編號	滯留時間， 第一次 HPLC 純化 (分鐘)	滯留時間， 第二次 HPLC 純化 (分鐘)
20	61.2	49.8
21	61.2	50.2
22	62.3	50.8
23	63.5	51.9

20 -第一次分離，流份編號183至185；第二次分離，流份編號150至151。產量：24 μg，0.051 μmol，0.23%。高解析MS *m/z* 472.2342 [M+H]⁺；C₂₄H₃₁FN₅O₄之計算值472.2360。¹H NMR (600 MHz，DMSO-*d*₆) δ 12.05 (br s, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 8.5, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)。滯留時間：8.32分鐘(分析條件。管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18，2.1 x 100 mm，2.6 μm；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：5%之B經0.5分鐘，接著5%至70%之B經10.5分鐘，

接著 70%至 95%之 B 經 2 分鐘；流速：0.4 mL/分鐘)。

21 -第一次分離，流份編號 183 至 185；第二次分離，流份編號 152 至 153。產量：68 μg ，0.14 μmol ，0.64%。高解析 MS m/z 472.2344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ 之計算值 472.2360。 ^1H NMR (600 MHz， $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.72 (br s, 1H), 8.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.52 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.06 (br s, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。滯留時間：8.34 分鐘(分析條件與那些用於 20 的條件相同)。

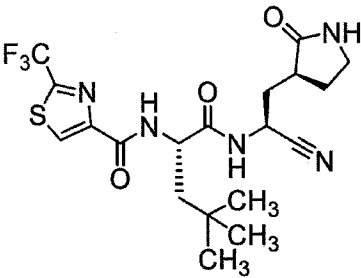
22 -第一次分離，流份編號 187 至 188；第二次分離，流份編號 154。產量：5 μg ，0.011 μmol ，0.05%。高解析 MS m/z 472.2354 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ 之計算值 472.2360。 ^1H NMR (600 MHz， $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.45 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 6.95 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。滯留時間：8.51 分鐘(分析條件與那些用於 20 的條件相同)。

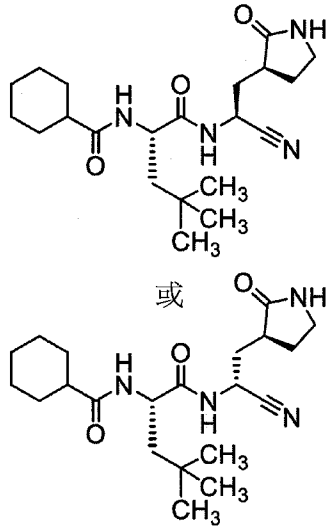
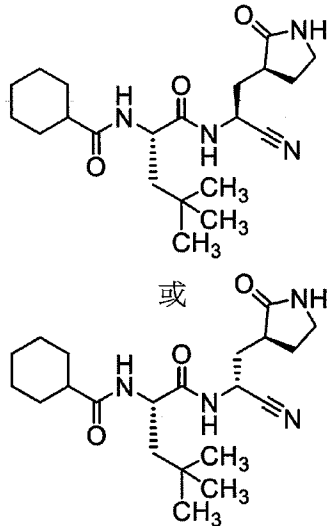
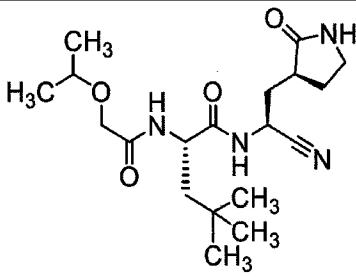
23 -第一次分離，流份編號 190 至 192；第二次分離，

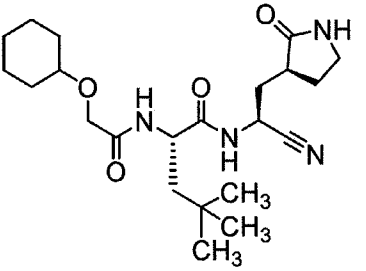
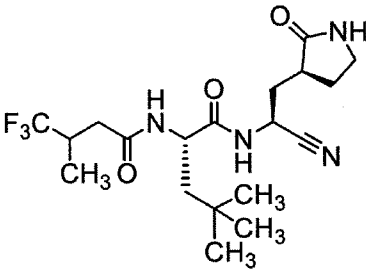
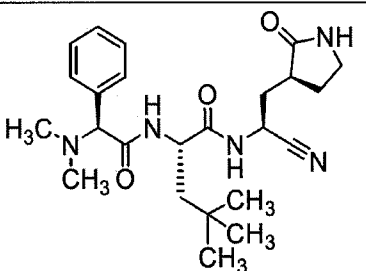
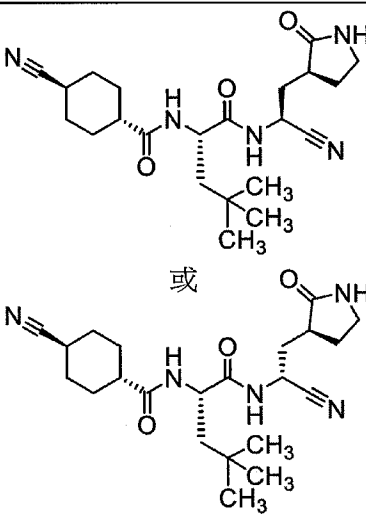
流份編號 156 至 157。產量：21 μg，0.043 μmol，0.19%。

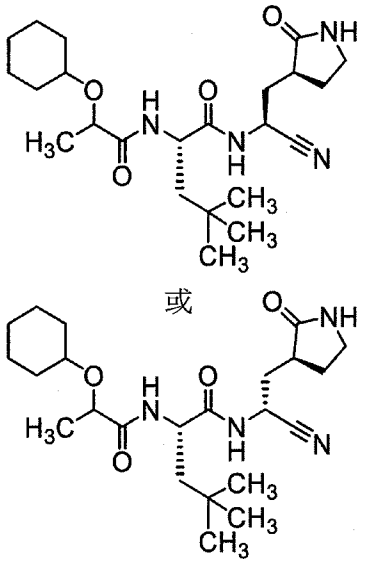
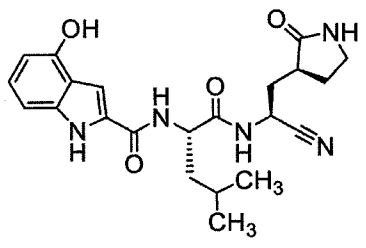
高解析 MS m/z 490.2258 $[M+H]^+$ ； $C_{24}H_{30}F_2N_5O_4$ 之計算值 490.2266。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.1, 11.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.54 (ddd, J = 8, 8, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)。滯留時間：8.65 分鐘(分析條件與那些用於 20 的條件相同)。

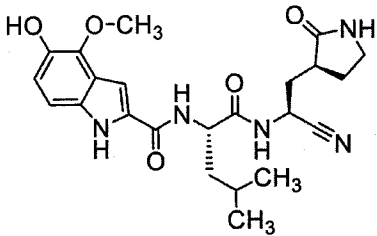
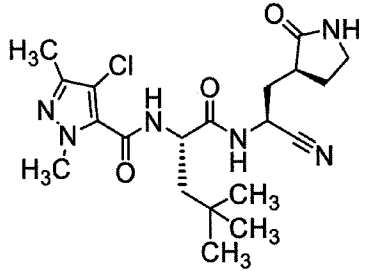
表 1. 實施例 24 至 74 之合成方法、結構及物理化學數據

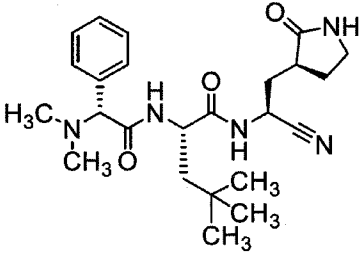
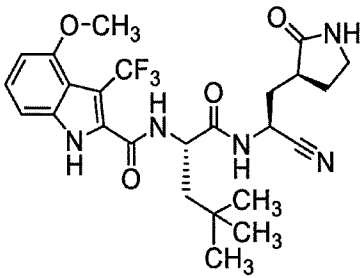
Ex. #	合成方法；非市售起始材料	結構	^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6) δ ；質譜，觀察到的離子 m/z $[M+H]^+$ 或 HPLC 滯留時間；質譜 m/z $[M+H]^+$ (除非另有其他指示)
24	實施例 10；C18		^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 8.58 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 2H；假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.01 (s, 9H); 460.4

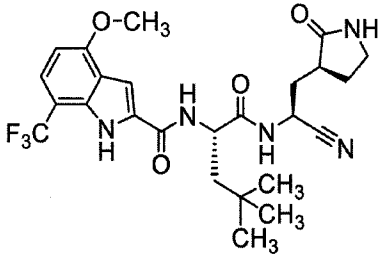
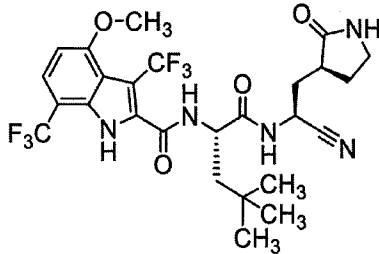
25	實施例 8 及 9 ^{1,2} ; C28	 DIAST-1	2.29 分鐘 ³ ; 391.4
26	實施例 8 及 9 ^{1,2} ; C28	 DIAST-2	2.69 分鐘 ³ ; 391.4
27	實施例 7 ; C28		2.18 分鐘 ⁴ ; 381.4

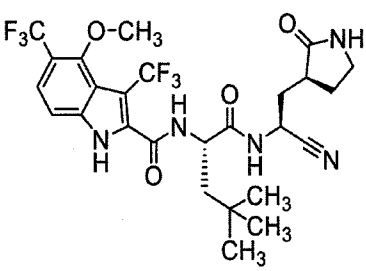
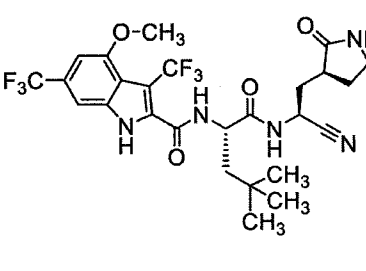
28	實施例 7 ; C28		2.61 分鐘 ⁴ ; 421.5
29	實施例 7 ; C28		2.31 分鐘 ⁴ ; 419.4
30	實施例 7 ¹ ; C28		1.59 分鐘 ⁴ ; 442.5 ⁵
31	C29 ⁶		2.06 分鐘 ⁴ ; 416.5

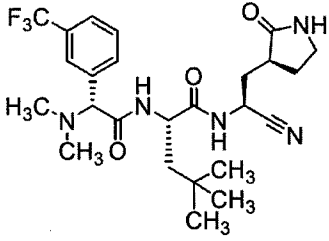
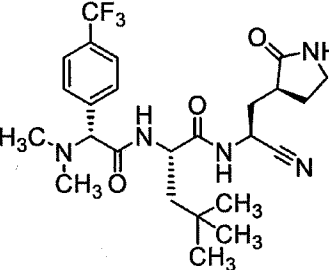
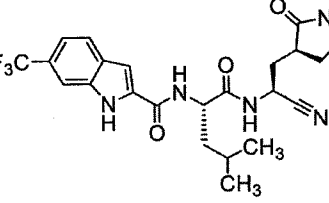
32	C29 ⁶		2.67 分鐘 ⁴ ; 435.6
33	實施例 4 ⁷		11.40 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8, 8 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.80 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H) ; 高解析 MS <i>m/z</i> 426.2139 [M+H] ⁺ ; C ₂₂ H ₂₈ N ₅ O ₄ 之計算值 426.2141

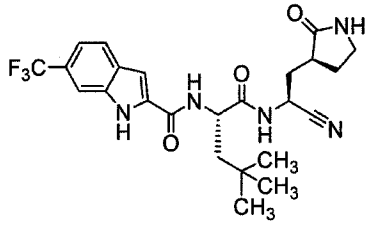
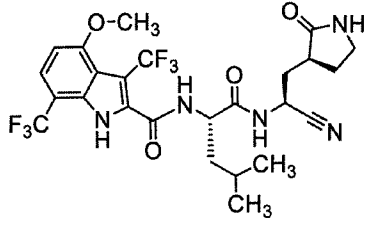
34	實施例 4 ⁷		11.34 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 2H, 假定值；經溶劑峰部分地遮蔽), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 4H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)；高解析 MS m/z 456.2238 $[M+H]^+$ ； $C_{23}H_{30}N_5O_5$ 之計算值 456.2247
35	實施例 11 ⁸ ；C18		2.39 分鐘 ⁴ ；437.4 (觀察到的氯同位素圖案)

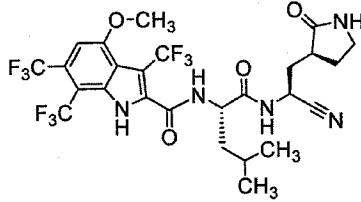
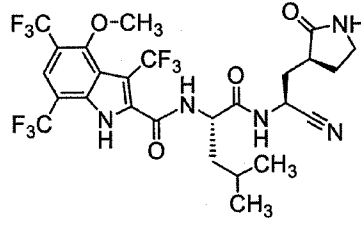
36	實施例 11 ; C18		<p>¹H NMR (600 MHz , 甲醇-<i>d</i>₄) δ</p> <p>7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 4.98 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.20 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 9.3, 7.1 Hz, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.27 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.85 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.67 (dd, ABX 系統之組分 , <i>J</i> = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 1.59 (dd, ABX 系統之組分 , <i>J</i> = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H); 442.5</p>
37	實施例 5 及 6 ⁹ ; 實施例 10		<p>12.13 (s, 1H), 8.96 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8, 8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.59 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H) ;</p> <p>高解析 MS <i>m/z</i> 522.2321</p> <p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ ; C₂₅H₃₁F₃N₅O₄ 之計算值 522.2328 ; 滯留時間 7.18 分鐘 ¹⁰</p>

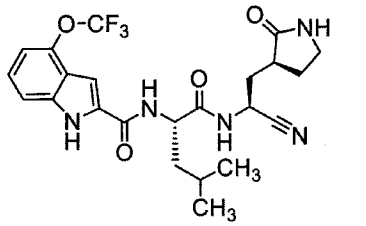
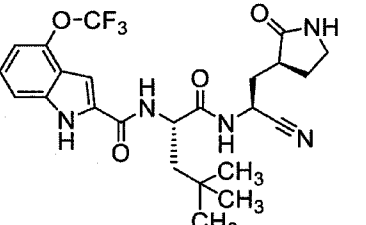
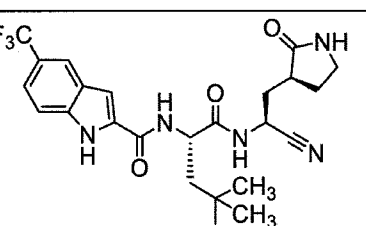
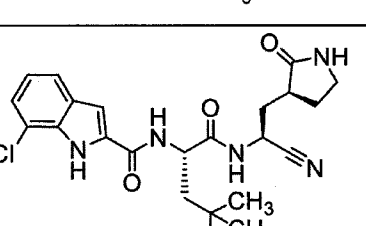
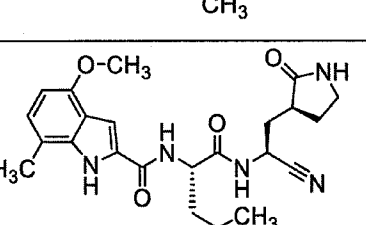
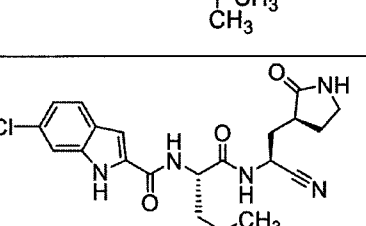
38	實施例 5 及 6 ⁹ ；實 施例 10		11.41 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)；高解析 MS <i>m/z</i> 522.2316 [M+H] ⁺ ；C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₄ 之計算值 522.2328；滯留時間 7.45 分鐘 ¹⁰
39	實施例 5 及 6 ⁹ ；實 施例 10		9.08 (br s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 1.85 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 1.80 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 9.6, 6.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.54 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)；高解析 MS <i>m/z</i> 590.2177 [M+H] ⁺ ；C ₂₆ H ₃₀ F ₆ N ₅ O ₄ 之計算值 590.2202；滯留時間 7.70 分鐘 ¹⁰

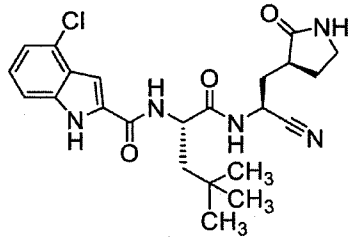
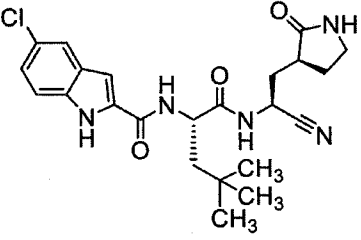
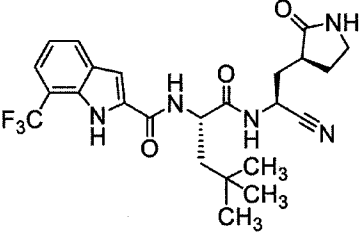
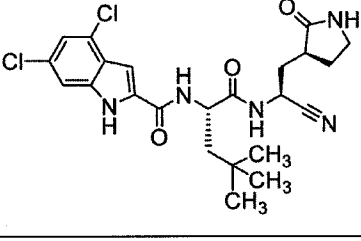
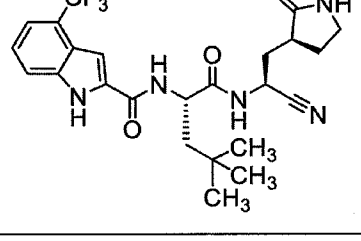
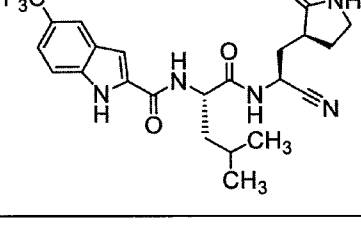
40	實施例 5 及 6 ⁹ ；實 施例 10		12.76 (br s, 1H), 9.19 – 9.10 (m, 1H), 9.06 – 9.00 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (AB 四重峰, $J_{AB} = 8.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 48.9$ Hz, 2H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (dd, ABX 系統之組分, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)；高解析 MS m/z 590.2181 $[M+H]^+$ ； $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$ 之計算值 590.2202；滯留時間 7.79 分鐘 ¹⁰
41	實施例 5 及 6 ^{9,11} ； 實施例 10		12.62 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.59 (dd, ABX 系統之組分, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)；高解析 MS m/z 590.2175 $[M+H]^+$ ； $C_{26}H_{30}F_6N_5O_4$ 之計算值 590.2202；滯留時間 7.84 分鐘 ¹⁰

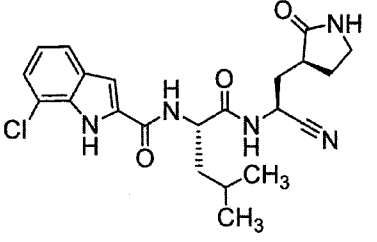
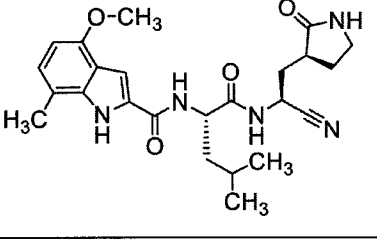
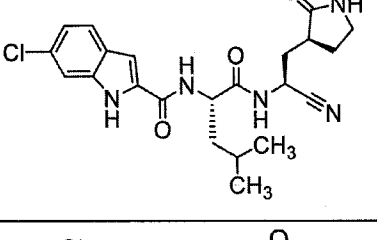
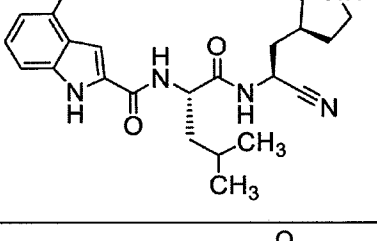
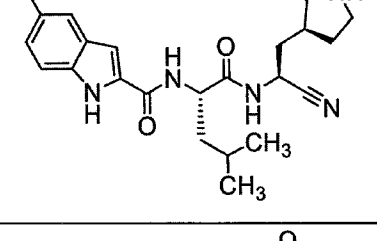
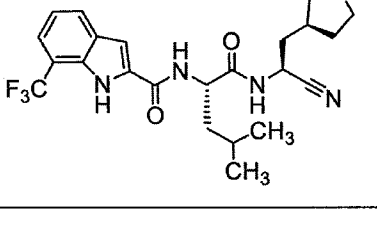
42	實施例 5 及 6 ¹² ; 實施例 36		8.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.81 – 1.64 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.74 (s, 9H); 高解析 MS m/z 510.2679 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$ 之計算值 510.2692 ; 滯留時間 5.83 分鐘 ¹⁰
43	實施例 5 及 6 ¹² ; 實施例 36		8.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (AB 四重峰, $J_{AB} = 7.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 48.8$ Hz, 4H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 0.77 (s, 9H); 高解析 MS m/z 510.2676 $[M+H]^+$; $C_{25}H_{35}F_3N_5O_3$ 之計算值 510.2692 ; 滯留時間 5.92 分鐘 ¹⁰
44	實施例 6 之替代合 成法 ; C26		2.85 分鐘 ⁴ ; 478.6

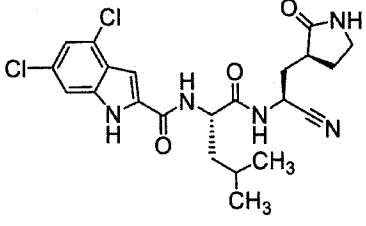
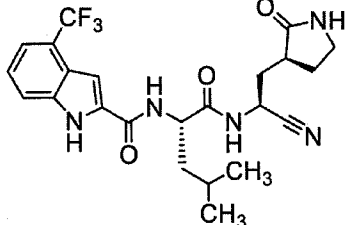
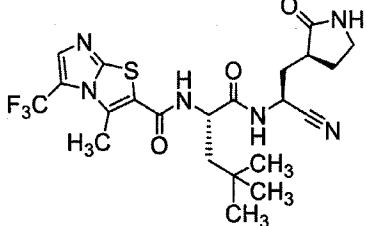
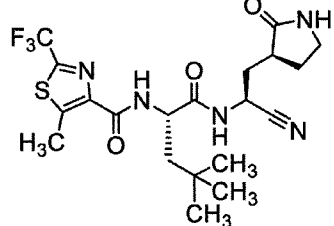
45	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.95 分鐘 ⁴ ；492.6
46	實施例 5 及 6 ¹³ ；4		12.48 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 6H)；高解析 MS <i>m/z</i> 576.2055 [M+H] ⁺ ； C ₂₅ H ₂₈ F ₆ N ₅ O ₄ 之計算值 576.2045；滯留時間 6.70 分鐘 ¹⁴

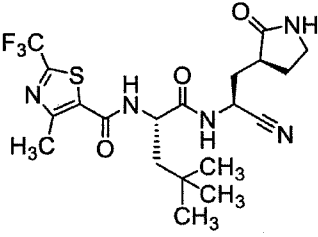
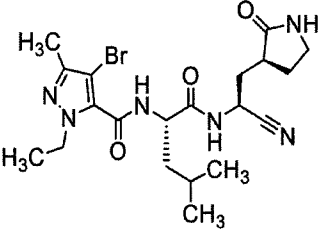
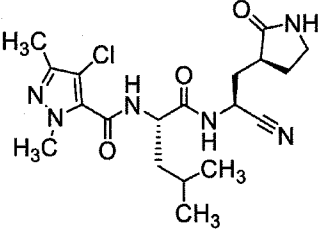
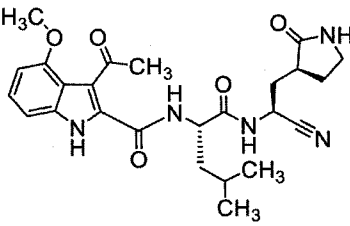
47	實施例 5 及 6 ¹³ ; 4		12.61 (s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.82 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 6H); 高解析 MS <i>m/z</i> 644.1914 [M+H] ⁺ ; C ₂₆ H ₂₇ F ₉ N ₅ O ₄ 之計算值 644.1919; 滯留時間 7.43 分鐘 ¹⁴
48	實施例 5 及 6 ¹³ ; 4		13.21 (s, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.82 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 6H); 高解析 MS <i>m/z</i> 644.1901 [M+H] ⁺ ; C ₂₆ H ₂₇ F ₉ N ₅ O ₄ 之計算值 644.1919; 滯留時間 7.51 分鐘 ¹⁴

49	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.95 分鐘 ⁴ ；494.4
50	實施例 6 之替代合 成法； C18		3.04 分鐘 ⁴ ；508.4
51	實施例 6 之替代合 成法； C18		3.00 分鐘 ⁴ ；492.4
52	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.84 分鐘 ⁴ ；458.4 (觀察到的氯 同位素圖案)
53	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.80 分鐘 ⁴ ；468.5
54	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.89 分鐘 ⁴ ；458.4 (觀察到的氯 同位素圖案)

55	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.90 分鐘 ⁴ ；458.4 (觀察到的氯 同位素圖案)
56	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.89 分鐘 ⁴ ；458.4 (觀察到的氯 同位素圖案)
57	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.95 分鐘 ⁴ ；492.4
58	實施例 6 之替代合 成法； C18		3.16 分鐘 ⁴ ；492.3 (觀察到二氯 同位素圖案)
59	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.99 分鐘 ⁴ ；492.4
60	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.91 分鐘 ⁴ ；478.4

61	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.74 分鐘 ⁴ ；444.4 (觀察到的氯同位素圖案)
62	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.70 分鐘 ⁴ ；454.4
63	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.80 分鐘 ⁴ ；444.4 (觀察到的氯同位素圖案)
64	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.81 分鐘 ⁴ ；444.4 (觀察到的氯同位素圖案)
65	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.80 分鐘 ⁴ ；444.4 (觀察到的氯同位素圖案)
66	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.86 分鐘 ⁴ ；478.4

67	實施例 6 之替代合 成法； C26		3.08 分鐘 ⁴ ；478.3 (觀察到二氯 同位素圖案)
68	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.91 分鐘 ⁴ ；478.4
69	實施例 5 及 6 ¹⁵ ；7		9.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.44 (ddd, $J = 8, 8, 4.4$ Hz, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.81 (ddd, $J = 13.5, 9.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)；高解析 MS m/z 513.1873 [M+H] ⁺ ；C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₃ S 之計算值 513.1896；滯留時間 6.88 分鐘 ¹⁰
70	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.87 分鐘 ⁴ ；474.5

71	實施例 6 之替代合 成法； C18		2.70 分鐘 ⁴ ；474.5
72	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.41 分鐘 ⁴ ；481.5 (觀察到溴同位素圖案)
73	實施例 6 之替代合 成法； C26		2.30 分鐘 ⁴ ；423.5 (觀察到的氯同位素圖案)
74	4 ¹⁶		12.20 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8, 8 Hz, 1H), 7.12 (d, 一半的 AB 四重峰, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.81 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.8 Hz, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)；高解析 MS <i>m/z</i> 482.2391 [M+H] ⁺ ；C ₂₅ H ₃₂ N ₅ O ₅ 之計算值 482.2403； 滯留時間 8.38 分鐘 ¹⁰

1. 在此例子中，C28係使用甲磺酸而不是氯化氫去保護。

2. 差向異構物實施例25及實施例26係經由超臨界流體層析術(管柱：Chiral Technologies Chiralpak IB，21 x 250 mm，5 μ m；移動相：9：1之二氧化碳/甲醇；反壓：120巴，流速：75 mL/分鐘)分離。第一溶析之非鏡像異構物被標示為實施例25及第二溶析之非鏡像異構物被標示為實施例26。

3. 分析性HPLC的條件。管柱：Chiral Technologies Chiralpak IB，4.6 x 100 mm，5 μ m；移動相：85：15之二氧化碳/甲醇；反壓：120巴；流速：1.5 mL/分鐘。

4. 分析性HPLC的條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6 x 50 mm，5 μ m；移動相A：含有0.05%之三氟乙酸的水(v/v)；移動相B：含有0.05%之三氟乙酸的乙腈(v/v)；梯度：5.0%至95%之B線性經4.0分鐘，接著95%之B經1.0分鐘；流速：2 mL/分鐘。

5. 在最後的純化前，實施例30之 ^1H NMR： ^1H NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 4.90 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.25 (ddd, J = 9.9, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 9.6, 9.0, 7.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.2 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)。

6. 與適當的羧酸之醯胺偶合係使用2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物進行。

7. 將實施例 4 (25 μM)與人類細胞色素 P450 3A5 (4 nmol)在含有氯化鎂(3.3 mM)及 NADPH (1.3 mM)之磷酸鉀緩衝液(100 mm, pH 7.4; 40 mL)中培育。培育係在維持在 37°C 的振盪水浴中進行 0.75 小時。培育係以添加等體積的乙腈終止，隨之將混合物在離心機中以 1700 x g 旋轉 5 分鐘且使上清液進行約 1.5 小時的真空離心。將甲酸(0.5 mL)、乙腈(0.5 mL)及水添加至此混合物中至 50 mL 最終體積且將所得混合物在離心機中以 40000 x g 旋轉 30 分鐘。使上清液進行反相 HPLC (管柱：Polaris C18, 4.6 x 250 mm; 5 μm ; 移動相 A：含有 0.1% 之甲酸的水；移動相 B：甲醇；梯度：15% 之 B 經 5 分鐘，接著 15% 至 35% 之 B 經 75 分鐘，接著 35% 至 95% 之 B 經 10 分鐘；流速：0.8 mL/分鐘)。每 20 秒收集流份。在 54.7 分鐘溶析出第一溶析材料，不純的實施例 33 及在 55.3 分鐘溶析出實施例 34。將不純的實施例 33 使用反相 HPLC 再純化(管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18, 2.1 x 100 mm, 2.6 μm ; 移動相 A：含有 0.5% 之乙酸的水；移動相 B：9：1 之乙腈/甲醇；梯度：10% 之 B 經 0.5 分鐘，接著 10% 至 35% 之 B 經 26.5 分鐘，接著 35% 至 60% 之 B 經 3 分鐘；流速 0.5 mL/分鐘)；每 15 秒收集流份。在此系統中，實施例 33 具有 12.7 分鐘之滯留時間；在 13.5 分鐘溶析出另外的實施例 34。

8. 必需物 4-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸可藉由水解市場上可取得的乙酯來製備。

9. 將反應混合物以乙腈及 1% 之水性甲酸稀釋至約 2

mL體積；最終的溶劑組成物使得混合物看似澄清的，具有約20%至30%之乙腈含量。將此混合物的組分經由反相HPLC分離(管柱：Phenomenex Luna C18，10 x 250 mm，10 μm；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：15%之B經5分鐘，接著15%至70%之B經70分鐘，接著70%至95%之B經15分鐘；流速：2 mL/分鐘)；每20秒收集流份。在下文給出之滯留時間溶析出實施例37、38、39、40及41。

實施例	滯留時間 (分鐘)
37	64.9
38	68.4
39	72.1
40	73.5
41	74.2

10. 分析性HPLC的條件。管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18，2.1 x 100 mm，2.6 μm；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：5%之B經0.5分鐘，接著5%至70%之B經10.5分鐘，接著70%至95%之B經2分鐘；流速：0.4 mL/min。

11. 未嚴格地確定實施例41之區域選擇性化學；此實施例之其他可能的結構為*N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-

2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-5,6-雙(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺和 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-6,7-雙(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺。

12. 將反應混合物使用腳註 9 所述之條件純化。在 58.1 分鐘溶析出實施例 42 及在 59.2 分鐘溶析出實施例 43。

13. 將反應混合物以乙腈 (0.3 mL) 與 1% 之水性甲酸 (0.7 mL) 之混合物稀釋。將所得混合物離心且使上清液進行反相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18，10 x 250 mm，10 μm；移動相 A：含有 0.1% 之甲酸的水；移動相 B：乙腈；梯度：2% 至 10% 之 B 經 5.0 分鐘，接著 10% 至 95% 之 B 經 95 分鐘；流速：2 mL/分鐘)；每 20 秒收集流份。在下文給出之滯留時間溶析出實施例 46、47 及 48。亦自此反應的流份 189 至 190 分離出實施例 5。

實施例	流份編號
46	207
47	225-226
48	231-232

14. 分析性 HPLC 的條件。管柱：Phenomenex Kinetex C18，2.1 x 50 mm，1.7 μm；移動相 A：含有 0.1% 之甲酸的水；移動相 B：含有 0.1% 之甲酸的乙腈；梯度：5% 之 B 經

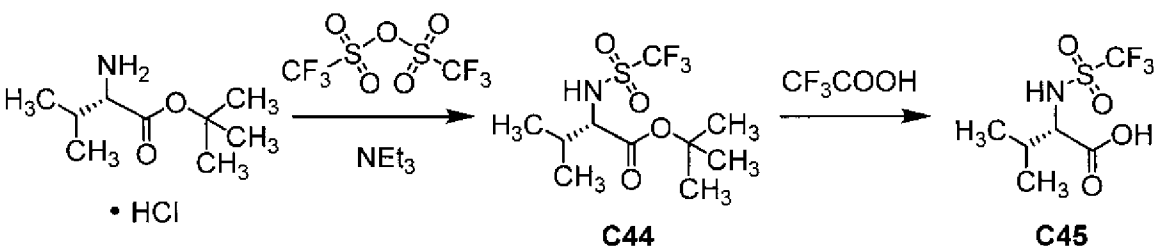
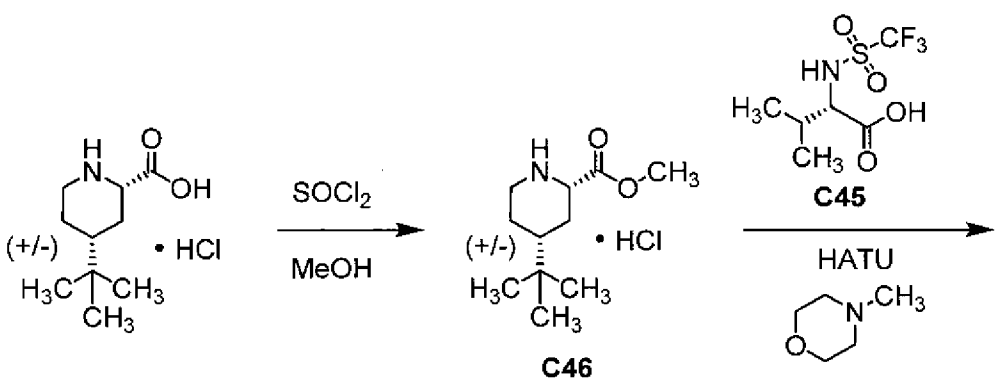
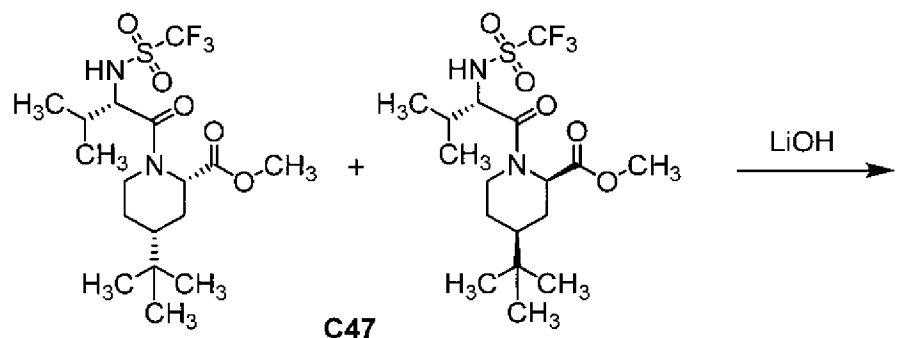
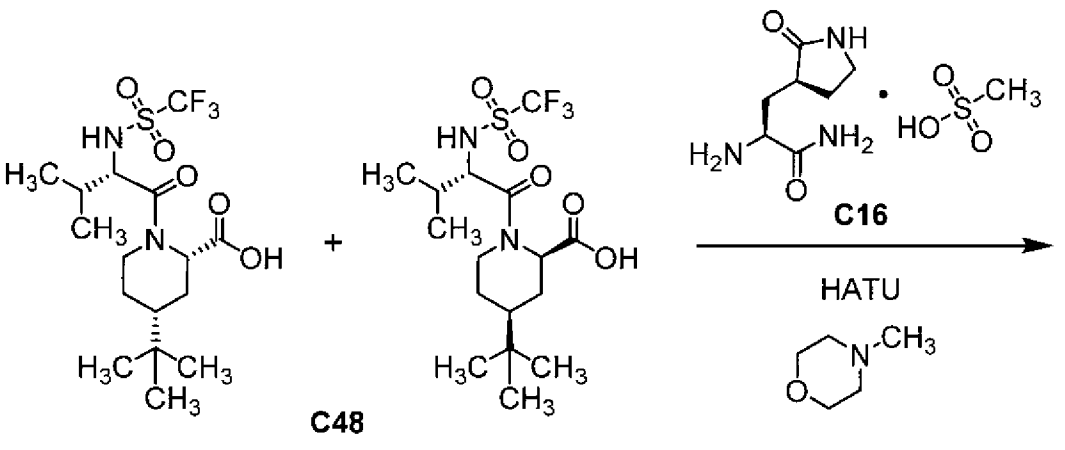
0.5分鐘，接著5%至50%之B經6.0分鐘，接著50%至80%之B經1.5分鐘，接著80%至95%之B經1.0分鐘；流速：0.4 mL/min。

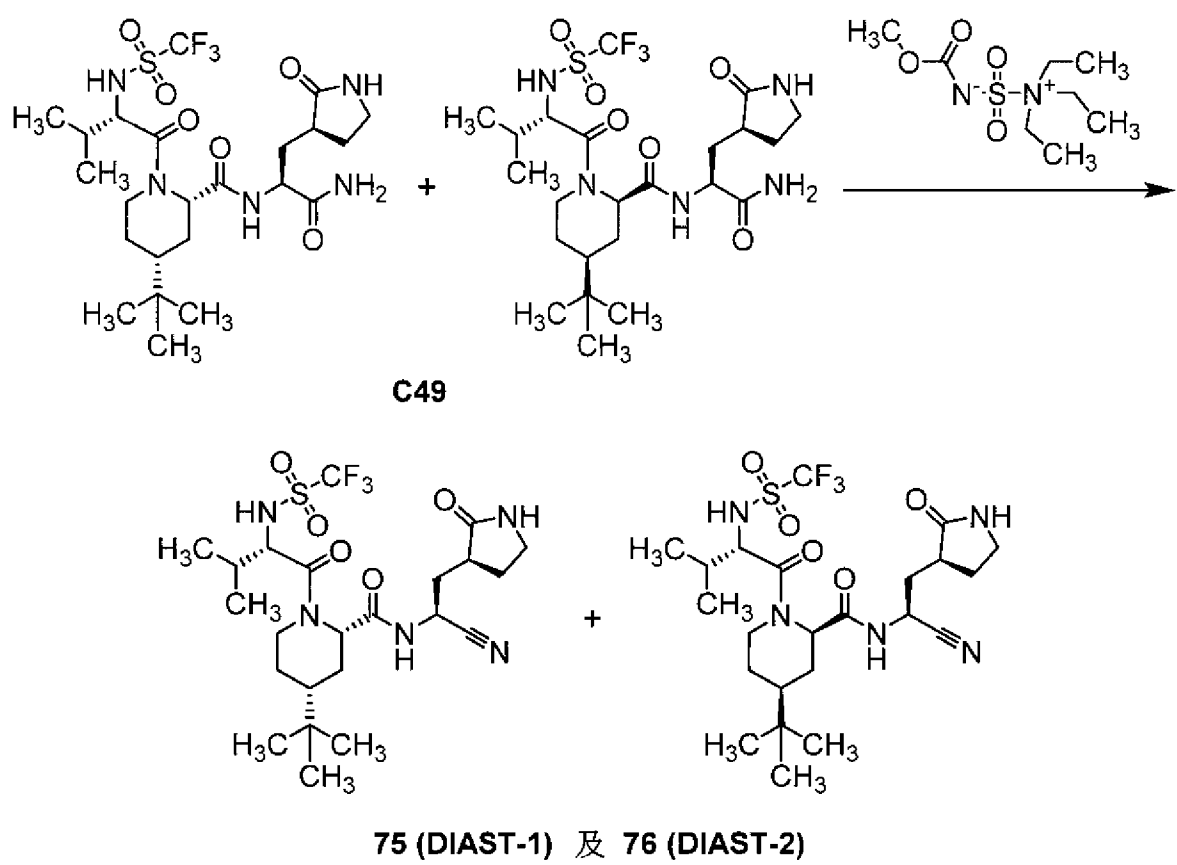
15. 自此反應僅觀察到指定之產物。

16. 製備在二甲亞砜(420 μ L)中的實施例4 (5.56 mg, 12.7 μ mol)及三氟乙酸(4 μ L, 50 μ L)之儲備溶液。將此溶液的六分之一以1,1-二氟乙烷亞磺酸鈉(1.3 mg, 8.5 μ mol)處理，隨後以第三丁基過氧化氫(70%於水中；1.4 μ L, 10 μ mol)處理且在50°C下加熱隔夜。將反應混合物以乙腈及1%之水性甲酸稀釋至約2至3 mL體積；最終的溶劑組成物使得混合物看似澄清的，具有約20%至30%之乙腈含量。將此混合物的組分經由反相HPLC分離(管柱：Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 μ m；移動相A：含有0.1%之甲酸的水；移動相B：乙腈；梯度：15%之B經5分鐘，接著15%至40%之B經70分鐘，接著40%至95%之B經15分鐘；流速：2 mL/分鐘)；每20秒收集流份。在68.6分鐘溶析出實施例74。

實施例75及76

(2*S*,4*R*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺及(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺[75 (DIAST-1)及76 (DIAST-2)]





步驟 1. *N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺酸第三丁酯(C44)之合成

將二氯甲烷(10 mL)中的三氟甲磺酸酐(8.88 mL，52.8 mmol)之溶液添加至二氯甲烷(90 mL)中的*L*-纈胺酸第三丁酯，鹽酸鹽(10.0 g，47.7 mmol)及三乙胺(18.7 mL，134 mmol)之-78℃溶液中。將反應混合物在-78℃下攪拌2小時，隨之將其倒入水中且以添加1 M氫氯酸酸化至約pH 4。將所得混合物以二氯甲烷萃取，且將有機層以碳酸氫鈉水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物與使用*L*-纈胺酸第三丁酯，鹽酸鹽(1.00 g，4.77 mmol；1.00 g，4.77 mmol)進行的兩個

類似反應之產物合併且經由矽膠上的層析術純化(梯度：在石油醚中的0%至20%之乙酸乙酯)，以供給成為白色固體的C44。合併的產量：14.0 g，45.9 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 9.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

步驟2. *N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺酸(C45)之合成

將三氟乙酸(85 mL)添加至二氯甲烷(85 mL)中的C44 (14.0 g，45.9 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，隨之將其在真空中濃縮；將殘留物以石油醚清洗以提供成為白色固體的C45。產量：10.9 g，43.7 mmol，95%。MS *m/z* 248.0 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 9.86 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟3. 順式-4-第三丁基哌啶-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽(C46)之合成

將亞硫醯氯(6.44 g，54.1 mmol)添加至甲醇(40 mL)中的順式-4-第三丁基哌啶-2-羧酸，鹽酸鹽(參見R. T. Shuman等人之*J. Org. Chem.* 1990, 55, 738-741；4.00 g，18.0 mmol)之0°C溶液中。在反應混合物於25°C下攪拌16小時後，將其在真空中濃縮以供給成為灰白色固體的C46

(4.50 g)。將一部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 200.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.4 - 3.21 (m, 1H, 假定值；經水峰大部分地遮蔽), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.07 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.75 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 3H), 0.84 (s, 9H)。

步驟4. (2*S*,4*R*)-4-第三丁基-1- $\{N-[(\text{三氟甲基})\text{磺醯基}]-L\text{-纈胺醯基}\}$ 哌啶-2-羧酸甲酯及(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-1- $\{N-[(\text{三氟甲基})\text{磺醯基}]-L\text{-纈胺醯基}\}$ 哌啶-2-羧酸甲酯(C47)之合成

將4-甲基嗎啉(365 mg, 3.61 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中的C45(300 mg, 1.20 mmol)與C46(來自先前步驟；341 mg, ≤ 1.36 mmol)之25°C混合物中。將所得混合物冷卻至0°C且以O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU；549 mg, 1.44 mmol)處理。在反應混合物以氮氣噴洗1分鐘後，將其在25°C下攪拌12小時。在此時以LCMS分析表明C47的存在：LCMS m/z 431.1 $[M+H]^+$ 。將反應混合物分溶在乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間且將水層以乙酸乙酯(20 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(4 x 20 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：在石油醚中的0%至20%之乙酸乙酯)提供成為黃色膠的C47。 ^1H NMR分析確認此包含非鏡像異構物之混合物。產量：320

mg, 0.743 mmol, 62%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.12 - 5.94 (m, 1H), [4.51 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz)及4.32 - 4.18 (m), 總共2H], [3.73 (s)及3.71 (s), 總共3H], [3.63 - 3.49 (m)及3.48 - 3.39 (m), 總共2H], 2.18 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.63 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 3H), [0.94 (d, J = 6.8 Hz)及0.91 (d, J = 6.8 Hz), 總共3H], 0.87 (s, 9H)。

步驟5. (2*S*,4*R*)-4-第三丁基-1- $\{N$ -[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-羧酸及(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-1- $\{N$ -[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-羧酸(C48)之合成

將甲醇(2 mL)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中的C47 (314 mg, 0.729 mmol)之溶液以水(1.4 mL)中的氫氧化鋰單水合物(91.8 mg, 2.19 mmol)之溶液處理, 且將反應混合物在25°C下攪拌3小時。在真空中移除溶劑後, 將殘留物以水(10 mL)稀釋且以添加1 M氫氯酸酸化至約pH 1。將所得混合物以乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(15 mL)清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 以供給成為黃色玻璃狀的C48。¹H NMR分析確認此包含非鏡像異構物之混合物。產量: 304 mg, 定量。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [9.82 (d, J = 8.7 Hz)及9.69 (br d, J = 8.8 Hz), 總共1H], [4.28 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz), 4.24 - 4.14 (m)及4.05 - 3.96 (m), 總共2H], [3.80 - 3.69 (m)及3.6 - 3.2 (m, 假定值; 經水峰顯著地遮蔽), 總

共 2H], 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.41 - 1.17 (m, 3H), [0.96 (d, $J = 6.8$ Hz)及 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz), 總共 3H], [0.89 (d, $J = 6.9$ Hz)及 0.86 - 0.80 (m), 總共 12H]。

步驟 6. (2*S*,4*R*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-4-第三丁基-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺及 (2*R*,4*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-4-第三丁基-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺 (C49)之合成

將 4-甲基嗎啉 (100 mg, 0.989 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中的 C16 (120 mg, 0.449 mmol) 與 C48 (144 mg, 0.346 mmol) 之 25°C 混合物中, 隨之將混合物冷卻至 0°C 且以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 151 mg, 0.397 mmol) 處理。將反應混合物以氮氣噴洗 1 分鐘且接著在 25°C 下攪拌 12 小時。LCMS 分析表明 C49 的存在: LCMS m/z 570.3 $[M+H]^+$ 。接著將反應混合物分溶在乙酸乙酯 (20 mL) 與水 (20 mL) 之間, 將水層以固體氯化鈉濕磨且以乙酸乙酯 (5 x 20 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中濃縮且進行矽膠層析術 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 15% 之甲醇), 以提供成為白色固體的 C49。以 ^1H NMR 分析, 此材料含有非鏡像異構物之混合物。產量: 190 mg, 0.334 mmol, 96%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 特徵峰, 積分為近似值: δ

[9.88 (d, $J = 8.6$ Hz)及9.82 - 9.68 (m)，總共1H], [8.12 (d, $J = 8.8$ Hz)及8.09 - 7.98 (m)，總共1H], [7.63 (s)及7.57 (s)，總共1H], [7.30 (br s)及7.18 (br s)，總共1H], [7.06 (br s)及7.03 (br s)，總共1H], [4.36 (dd, $J = 12.0, 6.1$ Hz)及4.32 - 4.08 (m)，總共2H], 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.81 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.30 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 6H), 0.86 - 0.76 (m, 9H)。

步驟7. (2*S*,4*R*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺及(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺 [75 (DIAST-1) 及 76 (DIAST-2)]之合成

將二氯甲烷(10 mL)中的C49 (190.0 mg, 0.334 mmol)與*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；238 mg, 1.00 mmol)之混合物在25°C下攪拌2天，隨之將反應混合物以水(20 mL)稀釋且以二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(10 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠上的層析術(梯度：在二氯甲烷中的0%至8%之甲醇)提供白色固體，以LCMS分析，其含有約3：1之產物混合物：LCMS m/z 552.2 $[M+H]^+$ 和LCMS m/z 552.2 $[M+H]^+$ 。將該等非鏡像異構物經由超臨界流體層析術分離[管柱：Chiral

Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 10 μ m; 移動相: 3:1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇); 流速: 70 mL/分鐘]。經分離為白色固體的第一溶析之非鏡像異構物被標示為75及亦為白色固體的第二溶析之非鏡像異構物被標示為76 [(2*S*,4*R*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺及(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺]。

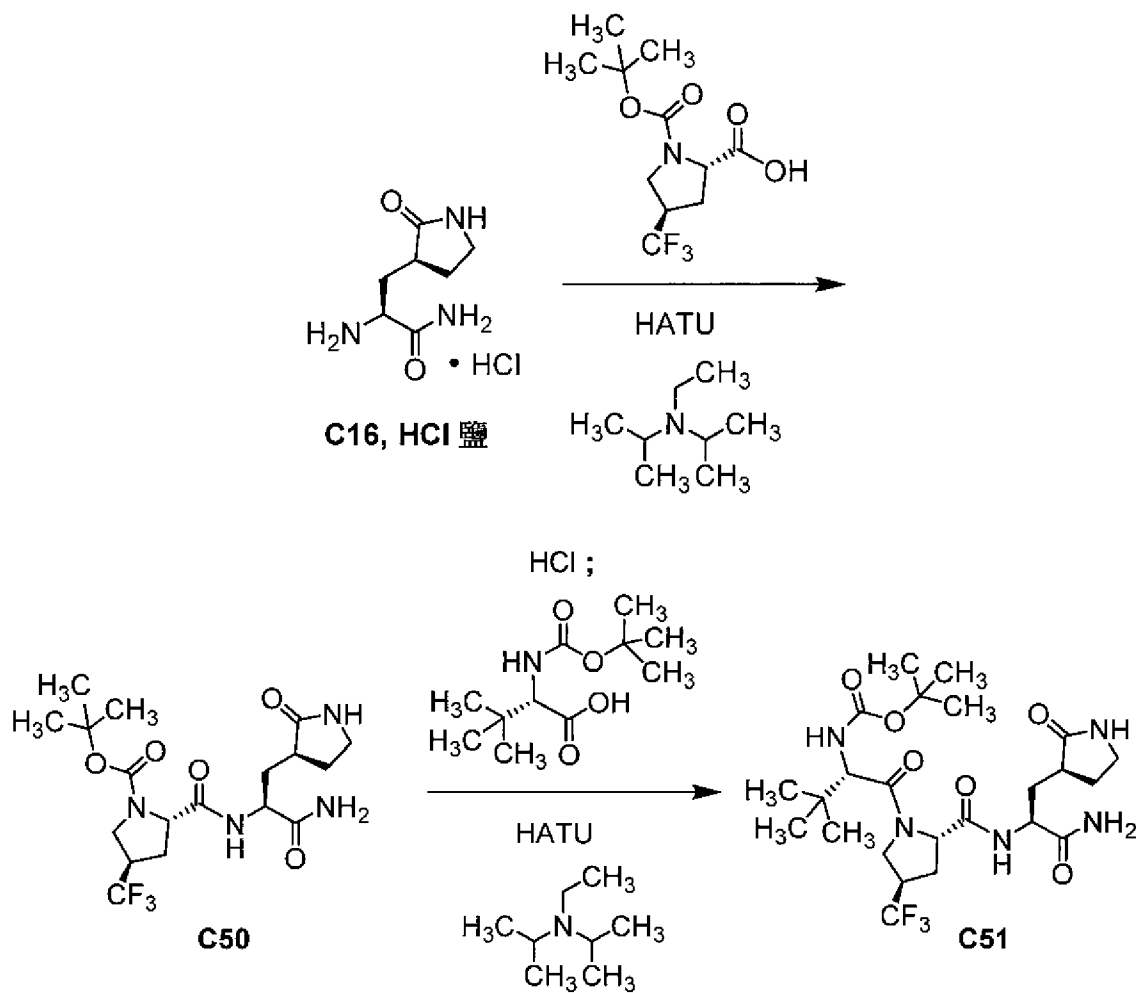
75 -產量: 26.2 mg, 47.5 μ mol, 14%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 6H), 0.84 (s, 9H)。滯留時間: 1.30分鐘(分析條件。管柱: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4.6 x 50 mm, 3 μ m; 移動相A: 二氧化碳; 移動相B: 含有0.05%之二乙胺的乙醇; 梯度: 5%至40%之B經2分鐘, 接著40%之B經1.2分鐘; 流速: 4 mL/分鐘; 反壓: 1500 psi)。

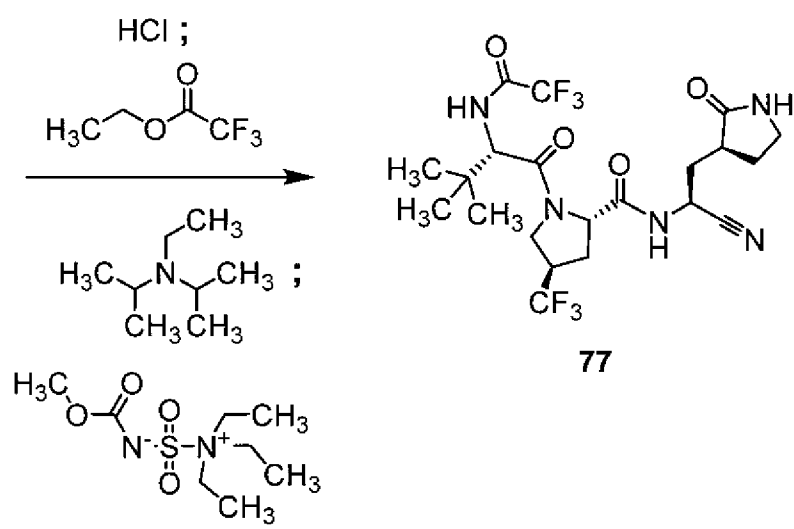
76 -產量: 8.8 mg, 16 μ mol, 5%。LCMS *m/z* 552.3 [M+H]⁺。以¹H NMR分析, 76的此樣品含有雜質。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), 特徵峰, 積分為近似值: δ 9.76

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 6H), 0.82 (s, 9H)。滯留時間：1.61分鐘(分析條件與那些用於75的條件相同)。

實施例 77

3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺 (77)





步驟 1. (4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺鹽胺(C50)之合成

將 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.791 mL, 4.54 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (7.8 mL) 中的 (4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸 (429 mg, 1.51 mmol) 與 C16, HCl 鹽 (346 mg, 1.67 mmol) 之 -30°C 混合物中, 隨後添加 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 633 mg, 1.66 mmol)。容許反應混合物經 1 小時溫熱至 0°C, 隨之將其以碳酸氫鈉水溶液 (30 mL) 稀釋且以 2-丁醇與二氯甲烷之混合物 (9:1, 3 x 7 mL) 萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 100% 之甲醇), 以供給成為灰白色泡沫狀的 C50。以 ¹H NMR 分析, 此材料係以旋轉異構物之混合物存在且含有源自所使用之試劑的雜值; 以一部分的此樣品前進至以下步驟中。產量: 613 mg, 1.40 mmol, 93%。LCMS *m/z* 459.3 [M+Na⁺]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6)，產物的特徵峰僅： δ 8.33 - 8.18 (m, 1H), [7.65 (br s) 及 7.59 (br s)，總共 1H], [7.39 (br s) 及 7.27 br (s)，總共 1H], 7.05 (br s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.45 (m, 2H), [1.39 (s) 及 1.32 (s)，總共 9H]。

步驟 2. *N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-L-丙胺鹽基(C51)之合成

將 C50 (242 mg, 0.554 mmol) 與 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 2 mL, 8 mmol) 之混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，隨之將反應混合物在真空中濃縮以移除溶劑及殘留氯化氫。將所得去保護之材料與 *N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺酸 (128 mg, 0.553 mmol) 及 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 232 mg, 0.610 mmol) 組合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中且接著冷卻至 -30°C。添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.290 mL, 1.66 mmol) 且將反應混合物經 1 小時溫熱至 0°C。在添加碳酸氫鈉水溶液後，將所得混合物以乙酸乙酯萃取三次；將合併的有機層在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化 (梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 30% 之甲醇)，以供給成為固體的 C51。產量：230 mg, 0.418 mmol, 75%。LCMS m/z 550.3 [M+H]⁺。

步驟 3. 3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-L-纈胺鹽基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-

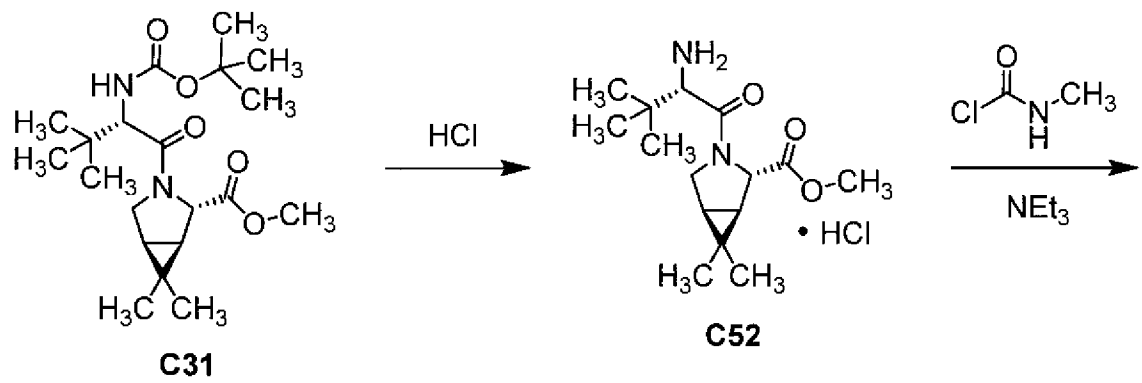
1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-
L-脯胺醯胺(77)之合成

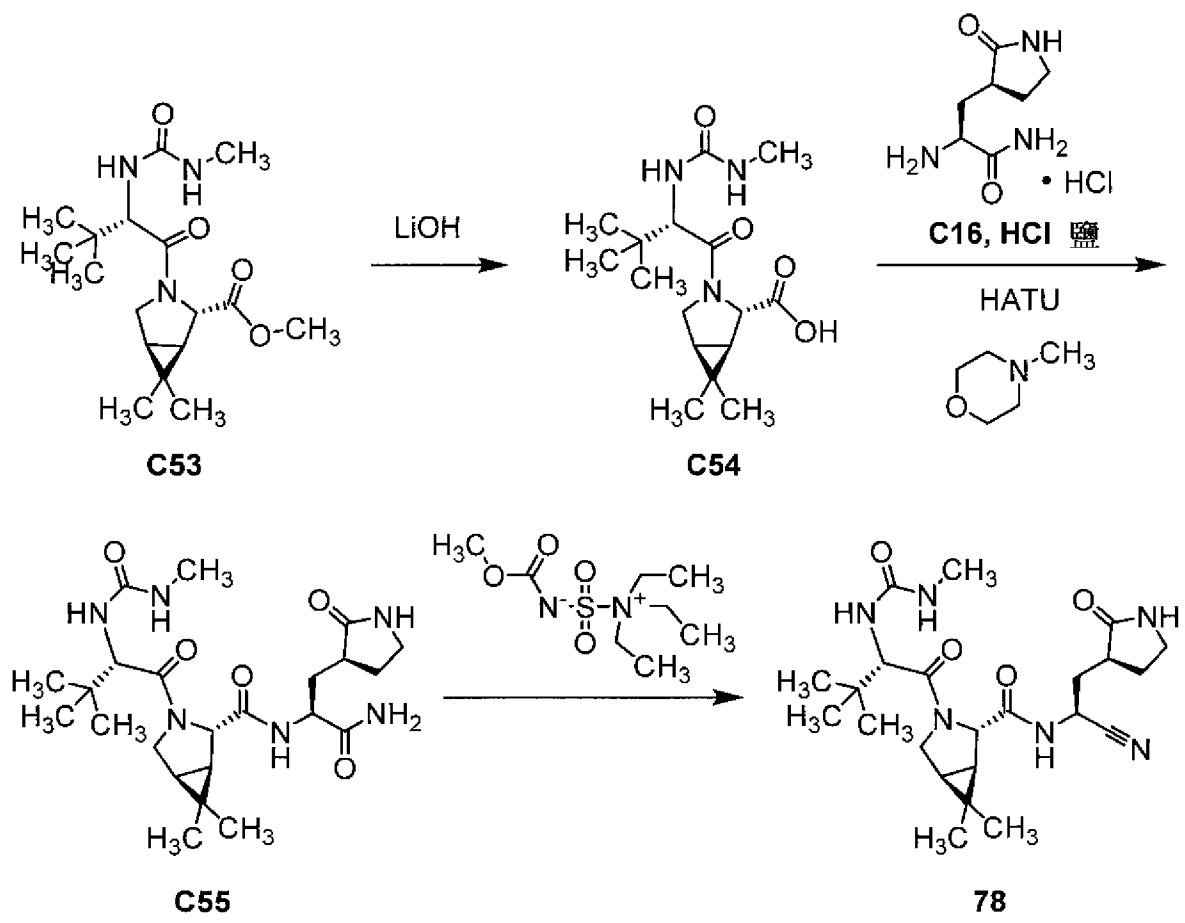
將 C51 (230 mg, 0.418 mmol) 與 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 2 mL, 8 mmol) 之混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，隨之將反應混合物在真空中濃縮以移除溶劑及殘留氯化氫。將所得去保護之材料與三氟乙酸乙酯 (595 mg, 4.19 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.219 mL, 1.26 mmol) 組合在甲醇 (1.0 mL) 中。在反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後，再添加三氟乙酸乙酯 (60 mg, 0.422 mmol) 且持續攪拌 30 分鐘。接著添加碳酸氫鈉水溶液且將所得混合物以乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮且溶解在二氯甲烷 (3 mL) 中。將 *N*-(三乙基銨磺醯基) 胺甲酸甲酯，內鹽 (伯吉斯試劑; 299 mg, 1.25 mmol) 添加至其中且將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，隨之將其以額外的 *N*-(三乙基銨磺醯基) 胺甲酸甲酯，內鹽 (伯吉斯試劑; 100 mg, 0.420 mmol) 處理且容許再攪拌 30 分鐘。接著添加稀釋的碳酸鈉水溶液且將混合物以乙酸乙酯萃取兩次；將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由超臨界流體層析術純化 (管柱: Princeton Dinitrophenyl, 10 x 250 mm, 5 μ m; 移動相: 9:1 之二氧化碳/甲醇; 反壓: 120 巴; 流速: 80 mL/分鐘)，以供給材料，接著將其在 50°C 下於庚烷 (2.0 mL) 中經 2 小時漿液化，冷卻至室溫且經由過濾收集，以提供成為固體的 3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-L-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-

2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺 (77)。產量：64 mg，0.121 mmol，29%。LCMS m/z 528.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.96 (ddd, J = 11.0, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, ABX系統之組分， J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, ABX系統之組分， J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.5 - 2.38 (m, 1H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。

實施例 78

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (78)





步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-(3-甲基-L-纈胺鹽基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽(C52)之合成

將乙酸乙酯中的氯化氫溶液(4 M；20 mL，80 mmol)以逐滴方式添加至二氯甲烷(20 mL)中的C31 (1.00 g，2.61 mmol)之0℃溶液中。在反應混合物於25℃下攪拌隔夜後，將其在真空中濃縮以供給成為白色膠的C52。產量：700 mg，2.20 mmol，84%。LCMS *m/z* 283.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 8.22 (br s, 3H), 4.25 (s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (d，一半的AB四重峰，*J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.59 (dd, ABX系統之組分，*J* = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.49 (d，一半的AB四重峰，*J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03

(s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C53)之合成

將三乙胺(0.769 mL, 5.52 mmol)及甲基胺甲醯氯(188 mg, 2.01 mmol)緩慢地添加至二氯甲烷(6 mL)中的 C52 (320 mg, 1.00 mmol)之 0℃ 溶液中。容許反應混合物溫熱至 20℃ 且攪拌 18 小時，隨之將其以碳酸鈉飽和水溶液(5 mL)以逐滴的方式處理且以二氯甲烷(2 x 5 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 20 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇)提供成為淺黃色膠的 C53。產量：190 mg, 0.560 mmol, 56%。LCMS m/z 339.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.89 (br q, J = 5 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.91 (d, 一半的 AB 四重峰, J = 10.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, ABX 系統之組分, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.40 (d, 一半的 AB 四重峰, J = 7.4 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.83 (s, 3H)。

步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C54)之合

成

將氫氧化鋰單水合物 (82.0 mg, 1.95 mmol) 添加至四氫呋喃 (2 mL)、水 (4 mL) 與甲醇 (1 mL) 之混合物中的 C53 (190 mg, 0.560 mmol) 之 0°C 溶液中。在反應混合物於 20°C 下攪拌 2 小時後，將其以乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋；接著將水層冷卻至 0°C 至 5°C 且以添加 1 M 氫氯酸酸化至 pH 2 至 3。將水性混合物以乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 萃取且將該等合併的乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為白色固體的 C54。產量：120 mg, 0.369 mmol, 66%。LCMS m/z 348.3 $[M+Na^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)，特徵峰： δ 6.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.87 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, ABX 系統之組分, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.49 (dd, ABX 系統之組分, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.38 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.82 (s, 3H)。

步驟 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (C55) 之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 154 mg, 0.405 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (0.144 mL, 1.31 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3.0 mL) 中的 C54

(120 mg, 0.369 mmol)及 C16, HCl鹽 (75%, 107 mg, 0.387 mmol)之 0°C 至 5°C 溶液中。在容許反應混合物經 1.5 小時自 0°C 溫熱至 20°C 後, 容許其在 20°C 下攪拌 18 小時, 隨之將其以水稀釋且以固體硫酸鈉處理至飽和。將所得混合物以 2-丙醇與氯仿之混合物 (1:4, 3 x 20 mL) 萃取且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 20% 之甲醇) 提供成為無色玻璃狀的 C55 (240 mg)。將一部分的此材料用於以下步驟中。LCMS m/z 479.2 $[M+H]^+$ 。以 ^1H NMR 分析, 此材料受到源自 HATU 試劑之副產物的污染。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 產物的特徵峰僅: δ 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.86 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.34 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (s, 3H)。

步驟 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (78) 之合成

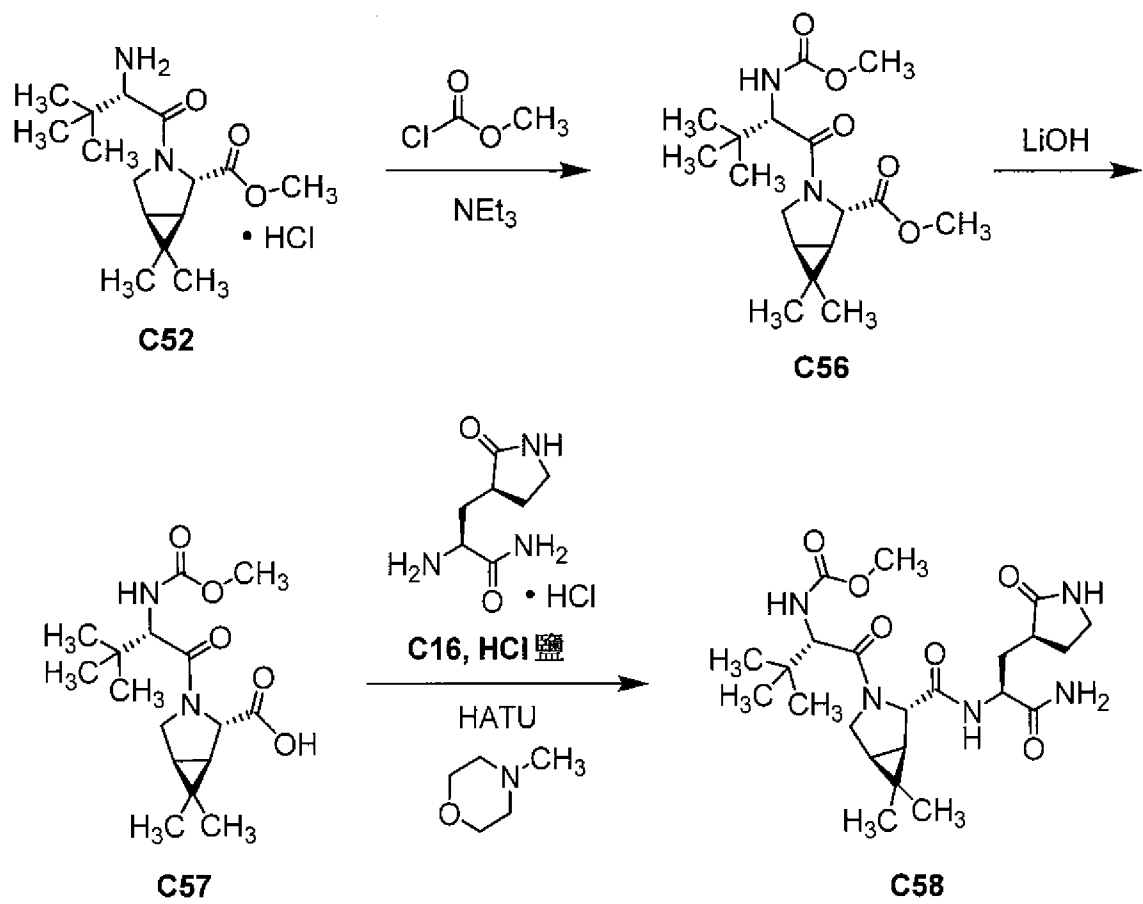
將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯, 內鹽 (伯吉斯試劑; 303 mg, 1.26 mmol) 添加至乙腈 (12 mL) 中的 C55 (來自先前步驟; 190 mg, ≤ 0.292 mmol) 之溶液中。將反應混合

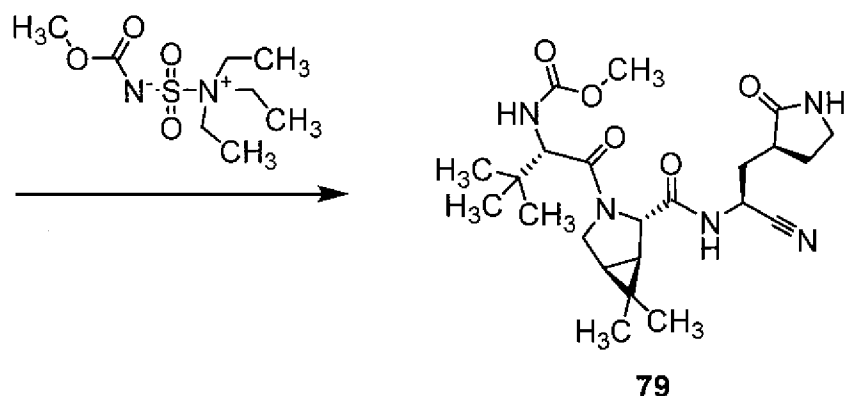
物在 20℃ 下攪拌 22 小時，隨之將其與使用 C55（來自先前步驟；50 mg， $\leq 77 \mu\text{mol}$ ）進行的類似反應合併。將所得溶液在真空中濃縮，以水（10 mL）稀釋且以乙酸乙酯（3 x 10 mL）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮；經由反相 HPLC 純化（管柱：Boston Prime C18，30 x 150 mm，5 μm ；移動相 A：在水中的 0.225% 之甲酸；移動相 B：乙腈；梯度：23% 至 46% 之 B；流速：25 mL/分鐘），以供給成為白色固體的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (78)。合併的產量：經 2 個步驟為 25 mg，54 μmol ，15%。LCMS m/z 461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 8.96 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.85 (q, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.95 (ddd, $J = 10.8, 8.4, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.27 (d，一半的 AB 四重峰， $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H)。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿- d)，特徵峰： δ 8.12 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.04 (br d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (d，一半的 AB 四重峰， $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (br dd, ABX 系統之組分， $J = 10.6, 4.9 \text{ Hz}$, 1H),

3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (s, 3H)。

實施例 79

{(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲鹽基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯 (79)





步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-*L*-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C56)之合成

將三乙胺(0.647 mL, 4.64 mmol)及氯甲酸甲酯(335 mg, 3.55 mmol)緩慢地添加至二氯甲烷(6 mL)中的 C52 (370 mg, 1.16 mmol)之 0°C 溶液中。在反應混合物於 20°C 下攪拌 16 小時後，將其以碳酸鈉飽和水溶液(5 mL)以逐滴方式稀釋且以二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 20 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮；以矽膠上的層析術(梯度：在石油醚中的 0% 至 100% 之乙酸乙酯)提供成為白色膠的 C56。產量：115 mg, 0.338 mmol, 29%。LCMS m/z 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.29 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (br s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.91 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[*N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-*L*-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C57)之合成

將氫氧化鋰單水合物(28.4 mg, 0.677 mmol)添加至甲醇(2.0 mL)、四氫呋喃(2.0 mL)與水(2 mL)之混合物中的C56 (115 mg, 0.338 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫(22℃至25℃)下攪拌16小時，接著在真空中濃縮。將水性殘留物分溶在水(5 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間，隨之將有機層棄置且將水層以添加濃縮氫氯酸調整至pH 1至2。將所得混合物以乙酸乙酯萃取三次；將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供成為無色膠的C57。產量：100 mg, 0.306 mmol, 91%。LCMS m/z 327.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.42 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.68 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.50 (dd, ABX系統之組分, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.91 (s, 3H)。

步驟 3. {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲鹽基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯(C58)之合成

將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU; 140 mg, 0.368 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲

醯胺 (3 mL) 中的 C57 (100 mg, 0.306 mmol) 及 C16, HCl 鹽 (75%, 84.8 mg, 0.306 mmol) 之 0°C 溶液中, 隨後逐滴添加 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中的 4-甲基嗎啉 (93 mg, 0.919 mmol) 之溶液。接著將反應混合物溫熱至室溫 (25°C) 且攪拌 16 小時, 隨之添加水 (10 mL)。在添加固體硫酸鈉至飽和後, 將所得混合物以氯仿與 2-丙醇之混合物 (4:1, 3 x 10 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中濃縮且使用矽膠層析術純化 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 30% 之甲醇), 以供給成為白色固體的 C58。產量: 93 mg, 0.19 mmol, 62%。LCMS m/z 480.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (dd, ABX 系統之組分, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.55 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 1.81 (m, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.88 (s, 3H)。

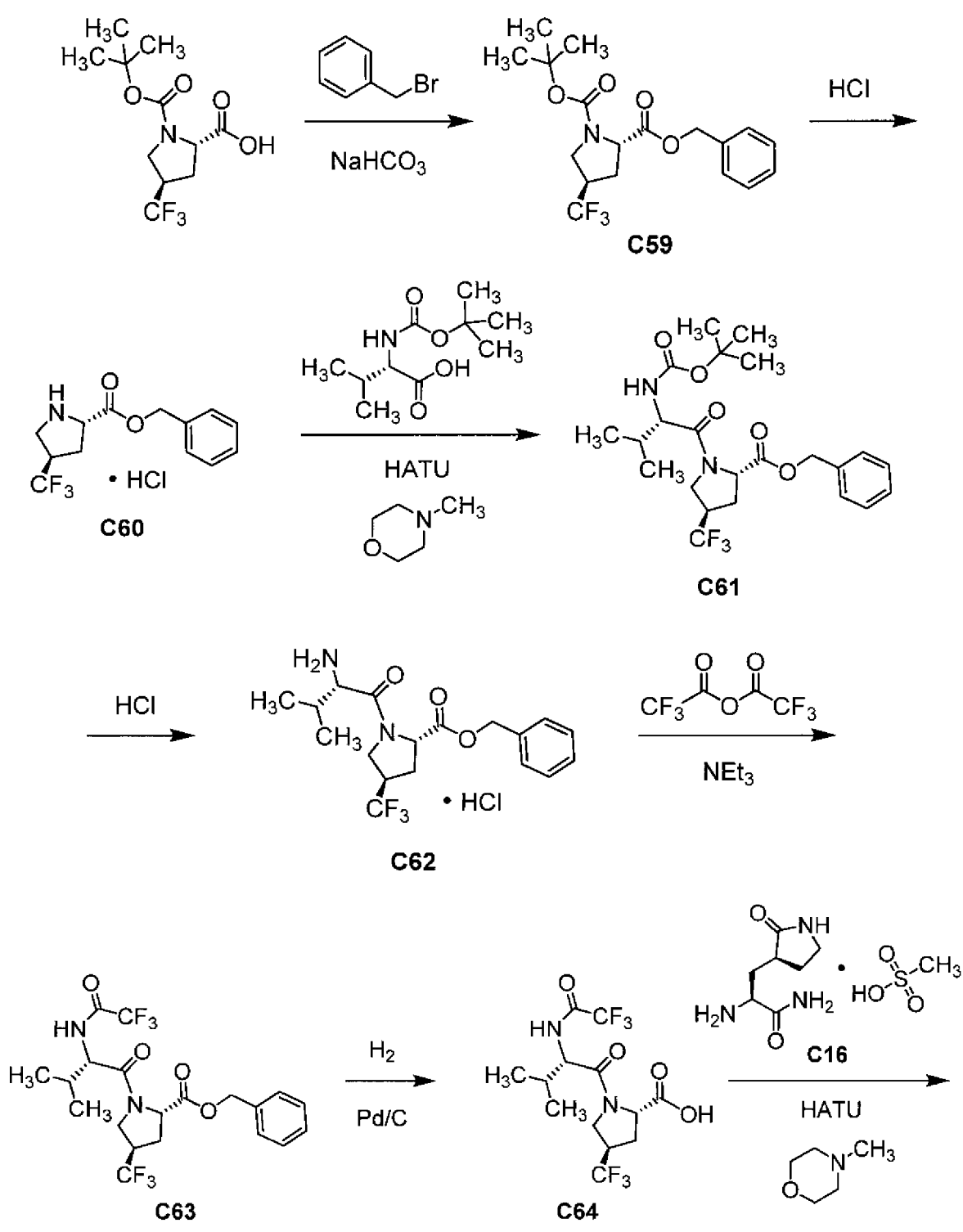
步驟 4. {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯 (79) 之合成

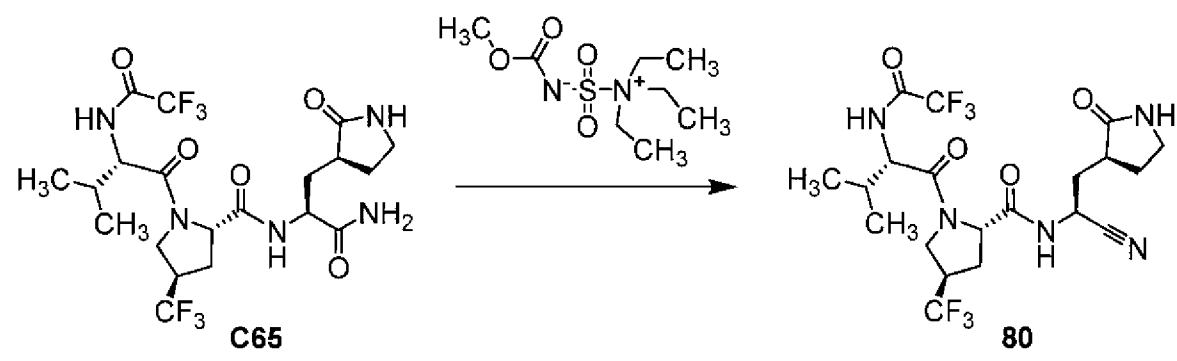
將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯, 內鹽 (伯吉斯試

劑；139 mg，0.583 mmol)添加至二氯甲烷(5 mL)中的C58 (93 mg，0.19 mmol)之懸浮液中，且將反應混合物在25℃下攪拌2小時。接著將其以水(10 mL)稀釋且以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取；將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 10 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：在石油醚中的0%至100%之乙酸乙酯，隨後在二氯甲烷中的0%至20%之甲醇梯度)供給成為白色固體的{(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯(79)。產量：7.0 mg，15 μmol，8%。LCMS m/z 462.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.13 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.34 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.88 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 - 3.29 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.6 - 1.49 (m, 2H，假定值；經水峰部分地遮蔽), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.90 (s, 3H)。

實施例 80

N-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺(80)





步驟 1. (2*S*,4*R*)-4-(三氟甲基)吡咯啉-1,2-二羧酸 2-苯甲酯 1-第三丁酯 (C59)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中的 (4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸 (400 mg, 1.41 mmol)、苯甲基溴 (0.335 mL, 2.82 mmol) 與碳酸氫鈉 (593 mg, 7.06 mmol) 之混合物在 25℃ 下攪拌 15 小時。在反應混合物以水 (30 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取後，將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液及 5% 之氯化鋰水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術 (梯度：在石油醚中的 0% 至 30% 之乙酸乙酯) 提供成為無色油的 C59。以 ¹H NMR 分析，此材料係以旋轉異構物之混合物存在。產量：355 mg, 0.951 mmol, 67%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.29 - 5.07 (m, 2H), [4.54 (br d, *J* = 8.6 Hz) 及 4.40 (br dd, *J* = 8.5, 2 Hz), 總共 1H], 3.87 - 3.70 (m, 1H), [3.58 (dd, *J* = 11.2, 7.4 Hz) 及 3.49 (dd, *J* = 11.0, 7.9 Hz), 總共 1H], 3.13 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), [1.46 (s) 及 1.33 (s), 總共 9H]。

步驟 2. (4*R*)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸苯甲酯，鹽酸鹽(C60)之合成

將乙酸乙酯中的氯化氫溶液(4 M; 6 mL, 24 mmol)添加至乙酸乙酯(3 mL)中的C59 (200 mg, 0.536 mmol)之0°C溶液中。在反應混合物於室溫(28°C)下攪拌3小時後，將其在真空中濃縮以供給成為白色固體的C60；將此材料直接取用於以下步驟中。LCMS m/z 274.0 [M+H]⁺。

步驟 3. *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-纈胺鹽基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸苯甲酯(C61)之合成

將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU; 277 mg, 0.728 mmol)及4-甲基嗎啉(184 mg, 1.82 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中的C60(來自先前步驟; ≤0.536 mmol)與*N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-纈胺酸(158 mg, 0.727 mmol)之0°C混合物中。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，隨之將其倒入冰水(15 mL)中且以乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併的有機層依序以1 M氫氯酸、碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：在石油醚中的0%至40%之乙酸乙酯)，以提供成為無色膠的C61。產量：經2個步驟為230 mg, 0.487 mmol, 91%。LCMS m/z 495.0 [M+Na⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)，特徵峰：δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.17 (AB四重峰, J_{AB} =

12.3 Hz, $\Delta\nu_{AB} = 12.6$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.36 (ddd, ABXY系統之組分, $J = 13.5, 9, 9$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, ABXY系統之組分, $J = 13.4, 7.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

步驟 4. L-纈胺鹽基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-L-脯胺酸苯甲酯，鹽酸鹽(C62)之合成

將乙酸乙酯中的氯化氫溶液(4 M; 4 mL, 16 mmol)添加至乙酸乙酯(2 mL)中的C61 (230 mg, 0.487 mmol)之0°C溶液中。將反應混合物在室溫(28°C)下攪拌1小時，隨之以LCMS分析表明轉化成C62：LCMS m/z 373.1 $[M+H]^+$ 。將反應混合物在真空中濃縮以提供成為白色固體的C62，將其直接取用於以下步驟中。

步驟 5. *N*-(三氟乙鹽基)-L-纈胺鹽基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-L-脯胺酸苯甲酯(C63)之合成

將二氯甲烷(0.5 mL)中的三氟乙酸酐(154 mg, 0.733 mmol)之溶液添加至二氯甲烷(3 mL)中的C62 (來自先前步驟; ≤ 0.487 mmol)之0°C懸浮液中。在3分鐘後，以逐滴方式添加在二氯甲烷(0.5 mL)中的三乙胺(148 mg, 1.46 mmol)之溶液且在25°C下持續攪拌3小時。在以二氯甲烷(5 mL)稀釋後，將反應混合物以碳酸鈉飽和水溶液(10 mL)及氯化鈉飽和水溶液(15 mL)清洗，乾燥，過濾且在真空中

濃縮；以矽膠層析術(梯度：在石油醚中的0%至30%之乙酸乙酯)供給成為無色油的C63。產量：經2個步驟為129 mg，0.275 mmol，56%。LCMS m/z 491.2 $[M+Na^+]$ 。

步驟6. *N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸(C64)之合成

將鈀/碳(10%，29.3 mg，27.5 μ mol)添加至甲醇(3 mL)中的C63 (129 mg，0.275 mmol)之28°C溶液中，隨之將混合物在15 psi下經16小時氫化。以過濾提供濾餅，將其以甲醇(10 mL)清洗；將合併的過濾物在真空中濃縮，以供給成為淺黃色固體的C64。產量：80 mg，0.21 mmol，76%。LCMS m/z 401.0 $[M+Na^+]$ 。

步驟7. *N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-*L*-丙胺醯胺(C65)之合成

將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU；88.5 mg，0.233 mmol)及4-甲基嗎啉(64.2 mg，0.635 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中的C64 (80 mg，0.21 mmol)及C16 (76.8 mg，0.287 mmol)之0°C溶液中。在反應混合物於0°C下攪拌2小時後，將其以水(10 mL)及檸檬酸水溶液(1 M；10 mL，10 mmol)處理，接著以乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層依序以碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)及氯化鈉飽和水溶液(15 mL)清洗，

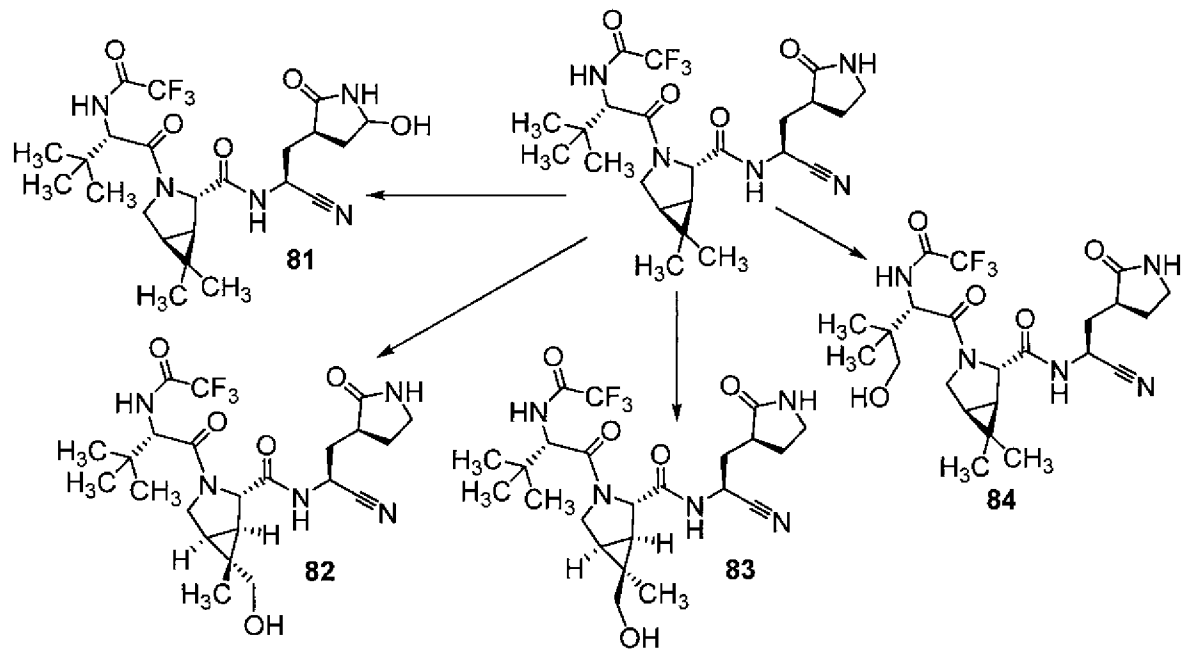
經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化(梯度：在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇)以提供成為白色固體的C65。產量：72 mg，0.14 mmol，67%。LCMS m/z 532.2 $[M+H]^+$ 。

步驟8. *N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺(80)之合成

將*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；96.9 mg，0.407 mmol)添加至二氯甲烷(5 mL)中的C65(72 mg，0.14 mmol)之混合物中，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在以水(15 mL)稀釋後，將混合物以二氯甲烷(3 x 15 mL)萃取且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 20 mL)清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇)供給成為白色固體的*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺(80)。產量：30.9 mg，60.2 μ mol，43%。LCMS m/z 536.1 $[M+Na^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 9.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.96 (ddd, J = 10.6, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.5 - 2.41 (m, 1H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.38 - 2.28 (m,

1H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實施例 81 至 84



實施例 81：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

實施例 82：(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

實施例 83：(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

實施例 84：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-(羥基甲基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

實施例 81 至 84 之化合物類係自 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(實施例 13 之化合物)以如下於試管內及活體內兩者的生物轉變途徑獲得。在試管內研究中，將 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺與小鼠、大鼠、倉鼠、兔、猴或人類肝微粒體培育(參見以下表 M1)或與大鼠、猴或人類肝細胞培育(參見以下表 M2)。另一選擇地，在活體內研究中，將 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺投予大鼠及猴。獲得大鼠血漿、尿液和膽汁及猴血漿的樣品。接著使用 HPLC/MS 分析所得代謝物，且檢測及獲得實施例 81 至 84 之所得氧化代謝物化合物類。除了實施例 81 至 84 之化合物類以外，亦在活體內研究中觀察到自水解斷裂所生成之額外的代謝物，(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸。

表M1：自肝微粒體獲得的化合物類

實施例	小鼠	大鼠	倉鼠	兔	猴	人類
81	+++	+++	+++	+++	+++	+++
82	+	+	+	++	t	+
83	+	+	+	+	t	+
84	+	t	-	t	t	+

表M2：自肝細胞獲得的實施例81至84之化合物類

實施例	小鼠	大鼠	倉鼠
81	+++	+++	+++
82	+	t	t
83	t	t	t
84	+	t	-

表M3：在大鼠或猴中於活體內獲得的實施例81至84之化合物類

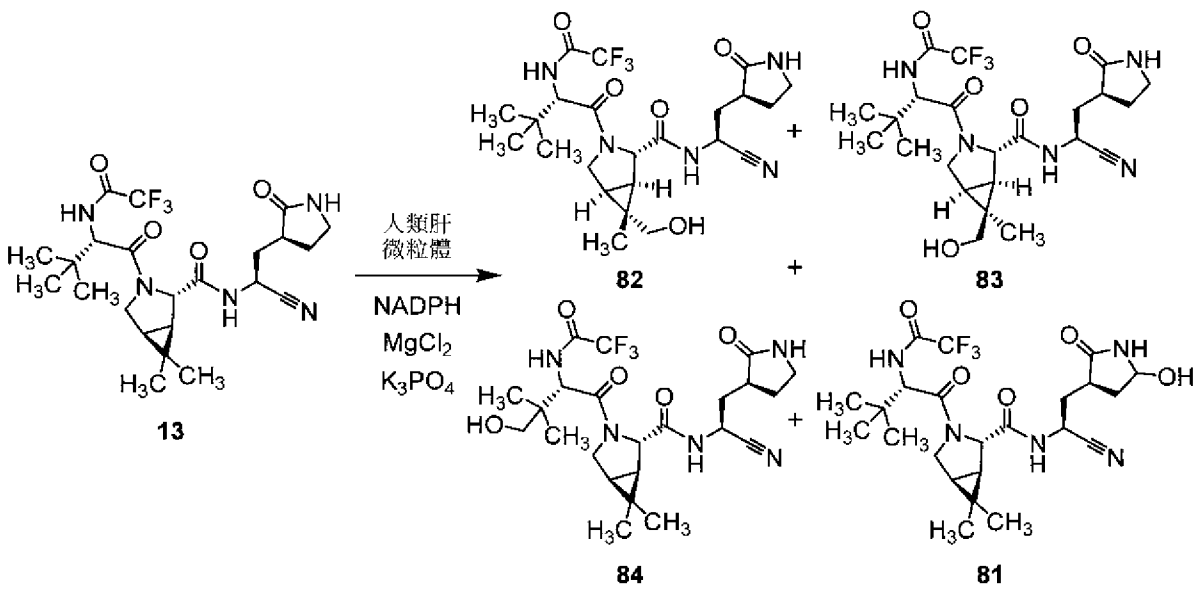
實施例	大鼠血漿	大鼠尿液	大鼠膽汁	猴血漿
81	+	t	t	++
82	t	t	t	t
83	t	-	-	t
84	+	-	-	+

在表 M1、M2 和 M3 中，使用以下縮寫：- = 未檢測出；+ =以質譜術及次要的 UV 峰檢測出；++ =以質譜術及中等 UV 峰檢測出；+++ =以質譜術及主要的 UV 峰檢測；t = 微量，僅以質譜術檢測出

實施例 82、83、84 及 81

(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-

基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(82)、
(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(83)、
(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-(羥基甲基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(84)及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(81)



將實施例 13 (25 μM)與人類肝微粒體(2 mg/mL)在含有氯化鎂(3.3 mM)及 NADPH (1.3 mM)的磷酸鉀緩衝液(100 mm，pH 7.4；40 mL)中組合。使培育在維持於37℃的振盪水浴中進行55分鐘。將反應以添加等體積的乙腈終止，隨之將混合物在離心機中以1800 x g旋轉5分鐘且使上清液進

行約1.5小時的真空離心。將甲酸(0.5 mL)、乙腈(0.5 mL)及水添加至殘留物中至50 mL最終體積，且將所得混合物在離心機中以40000 x g旋轉30分鐘。將上清液使用Jasco HPLC幫浦以1 mL/min施加至HPLC管柱(Polaris C18，4.6 x 250 mm；5 μm)。在施加後，將管柱移動至與Thermo LTQ質譜儀及CTC Analytics流份收集器組合的Waters Acquity HPLC-UV系統，且進行反相HPLC分離(移動相A：含有0.1%之甲酸的水(v/v)；移動相B：乙腈；梯度：2%經5分鐘，接著提高至15%之B，隨後15%至60%之B經80分鐘，接著60%至95%之B經5分鐘；流速：0.8 mL/min)。每20秒收集流份，以供給(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(82)、(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(83)、(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-3-[3-(羥基甲基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(84)及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(81)。

實施例 編號	滯留時間， HPLC 純化 (分鐘)
82	37.2
83	39.3
84	46.6
81	50.5

82 -產 量：60 μg，0.12 μmol，12%。高解析MS m/z 516.2424 $[M+H]^+$ ； $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ 之計算值516.2434。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 9.42 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.94 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.68 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 3H)。

83 -產 量：30 μg，0.058 μmol，6%。高解析MS m/z 516.2425 $[M+H]^+$ ； $C_{23}H_{33}F_3N_5O_5$ 之計算值516.2434。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 9.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.74 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.3 - 3.20 (m,

1H，假定值；經水峰部分地遮蔽)，3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 一半的 AB 四重峰， $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。

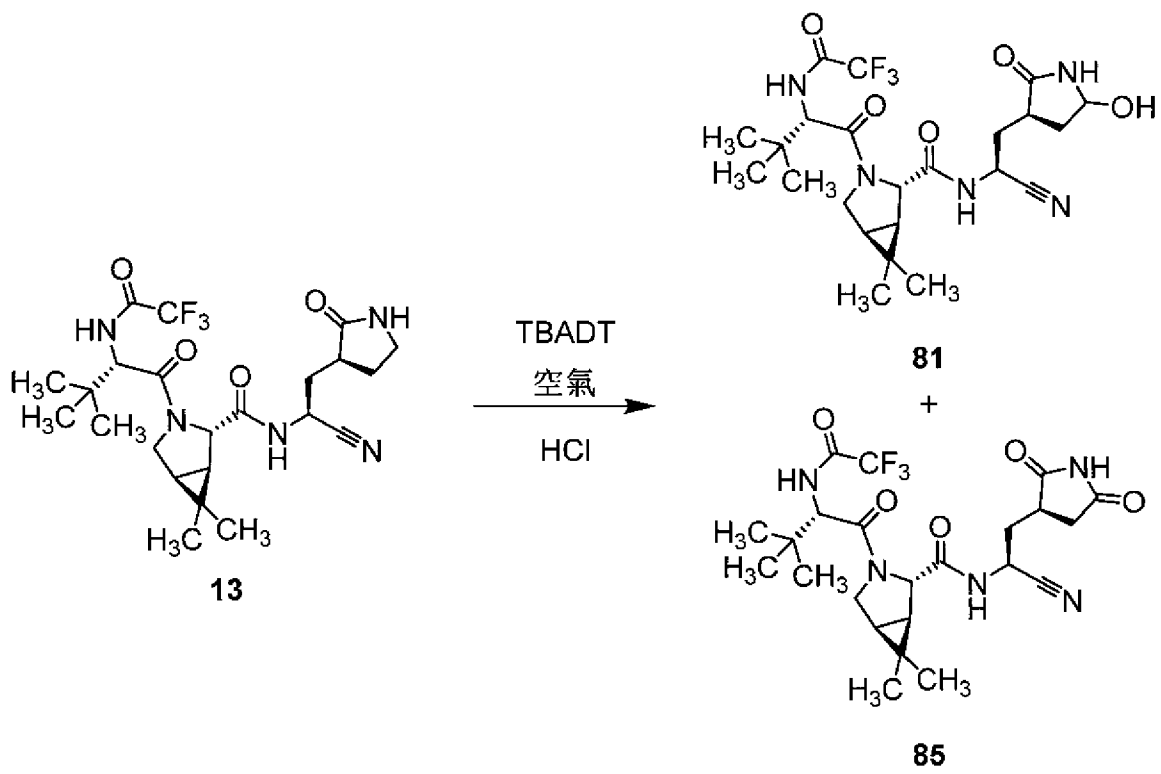
84 -產量：40 μg ，0.078 μmol ，8%。高解析 MS m/z 516.2423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 之計算值 516.2434。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 9.61 - 9.51 (m, 1H), 9.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.92 (br dd, $J = 10.0$, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (br s, 6H)。

81 -產量：130 μg ，0.252 μmol ，25%。此材料經測定在吡咯啉酮之甲醇胺(carbinolamine)部分的周圍以相互轉換的立體異構物之混合物存在(參見實施例 81 及 82)。高解析 MS m/z 516.2428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 之計算值 516.2434。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6) δ [9.40 (d, $J = 8.4$ Hz)及 9.38 (d, $J = 8.2$ Hz)，總共 1H]，[8.99 (d, $J = 8.5$ Hz)及 8.92 (d, $J = 7.6$ Hz)，總共 1H]，[8.37 (s)及 8.25 (s)，總共 1H]，[5.83 (br s)及 5.70 (br s)，總共 1H]，5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), [4.19 (s)及 4.15 (s)，總共 1H]，3.91 (dd, $J = 10.2$, 5.5 Hz, 1H), [3.69 (d, $J = 10$ Hz)及 3.68 (d, $J = 10.2$ Hz)，總共 1H]，[2.65 - 2.57 (m), 2.43 - 2.30 (m), 及 2.21 - 2.13 (m)，總共 2H]，[2.08 (ddd, $J = 13.7$, 8.4, 6.2

Hz), 2.00 - 1.90 (m),及 1.87 - 1.79 (m) , 總共 2H], [1.78 - 1.70 (m)及 1.51 - 1.44 (m) , 總共 1H], 1.60 - 1.53 (m, 1H), [1.32 (d, $J = 7.6$ Hz)及 1.29 (d, $J = 7.6$ Hz) , 總共 1H], 1.03 (s, 3H), [0.99 (s)及 0.98 (s) , 總共 9H], [0.85 (s)及 0.84 (s) , 總共 3H] 。

實施例 81 及 85

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(81)及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(85)



將實施例 13 (1.0 mg , 2.0 μmol)與十鎢酸四-正丁基銨

(TBADT; 0.33 mg, 0.10 μ mol)之混合物以乙腈(0.15 mL)及氫氯酸(1.0 M; 0.05 mL, 50 μ mol)處理。將注射器針頭(18 號)通過小瓶的Teflon蓋插入, 且將空氣可進出的反應混合物放入配備有風扇的EvoluChem™ PhotoRedOx盒中且在25°C下以黑光(PAR20-18W LG 365 nm, 100-240 VAC)照射16小時。將磷酸鉀水溶液(1 M, pH 7.5; 0.5 mL)添加至反應混合物中, 接著添加水(至約6 mL體積), 隨後添加水性甲酸(1%, 2 mL)及足夠的乙腈以維持溶液。將所得溶液分成兩半且施加至兩個5 g Biotage Isolute C18固相萃取匣。將匣以乙酸銨水溶液(10 mM; 3 mL)及10 mM乙酸銨水溶液中的20%之乙腈(3 mL)清洗, 接著以乙腈(3 mL)溶析。使用Genevac蒸發器移除溶劑, 將兩個殘留物在乙腈與1%之水性甲酸的混合物中重組且組合成總共2 mL溶液。使此材料進行反相HPLC(管柱: Phenomenex Luna C18, 10 x 250 mm, 10 μ m; 移動相A: 含有0.1%之甲酸的水(v/v); 移動相B: 乙腈; 梯度: 2%至15%之B經5分鐘, 接著15%至60%之B經80分鐘, 接著60%至95%之B經5分鐘; 流速: 2 mL/min)。每20秒收集流份; 第一溶析之化合物為(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(81), 及第二溶析之化合物為(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

(85)。

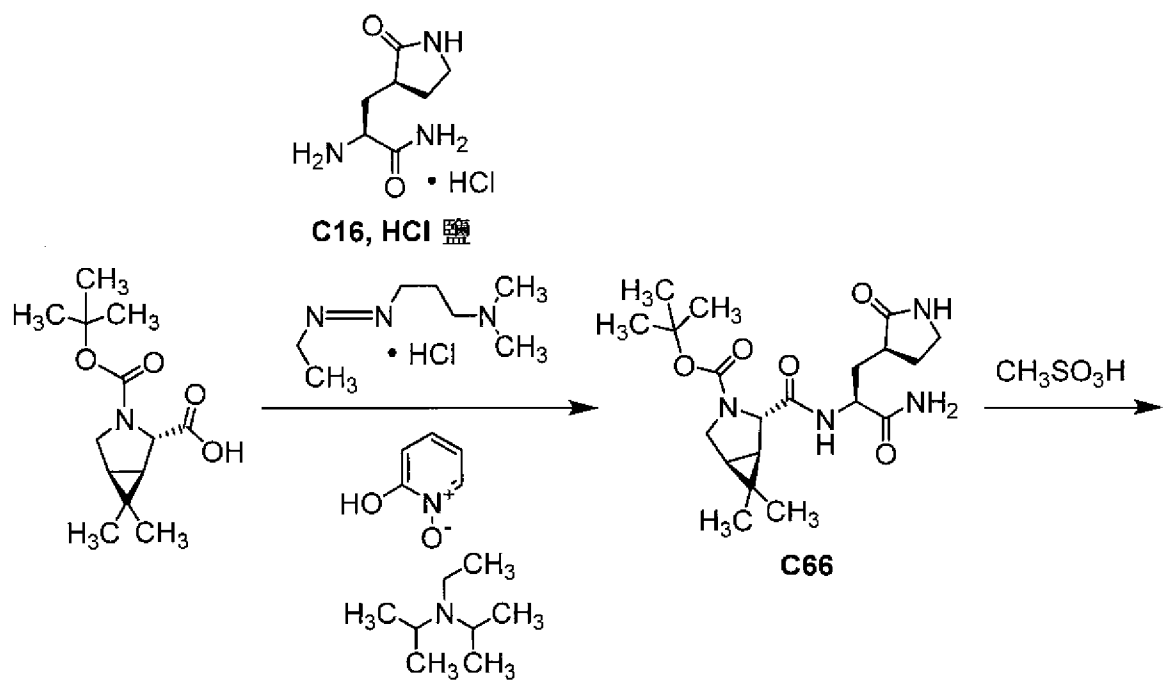
81之產量：0.122 mg，0.237 μmol ，12%。此材料經測定在吡咯啉酮之甲醇胺部分的周圍以相互轉換之立體異構物的混合物存在且在HPLC上以雙峰溶析。高解析MS m/z 516.2413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 之計算值516.2434。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6) δ 9.44 - 9.34 (m, 1H), [8.99 (d, $J = 8.5$ Hz)及8.92 (d, $J = 7.6$ Hz)，總共1H], [8.37 (s)及8.25 (s)，總共1H], [5.83 (br s)及5.70 (br s)，總共1H], 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), [4.19 (s)及4.15 (s)，總共1H], 3.91 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), [3.69 (d, $J = 10.1$ Hz)及3.68 (d, $J = 10.3$ Hz)，總共1H], [2.65 - 2.57 (m), 2.43 - 2.30 (m),及2.17 (ddd, $J = 14.9, 10.7, 4.7$ Hz)，總共2H], [2.08 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 6.2$ Hz), 2.01 - 1.90 (m),及1.83 (ddd, $J = 13.7, 10.1, 5.7$ Hz)，總共2H], [1.78 - 1.70 (m)及1.51 - 1.44 (m)，總共1H], 1.60 - 1.53 (m, 1H), [1.32 (d, $J = 7.6$ Hz)及1.29 (d, $J = 7.6$ Hz)，總共1H], 1.03 (s, 3H), [0.99 (s)及0.98 (s)，總共9H], [0.85 (s)及0.84 (s)，總共3H]。滯留時間：7.7分鐘(分析條件。管柱：Phenomenex Kinetex XB-C18，2.1 x 100 mm，2.6 μm ；移動相A：含有0.1%之甲酸的水(v/v)；移動相B：乙腈；梯度：5%之B經0.5分鐘，接著5%至70%之B經10.5分鐘，接著70%至95%之B經2分鐘；流速：0.4 mL/分鐘)。

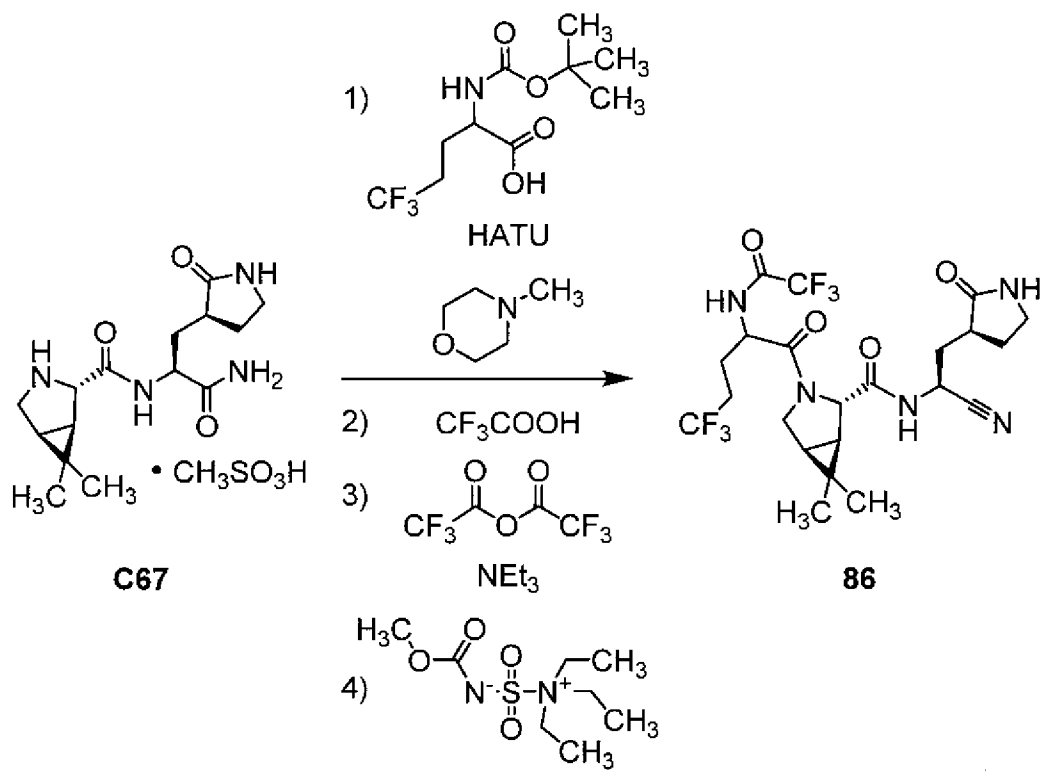
85之產量：0.104 mg，0.203 μmol ，10%。高解析MS m/z 514.2259 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 之計算值514.2277。

¹H NMR (600 MHz , DMSO-*d*₆) δ 11.17 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.70 (d , 一半的 AB四重峰 , *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.60 (dd, ABX系統之組分 , *J* = 18.0, 5.9 Hz, 1H), 2.46 (dd, ABX系統之組分 , *J* = 18.1, 9.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (d , 一半的 AB四重峰 , *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.86 (s, 3H) 。 滯留時間 : 8.3分鐘(分析條件與那些用於81的條件相同) 。

實施例 86

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{ (1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基 }-6,6-二甲基-3-[5,5,5-三氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (86)





步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲酯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸第三丁酯(C66)之合成

將 *N,N*-二異丙基乙胺(7.97 g, 61.7 mmol)添加至丁-2-酮(108 mL)中的(1*R*,2*S*,5*S*)-3-(第三丁氧基羰基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(5.25 g, 20.6 mmol)、C16, HCl鹽(4.70 g, 22.6 mmol)及2-羥基吡啶1-氧化物(571 mg, 5.14 mmol)之0℃漿液中,隨後添加1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(4.73 g, 24.7 mmol)。在反應混合物於0℃下攪拌20分鐘後,容許其逐漸溫熱至室溫且接著在室溫下攪拌隔夜,這時LCMS分析表明C66的存在:LCMS *m/z* 407.1 [M-H]⁻。將反應混合物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋且依序以下列者清洗:水(50 mL)與

氯化鈉飽和水溶液(20 mL)之混合物、氯化鈉飽和水溶液(70 mL)、氫氯酸(1 M; 50 mL)與氯化鈉飽和水溶液(20 mL)之混合物兩次及最後的氯化鈉飽和水溶液(70 mL)。將各水層以乙酸乙酯(100 mL)萃取，將合併的有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。將收集之硫酸鈉以乙酸乙酯(2 x 50 mL)清洗且將合併的過濾物在真空中濃縮，以庚烷(50 mL)稀釋且在減壓下濃縮，以供給成為無色玻璃狀的C66 (6.69 g)。以¹H NMR分析，有一些溶劑存在；純度經估計為約85重量%。¹H NMR分析亦表明此材料係以旋轉異構物之混合物存在。對存在的溶劑調整之產量：5.7 g，14 mmol，68%。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆)，特徵峰：δ 8.23 - 8.13 (m, 1H), [7.63 (br s)及7.59 (br s)，總共1H], [7.36 (br s)及7.23 (br s)，總共1H], 7.08 - 7.00 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), [4.03 (s)及3.99 (s)，總共1H], [3.58 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz)及3.49 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz)，總共1H], [3.27 (d, *J* = 10.9 Hz)及3.26 (d, *J* = 10.7 Hz)，總共1H], 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.38 - 2.09 (m, 2H), 1.79 - 1.43 (m, 2H), [1.36 (s)及1.29 (s)，總共9H], 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

步驟2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，甲磺酸鹽(C67)之合成

將甲磺酸(0.920 mL，14.2 mmol)添加至1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(30 mL)中的C66 (約85重量%，來自先前步驟；

6.68 g, 14 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，隨之將其真空中濃縮。將殘留物依序溶解在以下的溶劑系統中，隨後再濃縮：乙腈/乙酸乙酯(1:1, 2 x 10 mL)及乙酸乙酯/庚烷(1:1, 2 x 10 mL)，以提供成為玻璃狀的C67 (7.18 g)。將一部分的此材料取用至以下步驟中。LCMS m/z 309.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 4.51 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.73 (dd, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J = 14.0, 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.97 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。

步驟3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[5,5,5-三氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(86)之合成

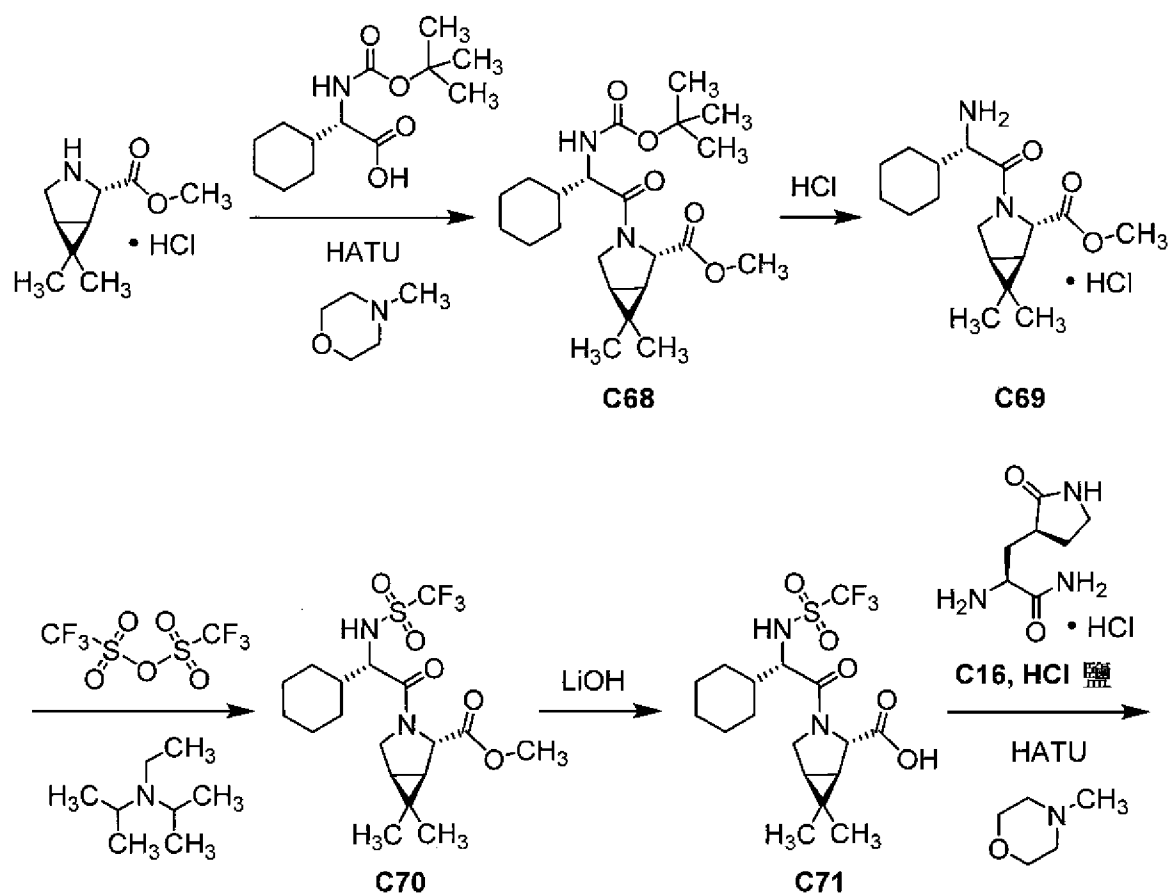
將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU; 82.7 mg, 0.218 mmol)添加至乙腈(0.60 mL)與*N,N*-二甲基甲醯胺(0.40 mL)之混合物中的2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5,5,5-三氟戊酸(59.0 mg, 0.218 mmol)之溶液中，隨後添加4-甲基嗎啉(54.4 μ L, 0.495 mmol)。在反應混合物攪拌20分鐘後，添加固體的C67 (來自先前步驟; 100 mg, ≤ 0.19 mmol)。容許反應混合物攪拌1.5小時，隨之將其分溶在乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和水溶液之間。將水層以乙酸乙酯萃取且將合併的有機層經硫酸鎂乾

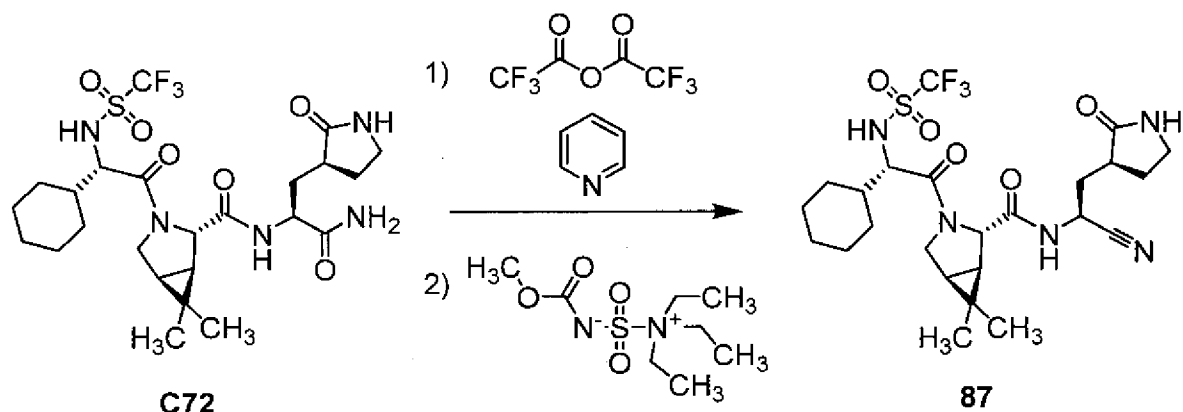
燥，過濾且使用氮氣流濃縮。將殘留物溶解在二氯甲烷(0.70 mL)中，以三氟乙酸(0.175 mL)處理且在室溫下攪拌。在2小時後，再添加三氟乙酸(0.10 mL)；再持續攪拌3小時，隨之將反應混合物在氮氣流下及接著在真空中濃縮。將此材料溶解在二氯甲烷(0.75 mL)中，在冰浴中冷卻且以三乙胺(54.8 μ L, 0.393 mmol)處理；以逐滴方式添加三氟乙酸酐(41.2 μ L, 0.292 mmol)且容許反應混合物在0 $^{\circ}$ C下攪拌3小時。使用Genevac蒸發器移除揮發物且將殘留物溶解在二氯甲烷(0.90 mL)中，以*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；132 mg, 0.554 mmol)處理且在室溫下攪拌2.5小時。接著將反應混合物在氮氣流下濃縮，以乙酸乙酯稀釋且以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗。將水層以乙酸乙酯萃取且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在氮氣流下濃縮。經由反相HPLC純化(管柱：Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m；移動相A：在水中的0.05%之三氟乙酸；移動相B：在乙腈中的0.05%之三氟乙酸；梯度：5%至95%之B經8.54分鐘，隨後95%之B經1.46分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氟基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[5,5,5-三氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(86)。產量：經2個步驟為14 mg, 26 μ mol, 14%。LCMS *m/z* 540.6 [M+H]⁺。滯留時間：2.60分鐘(分析條件。管柱：Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m；移動相A：含有0.05%之三氟乙酸的水(v/v)；移動

相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)；梯度：5.0% 至 95% 之 B 線性經 4.0 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘；流速：2 mL/分鐘)。

實施例 87

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(87)





步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-環己基乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C68)之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU; 610 mg, 1.60 mmol)添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中的 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯, 鹽酸鹽 (300 mg, 1.46 mmol) 及 (2*S*)-[(第三丁氧基羰基)胺基](環己基)乙酸 (394 mg, 1.53 mmol) 之 0°C 溶液中, 隨後逐滴添加 4-甲基嗎啉 (443 mg, 4.38 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘, 接著在室溫 (20°C) 下攪拌 2 小時, 隨之將其倒入冰水 (30 mL) 中且以乙酸乙酯 (3 x 40 mL) 萃取。將合併的有機層依序以水 (40 mL)、氫氯酸 (1 M; 40 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液 (40 mL) 及氯化鈉飽和水溶液清洗, 接著經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮, 以提供成為白色泡沫狀的 C68。產量: 580 mg, 1.42 mmol, 97%。LCMS *m/z* 409.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (s,

1H), 4.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9, 9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.83 - 1.47 (m, 8H), 1.46 - 1.28 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.18 - 1.06 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-胺基-2-環己基乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽(C69)之合成

將中 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 15 mL)以逐滴方式添加至 1,4-二噁烷(3 mL)中的 C68 (580 mg, 1.42 mmol)之 5°C 溶液中。在反應混合物於室溫(20°C)下攪拌 1.5 小時後，將其在真空中濃縮。將殘留物與二氯甲烷共蒸發以供給成為淺黃色泡沫狀的 C69 (490 mg)，將其大部分用於以下實驗中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (br s, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.76 (dd, ABX 系統之組分, $J = 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.83 - 1.60 (m, 6H), 1.59 (dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.49 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.27 - 1.02 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(C70)之合成

將 *N,N*-二異丙基乙胺(630 mg, 4.87 mmol)添加至二氯

甲烷 (10 mL) 中的 C69 (來自先前步驟 ; 480 mg , ≤ 1.39 mmol) 之 -10°C 溶液中 , 隨後逐滴添加三氟甲磺酸酐 (0.328 mL , 1.95 mmol) 。 將反應混合物在 -10°C 下攪拌 1 小時 , 接著在室溫 (20°C) 下攪拌 1 小時 , 隨之以氯化鈉飽和水溶液 (50 mL) 稀釋且以二氯甲烷 (3 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化 (溶析劑 : 1 : 4 之乙酸乙酯 / 石油醚) , 以提供成為淺黃色油的 C70。產量 : 經 2 個步驟為 124 mg , 0.282 mmol , 20%。LCMS m/z 441.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步驟 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸 (C71) 之合成

將氫氧化鋰單水合物 (28.6 mg , 0.682 mmol) 添加至水 (2 mL) 、 甲醇 (2 mL) 與四氫呋喃 (2 mL) 之混合物中的 C70 (120 mg , 0.272 mmol) 之溶液中。在反應混合物於室溫 (20°C) 下攪拌 18 小時後 , LCMS 表明完全反應 : LCMS m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。將反應混合物在真空中濃縮以移除有機溶劑。將殘留物以水 (5 mL) 稀釋且接著以添加 1 M 氫氯酸酸化至 pH 2 至 3 ; 將所得混合物以乙酸乙酯 (2 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥 , 過濾且在真空中濃縮 , 以提供成為淺黃色固體的 C71。產量 : 92.0 mg , 0.216 mmol , 79%。

步驟 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C72)之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU; 98.4 mg, 0.259 mmol)添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中的 C71 (92.0 mg, 0.216 mmol)及 C16, HCl鹽(72%, 68.8 mg, 0.238 mmol)之 0°C 溶液中, 隨後添加 4-甲基嗎啉(76.4 mg, 0.755 mmol)。接著將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 小時, 隨之將其倒入冰水(10 mL)中且以氯仿與 2-丙醇之混合物(4:1, 4 x 20 mL)萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中濃縮且經由矽膠上的層析術純化(梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇), 以供給成為無色玻璃狀的 C72。產量: 100 mg, 0.173 mmol, 80%。LCMS *m/z* 580.2 [M+H]⁺。

步驟 6. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(87)之合成

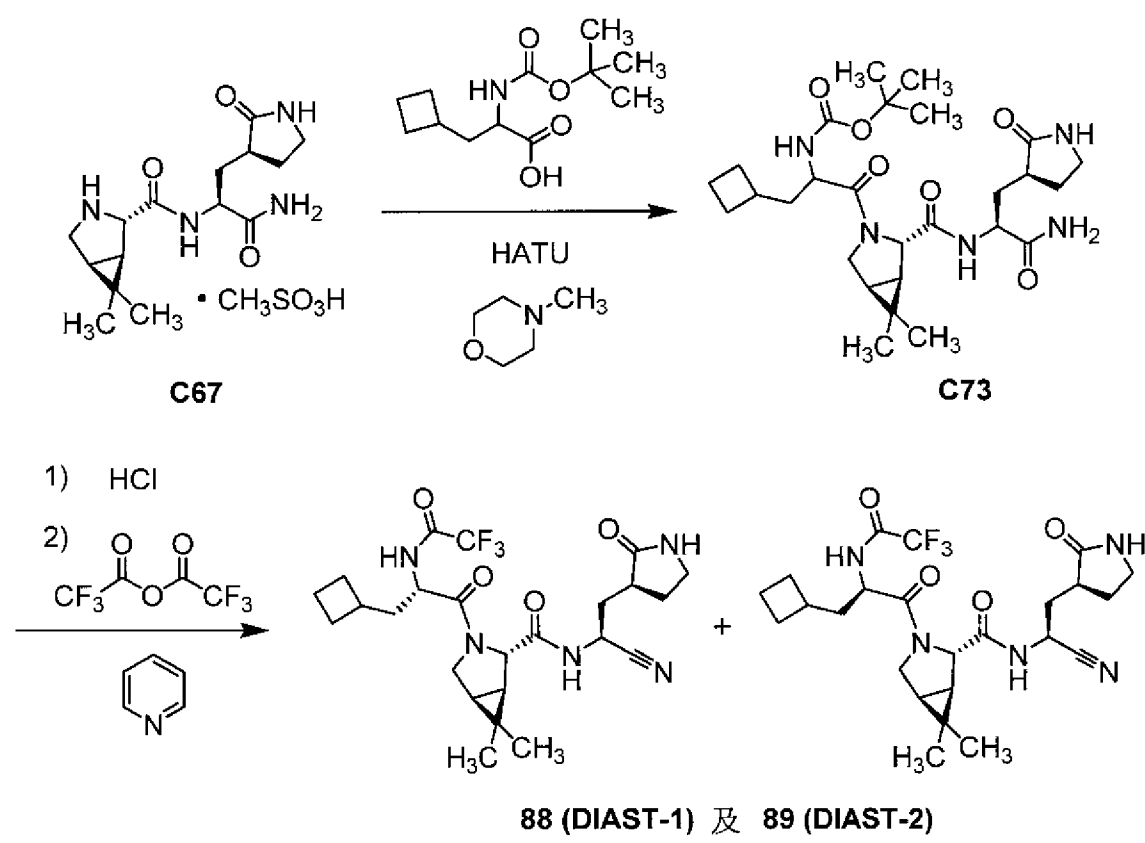
將二氯甲烷(1 mL)中的三氟乙酸酐(47.1 mg, 0.224 mmol)之溶液以逐滴方式添加至二氯甲烷(3 mL)中的 C72 (100 mg, 0.173 mmol)及吡啶(41.7 µL, 0.516 mmol)之 0°C 溶液中。在混合物於室溫(10°C 至 20°C)下攪拌 20 小時後,

將其在真空中濃縮且再溶解在二氯甲烷(3 mL)中。添加*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；103 mg，0.432 mmol)且將反應混合物在室溫(20℃)下攪拌20小時。接著將其以氯化鈉飽和水溶液(10 mL)稀釋且以二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取；將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且進行超臨界流體層析術[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OD，30 x 250 mm，10 μm；移動相：4：1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇)；流速：60 mL/分鐘]。將含有87的流份在低於40℃的真空中濃縮以移除醇共溶劑。將殘留物以乙酸乙酯(50 mL)及二氯甲烷(5 mL)稀釋且依序以氫氯酸(1 M；20 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)及氯化鈉飽和水溶液清洗。將所得有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，然後與水(20 mL)及乙腈(5 mL)混合；將此混合物凍乾以供給成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(87)。產量：27.6 mg，49.1 μmol，28%。LCMS *m/z* 562.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆)，特徵峰：δ 9.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.53 (m, 9H), 1.33 (d，一半的AB四重峰，*J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03

(s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

實施例 88 及 89

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*D*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(88及89)



步驟 1. {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-環丁基-1-側氧基丙-2-基}胺甲酸第

三丁酯(C73)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中的 C67 (150 mg, 0.371 mmol) 及 *N*-(第三丁氧基羰基)-3-環丁基丙胺酸 (99.2 mg, 0.408 mmol) 之 0 °C 溶液以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽 (HATU; 169 mg, 0.444 mmol) 處理。接著以逐滴方式添加 4-甲基嗎啉 (131 mg, 1.30 mmol)，隨之容許反應混合物溫熱至 25 °C 且攪拌隔夜。添加冰水 (10 mL) 且將所得混合物以氯仿與 2-丙醇之混合物 (4 : 1, 4 x 20 mL) 萃取；將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。進行兩次在矽膠上的層析術 (梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇)，以提供成為白色固體的 C73，其包含兩種非鏡像異構物之混合物。產量：106 mg, 0.199 mmol, 54%。LCMS m/z 534.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ [8.59 (d, J = 5.5 Hz) 及 7.85 (d, J = 7.7 Hz), 總共 1H], 7.20 - 7.06 (m, 1H), [5.78 (br s) 及 5.67 (br s), 總共 1H], [5.51 (br s) 及 5.40 br (s), 總共 1H], 5.22 - 5.12 (m, 1H), [4.49 - 4.39 (m) 及 4.38 - 4.23 (m), 總共 3H], 4.17 - 4.06 (m, 1H), [3.83 (d, J = 10.4 Hz) 及 3.50 (d, J = 10.5 Hz), 總共 1H], 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.23 - 2.00 (m, 4H), 2.00 - 1.77 (m, 4H), 1.73 - 1.44 (m, 5H), [1.40 (s) 及 1.39 (s), 總共 9H], [1.07 (s) 及 1.03 (s), 總共 3H], [0.98 (s) 及 0.92 (s), 總共 3H]。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉

-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*D*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺[88 (DIAST-1)及89 (DIAST-2)]之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 5 mL, 20 mmol)以逐滴方式添加至將添加至二氯甲烷(5 mL)中的C73 (106 mg, 0.199 mmol)之0°C溶液中。將反應混合物在0°C下攪拌15分鐘且接著在25°C下攪拌2小時，隨之將其真空中濃縮以提供成為白色固體的去保護之材料：LCMS *m/z* 434.2 [M+H]⁺。將其溶解在二氯甲烷(3 mL)中，在冰浴中冷卻且以吡啶(79.9 mg, 1.01 mmol)及二氯甲烷(1.5 mL)中的三氟乙酸酐(170 mg, 0.809 mmol)之溶液處理。將反應混合物在20°C下攪拌20小時；接著添加吡啶(40.0 mg, 0.506 mmol)且在25°C下再持續攪拌12小時。在以二氯甲烷(15 mL)稀釋後，將反應混合物依序以氫氯酸(1 M; 10 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(3 x 10 mL)及氯化鈉飽和水溶液(10 mL)清洗，乾燥，過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度：在二氯甲烷中的0%至20%之甲醇)，接著以超臨界流體層析術[管柱：Chiral Technologies Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 10 μm; 移動相：3:1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的甲醇); 流速：70 mL/分鐘]供給經分離之非鏡像異構物(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側

氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-*D*-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。未測定哪個材料含有*D*-丙胺醯基組態而哪個材料含有*L*-丙胺醯基組態；第一溶析之非鏡像異構物被標示為88及第二溶析之非鏡像異構物被標示為89。兩者皆以白色固體獲得。

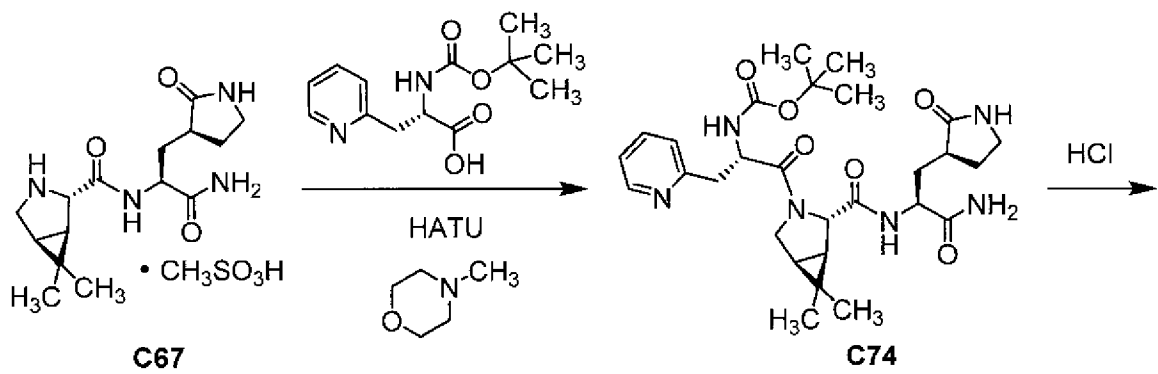
88 -產量：經2個步驟為9.3 mg，18.2 μmol，9%。LCMS m/z 512.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.75 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.82 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.69 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.54 (m, 9H), 1.32 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。滯留時間：2.78分鐘(分析條件。管柱：Chiral Technologies Chiralpak IC-3，4.6 x 150 mm，3 μm；移動相A：二氧化碳；移動相B：含有0.05% 二乙胺的甲醇(v/v)；梯度：5%至40%之B經5分鐘，接著40%之B經2.5分鐘；反壓：1500 psi；流速：2.5 mL/分鐘)。

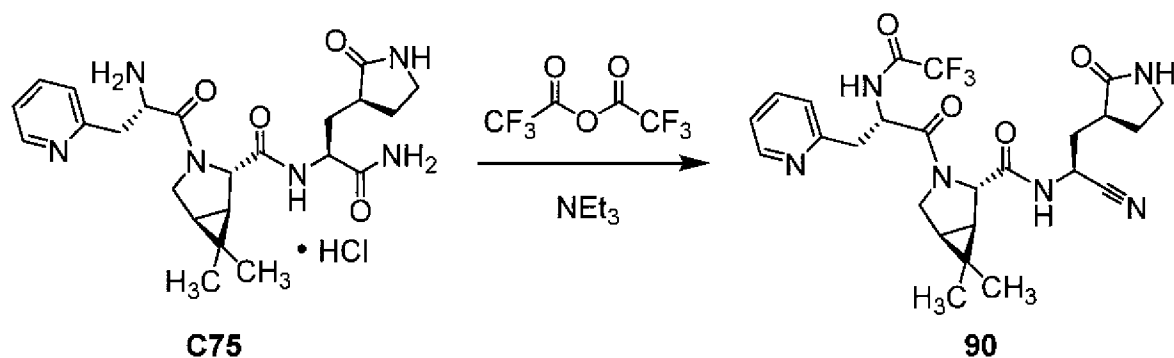
89 -產量：經2個步驟為23 mg，45.0 mmol，23%。 ^1H NMR分析表明此材料係以旋轉異構物之混合物存在。

LCMS m/z 512.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [9.92 br (s)及9.65 (br s), 總共1H], [9.22 (d, $J = 7.7$ Hz)及8.85 (d, $J = 8.4$ Hz), 總共1H], [7.76 (s)及7.67 (s), 總共1H], [5.11 - 5.00 (m)及4.98 - 4.87 (m), 總共1H], [4.51 (s)及4.07 (s), 總共1H], [4.47 - 4.36 (m)及4.09 - 4.00 (m), 總共1H], [3.90 (dd, $J = 10.2, 5.3$ Hz)及3.60 - 3.45 (m), 總共2H], 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.52 (m, 10H), [1.49 - 1.38 (m)及1.32 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz), 總共2H], [1.04 (s)及1.02 (s), 總共3H], [0.93 (s)及0.82 (s), 總共3H]。 滯留時間：4.14分鐘(分析條件與那些用於88的條件相同)。

實施例90

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{[(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基]-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(90)





步驟 1. [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-((2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基]胺甲酸第三丁酯(C74)之合成

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU; 282 mg, 0.742 mmol)添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中的 C67 (250 mg, 0.618 mmol)及 *N*-(第三丁氧基羰基)-3-吡啶-2-基-L-丙胺酸(198 mg, 0.744 mmol)之 0°C 溶液中, 隨後逐滴添加在 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中的 4-甲基嗎啉(188 mg, 1.86 mmol)之溶液。接著將反應混合物溫熱至 20°C 且攪拌 2 小時, 隨之將其以水(10 mL)稀釋且以乙酸乙酯(10 mL)萃取。將固體硫酸鈉添加至水層中, 直到達成飽和, 隨之將水層以二氯甲烷與甲醇之混合物(10:1, 3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化(梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇), 以供給成為黃色膠的 C74。產量: 250 mg, 0.449 mmol, 73%。LCMS m/z 557.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄), 特徵峰: δ 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78

- 7.71 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.53 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺, 鹽酸鹽(C75)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 6 mL)添加至二氯甲烷(2 mL)中的C74 (250 mg, 0.449 mmol)之0°C溶液中, 且將反應混合物在20°C下攪拌5小時。LCMS分析表明轉化成C75: LCMS m/z 457.1 $[M+H]^+$ 。在真空中移除溶劑以供給成為黃色固體的C75 (250 mg); 將一部分的此材料直接用於以下步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 特徵峰: δ 8.81 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H),

2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.43 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

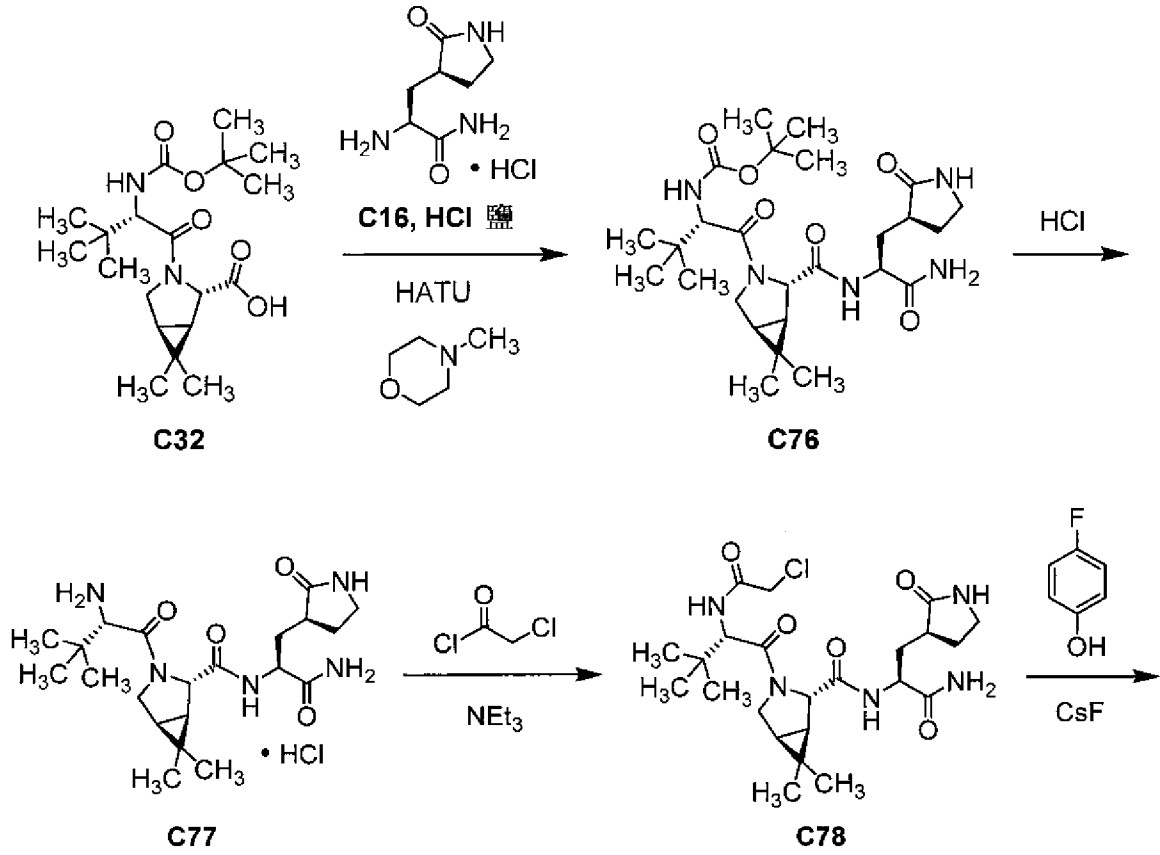
步驟3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(90)之合成

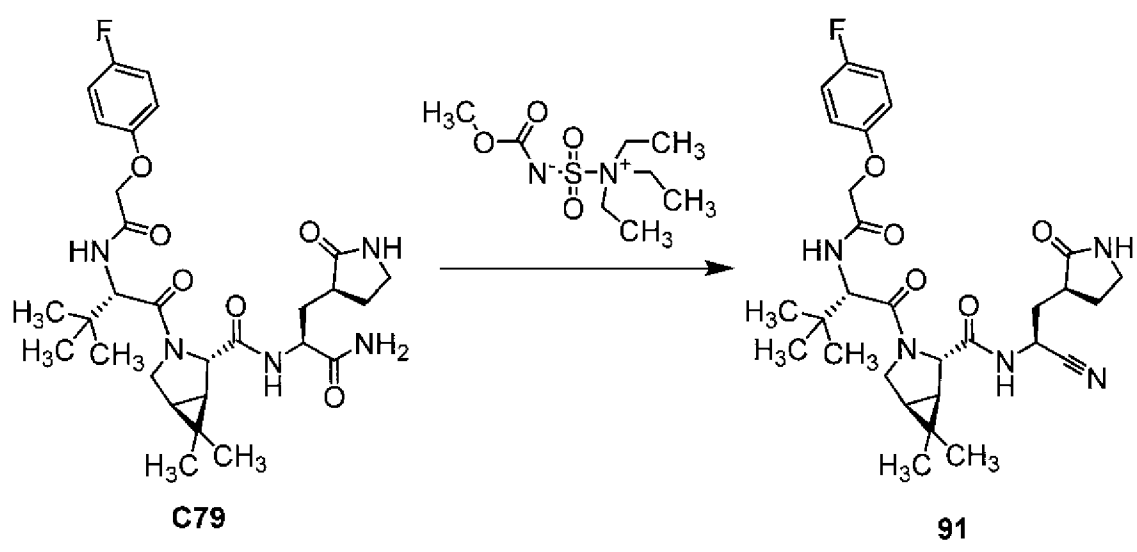
將吡啶(197 mg, 2.49 mmol)添加至二氯甲烷(6 mL)中的C75 (來自先前步驟; 175 mg, ≤ 0.314 mmol)之0°C溶液中, 隨後添加二氯甲烷(2 mL)中的三氟乙酸酐(186 mg, 0.886 mmol)之溶液。在反應混合物於20°C下攪拌2小時後, 將其以水稀釋且以二氯甲烷與甲醇之混合物(10:1, 3 x 15 mL)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且進行矽膠層析術(梯度: 在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇), 隨後進行超臨界流體層析術[管柱: Chiral Technologies Chiralpak AS, 30 x 250 mm, 10 μ m; 移動相: 3:1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇); 流速: 70 mL/分鐘], 以供給成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(90)。產量: 經2個步驟為25 mg, 46.8 μ mol, 15%。LCMS m/z 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.51 (br d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.28 (d,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.86 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.76 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.33 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

實施例 91

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{*N*-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-L-纈胺醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(91)





步驟 1. {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸第三丁酯(C76)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (380 mL) 中的 C32 (15.4 g, 41.8 mmol) 及 C16, HCl 鹽 (75%, 11.6 g, 41.9 mmol) 之溶液冷卻至 -5℃ 至 0℃。將 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 (HATU; 18.3 g, 48.1 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (12.7 g, 126 mmol) 在 -5℃ 至 0℃ 下添加至其中。在反應混合物於 0℃ 下攪拌 1.5 小時後，將其倒入冰水 (400 mL) 中且將所得混合物以乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。將合併的有機層依序以檸檬酸水溶液 (1 M; 120 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液 (120 mL) 及氯化鈉飽和水溶液 (3 x 60 mL) 清洗，經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且與來自使用 C32 (1.08 g, 2.93 mmol) 進行的類似反應之粗製產物合併。以矽膠層析術 (梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲

醇)提供成為白色固體的 C76 (9.80 g)。將合併的水層以氯仿與2-丙醇之混合物(4:1, 3 x 100 mL)萃取；將該等合併的萃取物濃縮，隨後以矽膠層析術(梯度：在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇)供給成為白色固體的額外C76 (2.3 g)。合併的產量：12.1 gm, 23.2 mmol, 52%。LCMS m/z 522.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.28 (br d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.10 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.4 (m, 2H, 假定值；經水峰及第三丁基信號大部分地遮蔽), 1.39 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.88 (s, 3H)。

步驟2. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-(3-甲基-L-纈胺醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，鹽酸鹽(C77)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 250 mL)添加至二氯甲烷(50 mL)中的C76 (12.1 g, 23.2 mmol)之0°C溶液中。在反應混合物於20°C下攪拌2小時後，將其過濾。將濾餅與甲基第三丁基醚(250 mL)攪拌18小時；以過濾供給成為淺黃色/白色固體的C77 (10.89 g)。LCMS m/z 422.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J = 9.0$

Hz, 1H), 8.19 (br s, 3H), 7.57 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.71 - 1.42 (m, 3H), 1.38 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (s, 3H)。

步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-3-[*N*-(氯乙醯基)-3-甲基-L-纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C78)之合成

將三乙胺 (2.21 g, 21.8 mmol) 添加至二氯甲烷 (100 mL) 中的 C77 (來自先前步驟; 2.50 g, ≤ 5.33 mmol) 之 0°C 溶液中。將二氯甲烷 (9 mL) 中的氯乙醯氯 (1.23 g, 10.9 mmol) 之溶液以逐滴方式添加至反應混合物中且在 0°C 下持續攪拌 1 小時。接著添加水 (50 mL) 且將所得混合物以氯仿與 2-丙醇之混合物 (4:1, 3 x 50 mL) 萃取; 將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液 (50 mL) 清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇), 以供給成為白色固體的 C78。產量: 經 2 個步驟為 1.21 g, 2.43 mmol, 46%。LCMS m/z 498.1 (觀察到的氯同位素圖案) $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.30

(br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 12.1, 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.11 (AB四重峰, $J_{AB} = 12.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 14.3$ Hz, 2H), 3.86 (dd, ABX系統之組分, $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, 一半的AB四重峰, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.43 (m, 3H), 1.37 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.84 (s, 3H)。

步驟 4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-3-{*N*-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-L-纈胺醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C79)之合成

4-氟酚(49.5 mg, 0.442 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中的氟化銫(67.1 mg, 0.442 mmol)之混合物中且將混合物在65℃下攪拌1小時, 隨之添加C78 (110.0 mg, 0.221 mmol)且將反應混合物在65℃下攪拌8小時。接著將其與使用C78 (30 mg, 60 μmol)進行的類似反應合併, 倒入水(10 mL)中且以乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層依序以水(20 mL)、氫氯酸(1 M; 10 mL)、碳酸鈉飽和水溶液(10 mL)及氯化鈉飽和水溶液清洗, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度: 在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇)供給成為白色玻璃狀的C79。合併的產量: 100 mg, 0.174 mmol, 62%。LCMS m/z 574.2

[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.23 (br d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.04 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 2H), 6.85 (dd, ABX系統之組分, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 2H), 5.78 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.65 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.14 (dd, ABX系統之組分, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (d, 一半的AB四重峰, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 3H)。

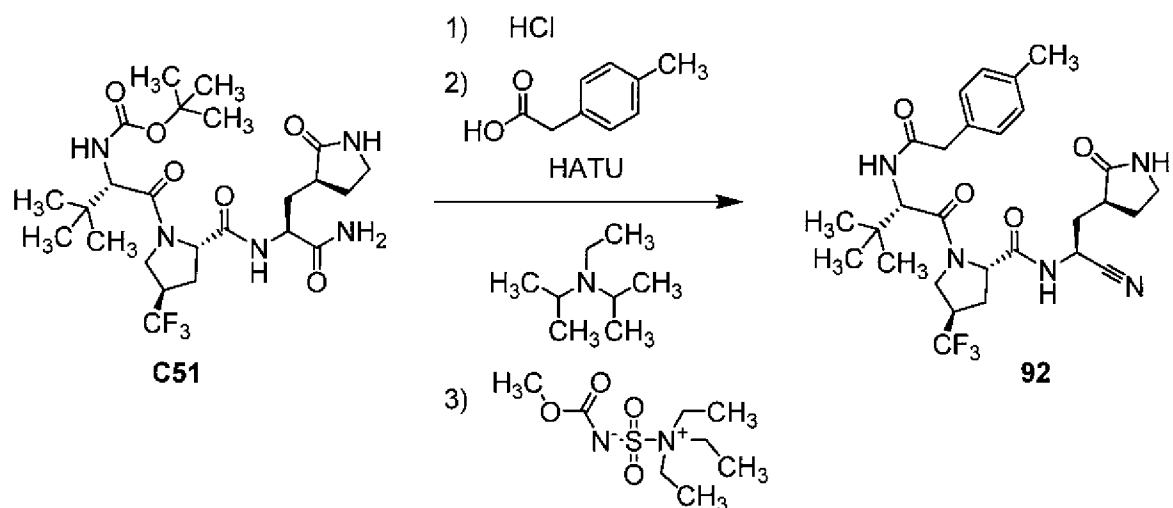
步驟 5. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{*N*-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-L-纈胺醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(91)之合成

將二氯甲烷(2 mL)中的*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯, 內鹽(伯吉斯試劑; 125 mg, 0.524 mmol)之溶液以逐滴方式添加至二氯甲烷(4 mL)中的C79 (100 mg, 0.174 mmol)之10°C(室溫)溶液中。在反應混合物於10°C下攪拌16小時後, 將其以水(10 mL)稀釋且以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液(2 x 10 mL)清洗且在真空中濃縮; 以矽膠層析術(梯度: 在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇), 隨後以超臨界流體層析術[管柱: Chiral Technologies Chiralcel OD, 30 x 250 mm, 10 μm; 移動相: 4:1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇)];

流速：60 mL/分鐘]供給成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{*N*-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-L-纈胺醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(91)。產量：55 mg，99.0 μmol ，57%。LCMS m/z 556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.97 (ddd, $J = 10.9, 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.87 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.73 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.53 (dd, $J = 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 1.29 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.75 (s, 3H)。

實施例92

3-甲基-*N*-[(4-甲基苯基)乙醯基]-L-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺(92)

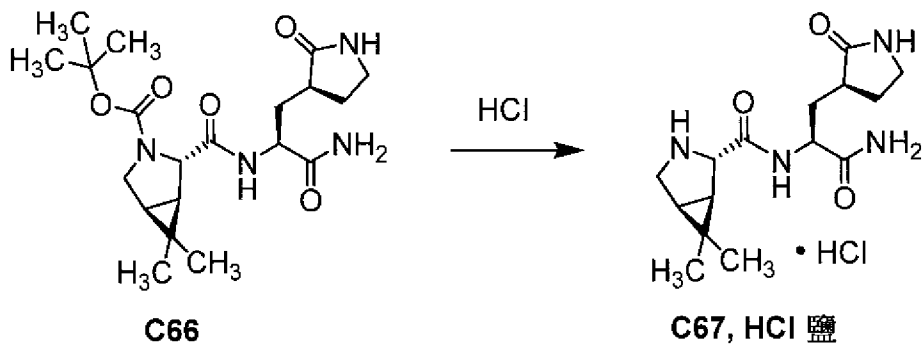


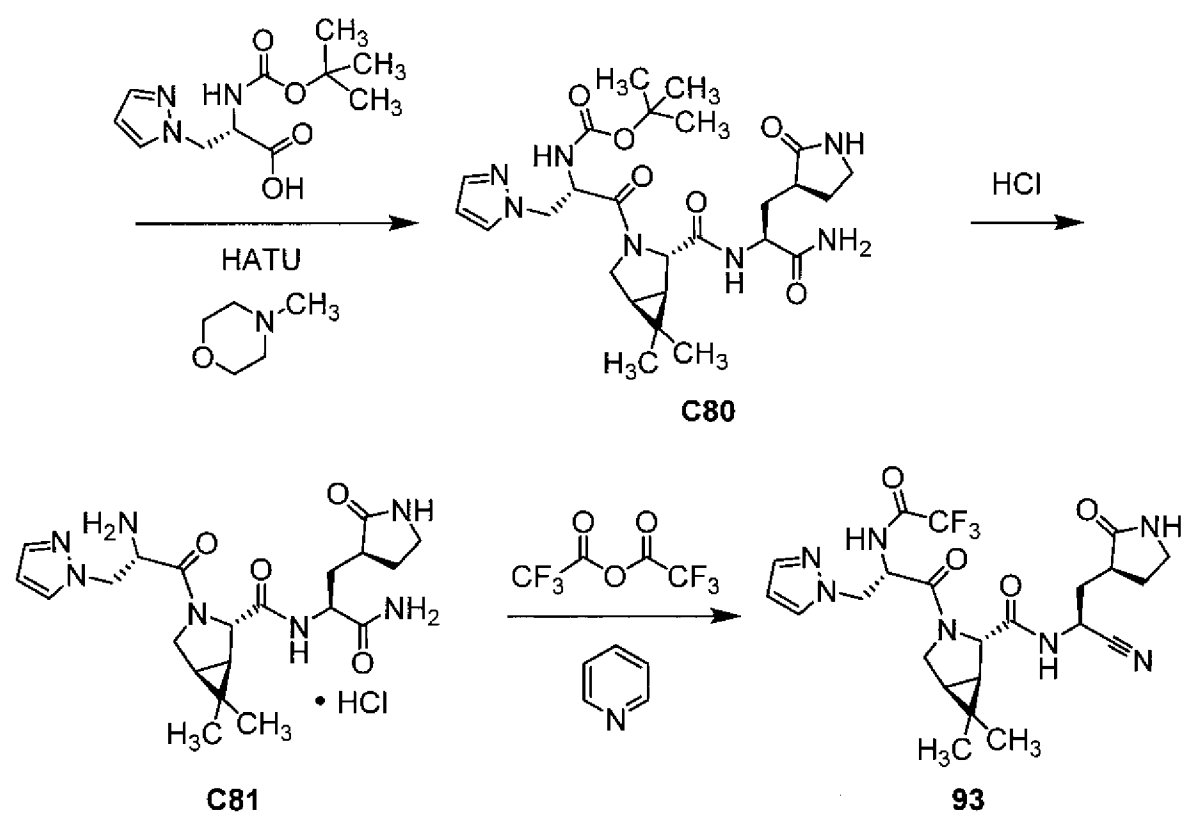
將 C51 (68.0 mg, 0.12 mmol) 與 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 1 mL, 4 mmol) 之混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，隨之將反應混合物在真空中濃縮以移除溶劑，接著使用高真空進一步抽真空以消除殘留氯化氫。將 (4-甲基苯基) 乙酸 (18.6 mg, 0.124 mmol) 添加至殘留物中；將所得混合物溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 中且冷卻至 -30°C 。在添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (64.7 μL , 0.371 mmol) 後，隨後添加 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽 (HATU; 61.2 mg, 0.161 mmol)，將反應混合物經 1 小時溫熱至室溫且後續以碳酸氫鈉水溶液處理。將混合物以乙酸乙酯萃取 5 次且將合併的有機層在減壓下濃縮。接著將殘留物溶解在二氯甲烷 (1 mL) 中，以 *N*-(三乙基銨磺基) 胺甲酸甲酯，內鹽 (伯吉斯試劑; 88.5 mg, 0.371 mmol) 處理且在室溫下攪拌 1 小時，隨之將反應混合物以稀釋的碳酸鈉水溶液處理且以乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮且經由反相 HPLC 純化 (管柱: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm ; 移動

相 A：水；移動相 B：乙腈；梯度：20%至 60%之 B 經 8.5 分鐘，接著 60%至 95%之 B 經 0.5 分鐘，接著 95%之 B 經 1.0 分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給 3-甲基-*N*-[(4-甲基苯基)乙醯基]-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺 (92)。產量：20.7 mg，36.7 μmol，31%。LCMS *m/z* 564.8 [M+H]⁺。滯留時間：2.71 分鐘(分析條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6 x 50 mm，5 μm；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水(v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈(v/v)；梯度：5.0%至 95%之 B 線性經 4.0 分鐘，接著 95%之 B 經 1.0 分鐘；流速：2 mL/分鐘)。

實施例 93

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (93)





步驟 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{ (2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基 }-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，鹽酸鹽(C67，HCl鹽)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；90 mL)添加至二氯甲烷(50 mL)中的C66 (9.97 g，24.4 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫(25℃)下攪拌2小時，這時LCMS分析表明轉化成C67：LCMS *m/z* 309.0 [M+H]⁺。在真空中濃縮以供給成為白色固體的C67，HCl鹽。產量：8.10 g，23.5 mmol，96%。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 10.20 - 10.08 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 - 8.71 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 10.9, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.63 - 3.53

(m, 1H, 假定值；經水峰部分地遮蔽), 3.22 - 2.99 (m, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.6$, 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.55 (ddd, $J = 13.6$, 11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

步驟 2. [(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基-3-(1*H*-吡啶-1-基)丙-2-基]胺甲酸第三丁酯(C80)之合成

將 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的 C67, HCl 鹽 (300 mg, 0.870 mmol) 及 *N*-(第三丁氧基羰基)-3-(1*H*-吡啶-1-基)-*L*-丙胺酸 (222 mg, 0.870 mmol) 之 0°C 溶液以 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽 (HATU; 430 mg, 1.13 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (264 mg, 2.61 mmol) 處理。在反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時後，將其以水 (50 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。接著將水層以添加固體硫酸鈉飽和且以二氯甲烷與甲醇之混合物 (10 : 1, 4 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層在真空中濃縮且進行兩次矽膠層析術 (梯度 #1：在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇；梯度 #2：在二氯甲烷中的 0% 至 25% 之甲醇)，以供給成為金絲雀黃色固體的 C80。產量：340 mg, 0.623 mmol, 72%。LCMS m/z 546.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br d, $J = 8.2$ Hz,

1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.23 - 6.19 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.76 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.65 (dd, ABX 系統之組分, $J = 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.39 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[3-(1*H*-吡啶-1-基)-*L*-丙胺鹽基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲鹽胺, 鹽酸鹽 (C81) 之合成

將 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 15 mL) 添加至二氯甲烷 (4 mL) 中的 C80 (340 mg, 0.623 mmol) 之 0°C 溶液中。在反應混合物於 20°C 下攪拌 1 小時後, 將其過濾且將濾餅以二氯甲烷 (3 x 10 mL) 清洗。將合併的過濾物在真空中濃縮以提供成為白色固體的 C81。產量: 244 mg, 0.506 mmol, 81%。LCMS m/z 446.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), 特徵峰: δ 8.57 - 8.48 (m, 3H), 8.42 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.27 (dd, $J = 2, 2$ Hz, 1H), 4.59 (dd, ABX 系統之組分, $J = 14.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.21

- 3.03 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J = 13.5, 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.46 (dd, ABX系統之組分, $J = 7.7, 5.3$ Hz, 1H), 1.41 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

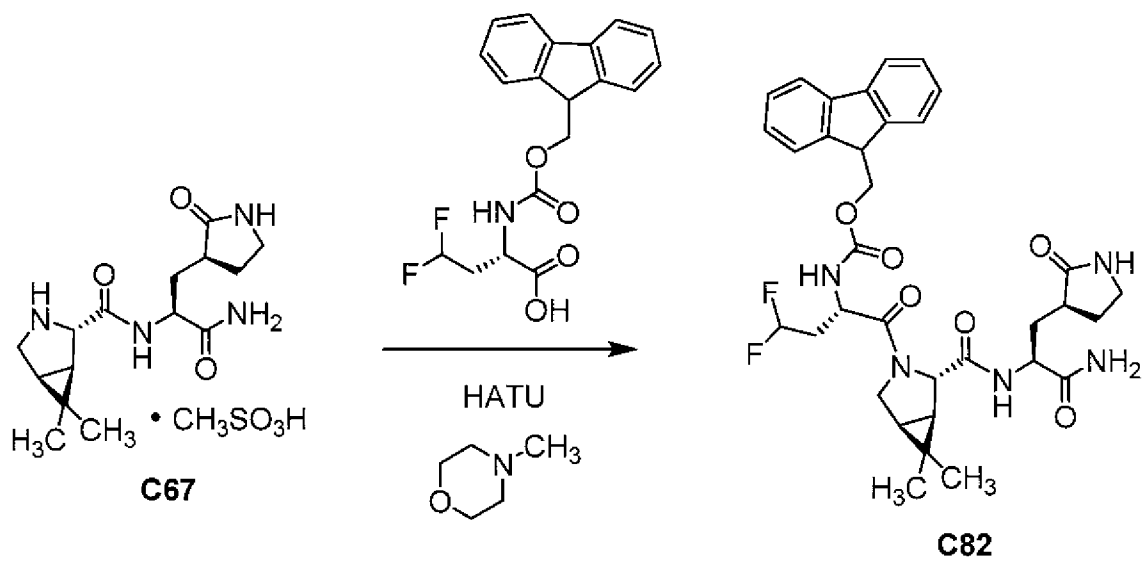
步驟4. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(93)之合成

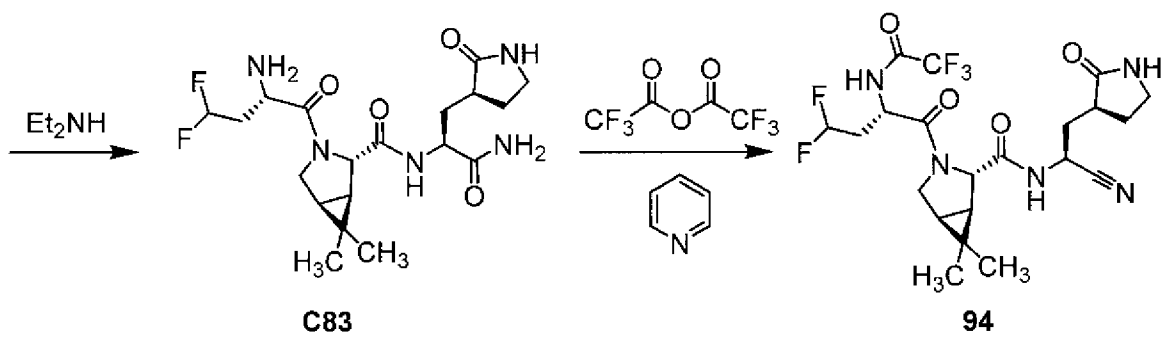
將二氯甲烷(6.0 mL)中的C81 (120 mg, 0.249 mmol)之0°C溶液以吡啶(170 mg, 2.15 mmol)處理,隨後添加在二氯甲烷(2.0 mL)中的三氟乙酸酐(158 mg, 0.752 mmol)之溶液。接著將反應混合物溫熱至20°C且容許攪拌3小時,隨之將其以水(20 mL)稀釋且以二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層以氫氯酸(1 M; 20 mL)及氯化鈉飽和水溶液(2 x 20 mL)清洗,乾燥,過濾且在真空中濃縮。以矽膠層析術(梯度:在二氯甲烷中的0%至10%之甲醇),隨後以超臨界流體層析術[管柱:Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 μ m;移動相:4:1之二氧化碳/(含有0.1%之氫氧化銨的乙醇);流速:60 mL/分鐘]提供成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(93)。產量:15.0 mg, 28.6 μ mol, 11%。LCMS m/z 524.0

[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 2, 2 Hz, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.73 (dd, ABX系統之組分, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (d, 一半的AB四重峰, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 13.7, 9.5, 6.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.56 (dd, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 1.36 (d, 一半的AB四重峰, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

實施例 94

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-4,4-二氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丁醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (94)





步驟 1. {(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-4,4-二氟-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸 9*H*-莖-9-基甲酯 (C82)之合成

將一份 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽 (HATU ; 281 mg , 0.739 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中的 C67 (230 mg , 0.569 mmol) 及 (2*S*)-2-{{[(9*H*-莖-9-基甲氧基)羰基]胺基}-4,4-二氟丁酸 (247 mg , 0.684 mmol) 之 0°C 溶液中 ; 接著逐滴添加 4-甲基嗎啉 (173 mg , 1.71 mmol) 。 在反應混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘後 , 將其溫熱至室溫 (20°C) 且持續攪拌 2 小時 , 隨之將反應混合物倒入冰水 (15 mL) 中且以乙酸乙酯 (2 x 15 mL) 萃取。將合併的有機層依序以 1 M 氫氯酸、碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗 , 經硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化 (梯度 : 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 之甲醇) , 以供給成為白色固體的 C82 。 產量 : 245 mg , 0.376 mmol , 66% 。 LCMS *m/z* 652.5 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , 氯仿-*d*) δ 8.86 (br s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6

Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H, 假定值; 經溶劑峰部分地遮蔽), 7.08 (br s, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 1H), 6.17 - 5.79 (m, 3H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.53 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-胺基-4,4-二氟丁醯基]-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C83)之合成

將二氯甲烷(0.5 mL)中的二乙胺(32.8 mg, 0.448 mmol)之溶液添加至二氯甲烷(3 mL)中的C82(195 mg, 0.299 mmol)之0°C懸浮液中。將反應混合物在30°C下攪拌16小時, 隨之將其與使用C82(50 mg, 77 μ mol)進行的類似反應合併且在真空中濃縮。經由矽膠層析術純化[梯度: 在二氯甲烷中的0%至10%之(甲醇與氫氧化銨的10:1之混合物)], 以供給成為無色膠的C83。合併的產量: 149 mg, 0.347 mmol, 92%。LCMS m/z 452.3 [$M+Na^+$]。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.73 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.03 (tdd, $J = 56.8, 6.2, 3.0$ Hz, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11

(dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.53 - 2.36 (m, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.6 - 1.45 (m, 2H, 假定值 ; 經水峰部分地遮蔽), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

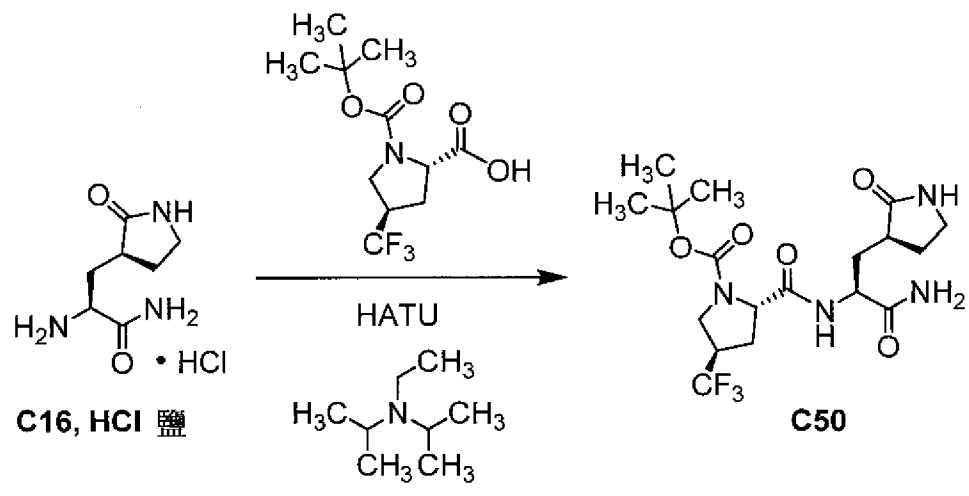
步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-4,4-二氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丁醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(94)之合成

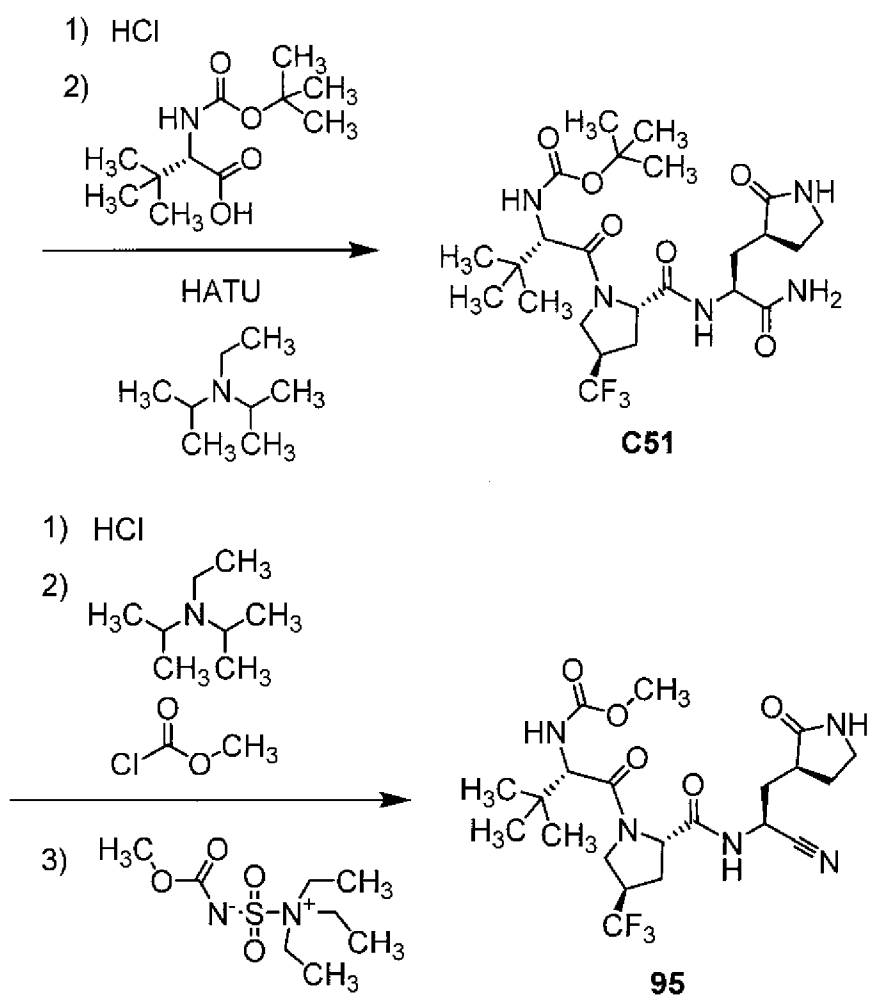
將吡啶(146 mg, 1.85 mmol)及二氯甲烷(2 mL)中的三氟乙酸酐(194 mg, 0.924 mmol)之溶液添加至二氯甲烷(4 mL)中的C83 (99 mg, 0.23 mmol)之0℃溶液中。將反應混合物在室溫(15℃)下攪拌20小時,以額外的吡啶(30 mg, 0.38 mmol)處理且在室溫(15℃)下再攪拌16小時。接著將其分溶在二氯甲烷(15 mL)與氫氯酸(1 M; 15 mL)之間,且將有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)及氯化鈉飽和水溶液(10 mL)清洗,乾燥,過濾且在真空中濃縮。將殘留物與來自使用C83 (50 mg, 0.12 mmol)進行的類似反應的產物合併且使用反相HPLC純化(管柱: Waters XBridge BEH C18, 25 x 150 mm, 5 μm; 移動相A: 含有0.05%之氫氧化銨的水(v/v); 移動相B: 乙腈; 梯度: 23%至63%之B)。分離出成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-4,4-二氟-2-

(2,2,2-三氟乙醯胺基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(94)。合併的產量：28.8 mg，56.8 μmol ，16%。LCMS m/z 508.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 10.01 (br s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.16 (tt, $J = 55.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.67 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.60 (dd, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.35 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

實施例 95

N-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺 (95)





步驟 1. (4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-*L*-丙胺鹽胺(C50)之合成

將 *N,N*-二異丙基乙胺 (14.8 mL，85.0 mmol) 添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (100 mL) 中的 (4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺酸 (8.00 g，28.2 mmol)、C16，HCl 鹽 (6.45 g，31.1 mmol) 與 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽 (HATU；11.8 g，31.0 mmol) 之 -30℃ 混合物中。容許反應混合物經 1 小時溫熱至 0℃，這時 LCMS 分析表明 C50 的存在：LCMS *m/z* 437.3 [M+H]⁺。添加碳酸氫鈉水溶液 (300 mL) 且將所得混合物以

2-丙醇與二氯甲烷之混合物(1:4, 5 x 100 mL)萃取；將合併的有機層在真空中濃縮且經由矽膠層析術純化(梯度：在二氯甲烷中的0%至100%之甲醇)，以供給成為油的C50。¹H NMR分析表明此材料係以旋轉異構物之混合物存在。產量：10.9 g, 25.0 mmol, 89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)，特徵峰： δ [8.28 (d, *J* = 8.5 Hz)及8.22 (d, *J* = 8.2 Hz)，總共1H]，[7.64 (s)及7.59 (s)，總共1H]，[7.38 (br s)及7.27 (br s)，總共1H]，7.05 (br s, 1H)，4.38 - 4.28 (m, 1H)，4.28 - 4.17 (m, 1H)，3.45 - 3.36 (m, 1H)，3.12 - 3.00 (m, 1H)，2.42 - 2.03 (m, 4H)，2.02 - 1.89 (m, 1H)，1.80 - 1.45 (m, 2H)，[1.39 (s)及1.32 (s)，總共9H]。

步驟2. *N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-L-丙胺鹽基(C51)之合成

將1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M; 80 mL)添加至二氯甲烷(15 mL)中的C50 (7.00 g, 16.0 mmol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌5分鐘後，將其在真空中濃縮以移除溶劑，且經由高真空進一步抽真空以消除殘留氯化氫。將殘留物與*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中的*N*-(第三丁氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺酸(4.08 g, 17.6 mmol)及*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU; 6.71 g, 17.6 mmol)混合，冷卻至-30°C且以*N,N*-二異丙基乙胺(8.38 mL, 48.1 mmol)處理。容許反應混合

物經1小時溫熱至0℃，這時LCMS分析表明C51的存在：LCMS m/z 550.4 $[M+H]^+$ 。接著將反應混合物以碳酸氫鈉水溶液稀釋且以二氯甲烷與2-丙醇的4:1之混合物萃取三次。在合併的有機層於真空中濃縮後，將殘留物經由矽膠層析術純化(梯度：在二氯甲烷中的0%至30%之甲醇)，以提供成為固體的C51。產量：3.95 g，7.19 mmol，45%。¹H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.77 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.24 (ddd, J = 12.2, 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)。

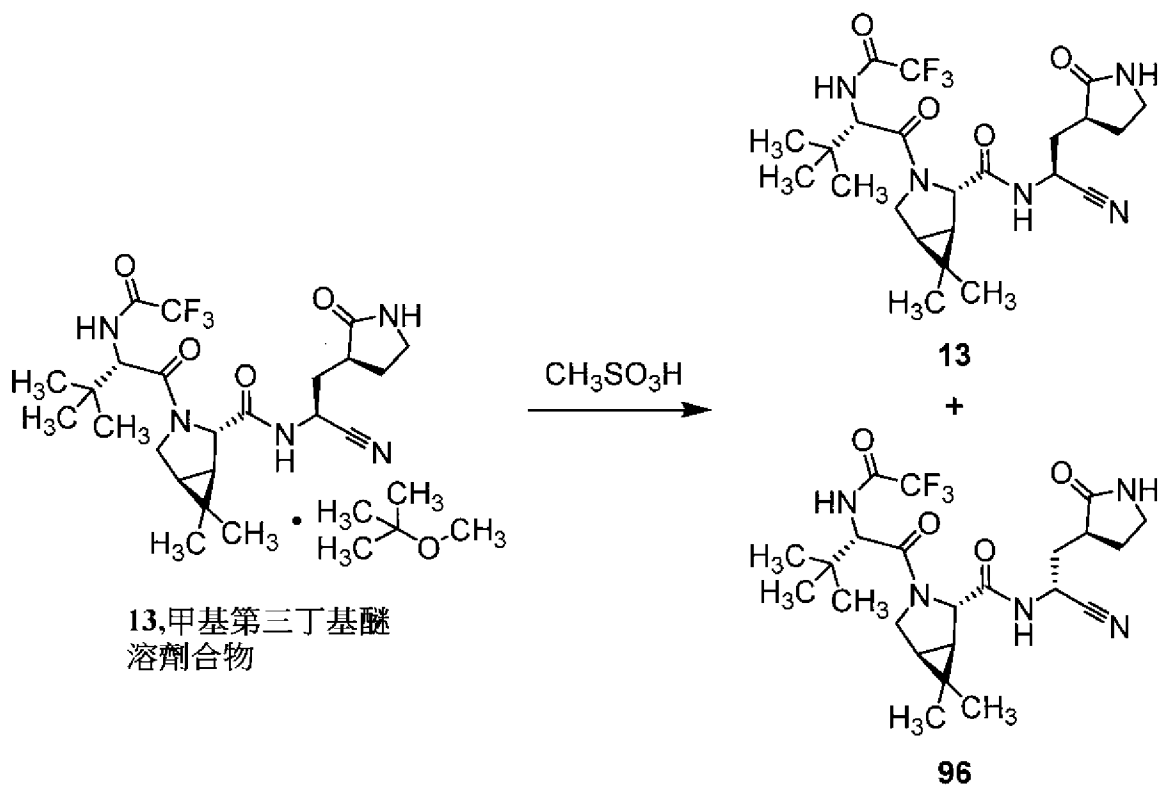
步驟3. *N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺鹽基(95)之合成

將C51 (230 mg，0.418 mmol)與1,4-二噁烷中的氯化氫溶液(4 M；2 mL，8 mmol)之混合物在室溫下攪拌5分鐘，隨之將反應混合物在真空中濃縮以移除溶劑，接著使用高真空進一步抽真空以消除殘留氯化氫。將殘留物溶解在二氯甲烷(2 mL)中，冷卻至0℃且以*N,N*-二異丙基乙胺(0.219 mL，1.26 mmol)處理，隨後以氯甲酸甲酯(59.3 mg，0.628

mmol)處理。在反應混合物於0℃下攪拌10分鐘後，以碳酸氫鈉水溶液稀釋且以二氯甲烷與2-丙醇的4：1之混合物萃取三次；將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘留物溶解在二氯甲烷(3 mL)中；在添加*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；299 mg，1.25 mmol)後，將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將其以稀釋的碳酸鈉水溶液處理且以乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且經由矽膠上的層析術純化(梯度：在庚烷中的50%至100%之乙酸乙酯)。將所得材料在50℃下於庚烷(4 mL)中經2小時漿液化，冷卻至室溫且在室溫下攪拌隔夜；收集固體以提供成為固體的*N*-(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺磺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺磺醯胺(95)。產量：123 mg，0.251 mmol，60%。LCMS *m/z* 490.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (ddd, *J* = 11.1, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.3, 7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 1H，假定值；經水峰部分地遮蔽)，3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.5 - 2.39 (m, 1H，假定值；經溶劑峰部分地遮蔽)，2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

實施例 96

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(96)及(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)，固體形式5



將甲磺酸(6.4 mL，99 mmol)添加至乙腈(80 mL)中的13，甲基第三丁基醚溶劑合物(來自實施例13，甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法；15.0 g，25.5 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，隨之將其以添加碳酸氫鈉飽和水溶液(80 mL)與氯化鈉飽和水溶液(10 mL)之混合物鹼化。將所得混合物以二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。兩種差向異構物之分離係經由超臨界流體層析術進行

(管柱：Chiral Technologies Chiralcel OX-H，30 x 250 mm，5 μ m；移動相：9：1之二氧化碳/2-丙醇；反壓：100 巴；流速：80 mL/分鐘)。回收第一溶析之材料(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(13)。以粉末X射線繞射分析，此材料為非晶形；其被標示為固體形式5。獲得成為玻璃狀的第二溶析之材料，將其溶解在二氯甲烷中，以庚烷處理且在真空中濃縮，以供給成為固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*R*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(96)。

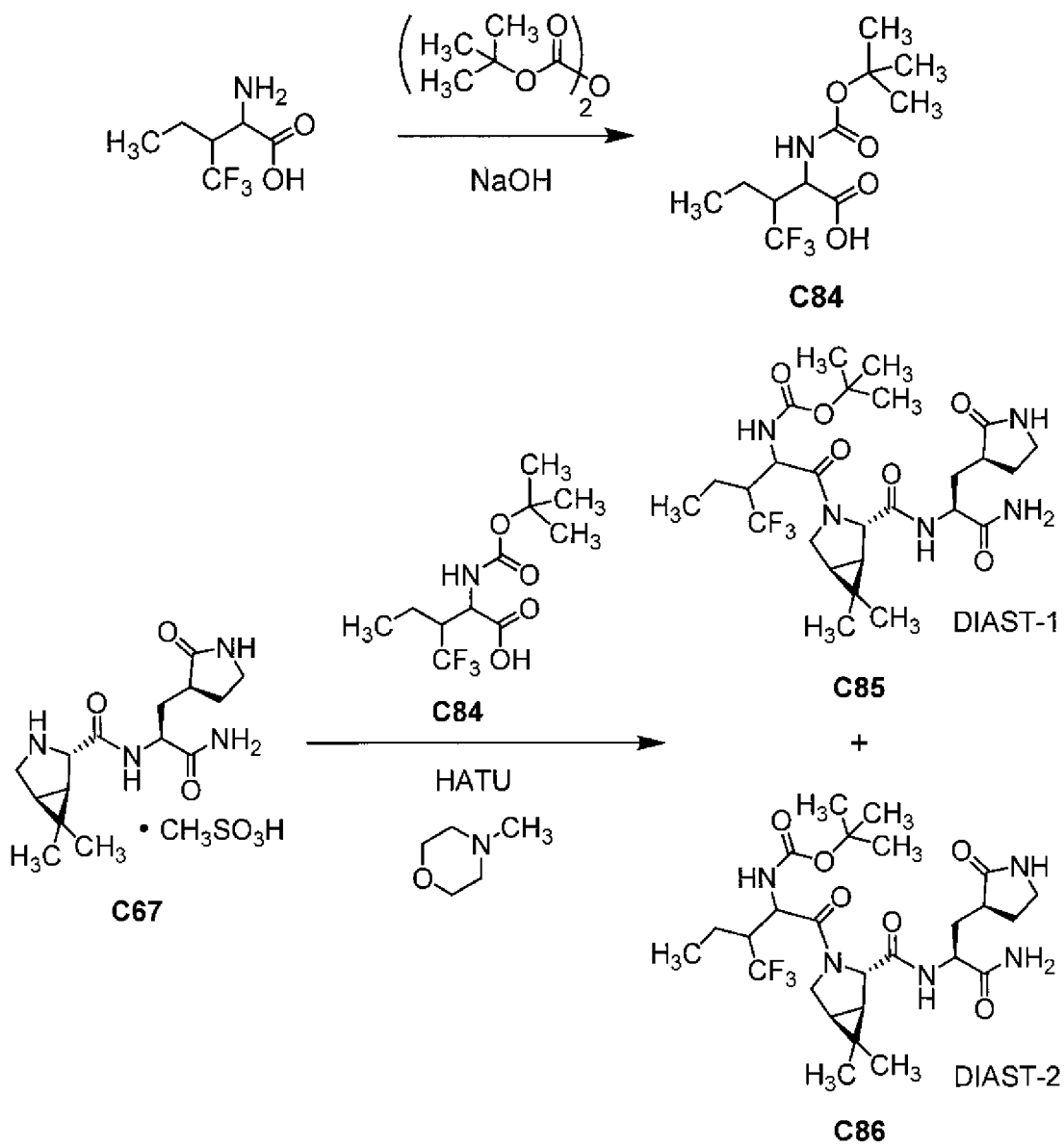
經回收之13 -產量：6.00 g，12.0 mmol，47%。LCMS *m/z* 500.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆) δ 9.46 - 9.33 (m, 1H), 9.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (d，一半的AB四重峰，*J* = 10.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.32 (d，一半的AB四重峰，*J* = 7.7 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 3H)。滯留時間：3.93分鐘(分析條件。管柱：Chiral Technologies Chiralcel OX-H，4.6 x 250 mm，5 μ m；移動相A：二氧化碳；移動相B：2-丙醇；梯度：5%之B經1.00分鐘，隨後5%至60%之B經8.00分鐘；反

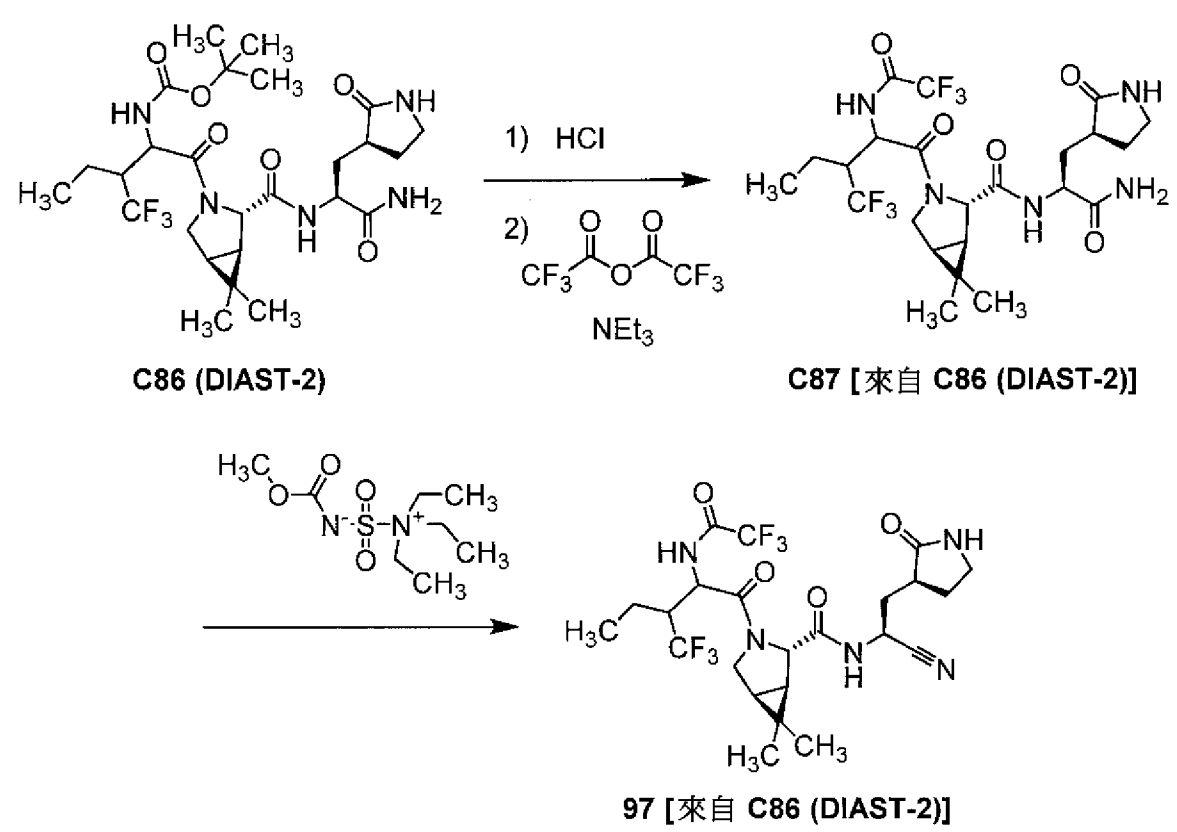
壓：120巴；流速：3.0 mL/分鐘)。此非晶形材料之粉末X射線繞射圖案於圖9中給出。粉末X射線繞射數據之收集方法說明於實施例13，甲基第三丁基醚溶劑合物之替代合成法，步驟8中。

96 -產量：2.58 g，5.16 mmol，20%。LCMS m/z 500.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6) δ 9.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.92 (br dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.66 (d，一半的AB四重峰， $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.32 (d，一半的AB四重峰， $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.00 (br s, 12H), 0.84 (s, 3H)。滯留時間：4.20分鐘(分析條件與那些以上用於經回收之13的條件相同)。

實施例97

來自C86 (DIAST-2)的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(97)





步驟 1. 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-(三氟甲基)戊酸(C84)之合成

將氫氧化鈉水溶液(1 M；1.48 mL，1.48 mmol)添加至1,4-二噁烷(3 mL)中的2-胺基-3-(三氟甲基)戊酸(Wang等人之*J. Amer. Chem. Soc.* 2003, 125, 6900-6906；137 mg，0.740 mmol)之懸浮液中且將所得混合物冷卻至0℃。緩慢地添加二碳酸二-第三丁酯(0.204 mL，0.888 mmol)，隨之將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在以乙酸乙酯稀釋後，將反應混合物在冰浴中冷卻且接著以添加1 M硫酸氫鉀水溶液酸化至pH 2。將水層以乙酸乙酯萃取兩次且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，以供給成為固體的C84。推測此材料由4種非鏡像異構物之混合物所組

成，亦可能展現旋轉異構物。產量：197 mg，0.690 mmol，93%。LCMS m/z 284.3 $[M-H]^-$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (br s, 1H), [7.29 (d, 主要, $J = 9.8$ Hz)及6.95 - 6.85 (m, 次要), 總共1H], [4.55 (dd, 主要, $J = 9.8, 3.3$ Hz), 4.46 (br d, 次要, $J = 9.1$ Hz)及4.40 (dd, 次要, $J = 9.4, 4.5$ Hz), 總共1H], 2.86 - 2.67 (m, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (br s, 9H), [0.98 (t, 次要, $J = 7.4$ Hz)及0.91 (t, 主要, $J = 7.5$ Hz), 總共3H]。

步驟2. {1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基-3-(三氟甲基)戊-2-基}胺甲酸第三丁酯, DIAST-1 (C85)及{1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基-3-(三氟甲基)戊-2-基}胺甲酸第三丁酯, DIAST-2 (C86)之合成

將乙腈(2.7 mL)與*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)之混合物中的C84 (128 mg, 0.449 mmol)之0°C溶液以O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU; 176 mg, 0.463 mmol)及4-甲基嗎啉(0.116 mL, 1.06 mmol)處理。在反應混合物於0°C下攪拌30分鐘後，添加成為固體的C67 (170 mg, 0.420 mmol)且持續攪拌2小時。接著將反應混合物以乙酸乙酯及水稀釋且以碳酸氫鈉飽和水溶液清

洗。將水層以乙酸乙酯萃取兩次且將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得油與庚烷共沸兩次及與甲基第三丁基醚共沸兩次，接著進行矽膠層析術(梯度：在二氯甲烷中的0%至20%之甲醇)。第一溶析之非鏡像異構物被標示為C85及第二溶析之非鏡像異構物被標示為C86。

C85 (DIAST-1)-產量：77.3 mg，0.134 mmol，32%。
以 ^1H NMR分析，此材料包含異構物或旋轉異構物之混合物。LCMS m/z 576.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰，積分為近似值： δ [8.35 (d, $J = 7.9$ Hz)及8.16 (d, $J = 8.5$ Hz)，總共1H]，7.62 - 7.54 (m, 1H)，7.41 - 7.18 (m, 2H)，[7.02 (br s)及6.98 (br s)，總共1H]，4.59 - 4.50 (m, 1H)，4.29 - 4.13 (m, 2H)，3.89 (dd, $J = 10.4, 5.4$ Hz, 1H)，3.44 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H)，3.20 - 3.04 (m, 2H)，2.70 - 2.59 (m, 1H)，2.43 - 2.31 (m, 1H)，2.21 - 2.08 (m, 1H)，1.99 - 1.88 (m, 1H)，[1.38 (s)及1.36 (s)，總共9H]，1.01 (br s, 3H)，0.94 - 0.82 (m, 6H)。

C86 (DIAST-2)-產量：87.8 mg，0.153 mmol，36%。
以 ^1H NMR分析，此材料很大部分為單一異構物。LCMS m/z 576.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，特徵峰： δ 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)，7.59 (s, 1H)，7.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)，7.22 (br s, 1H)，7.04 (br s, 1H)，4.55 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H)，4.30 - 4.17 (m, 1H)，4.23 (s, 1H)，3.79 (dd, ABX系統之組分， $J = 10.1, 5.2$ Hz, 1H)，3.71 (d，一半的AB四

重峰， $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.94 - 0.83 (m, 6H)。

步驟 3. 來自 C86 (DIAST-2) 的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (C87) 之合成

將二氯甲烷 (1 mL) 中的 C86 (DIAST-2) (87.8 mg, 0.153 mmol) 之溶液以 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 0.381 mL, 1.52 mmol) 處理。在反應混合物於室溫下攪拌 40 分鐘後，添加甲醇 (0.5 mL) 以改進溶解度。在又 40 分鐘後，添加 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M; 0.10 mL, 0.4 mmol)；在 30 分鐘後，LCMS 分析表明完全移除保護基：LCMS m/z 476.2 $[M+H]^+$ 。將反應混合物在真空中濃縮且與庚烷共沸兩次；將殘留物以二乙醚濕磨兩次，懸浮在二氯甲烷 (1.2 mL) 中且冷卻至 0°C。在添加三乙胺 (42.4 μ L, 0.304 mmol) 後，隨後添加三氟乙酸酐 (47.9 μ L, 0.339 mmol)，將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，隨之將其自冰浴移開且分溶在水與乙酸乙酯之間。將水層以乙酸乙酯萃取且將合併的有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮且與甲基第三丁基醚共沸兩次。以 ^1H NMR 及 LCMS 分析，此材料含有 C87 與對應的甲酯之混合物 (LCMS m/z 587.4 $[M+H]^+$)。 ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6), C87之特徵峰： δ 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.59 (d, 一半的AB四重峰, J = 10.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.40 (d, 一半的AB四重峰, J = 7.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。經由矽膠上的層析術純化(梯度：在二氯甲烷中的0%至20%之甲醇)，隨後將所得油與庚烷共沸，隨後與二乙醚與庚烷之混合物共沸，以供給成為白色固體的C87。產量：17.9 mg, 31.3 μ mol, 20%。LCMS m/z 572.0 [M+H]⁺。

步驟4. 來自C86 (DIAST-2)的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(97)之合成

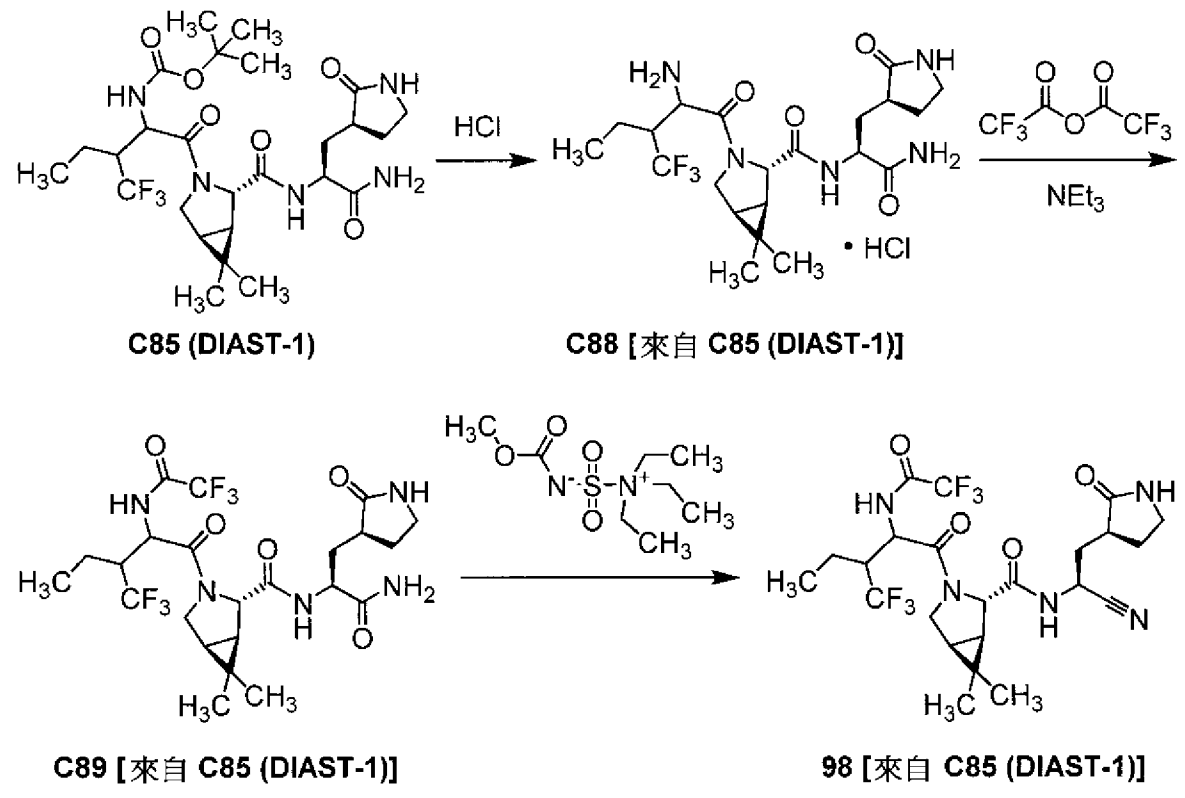
將*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；18.8 mg, 78.9 μ mol)添加至乙酸乙酯(0.8 mL)中的C87(18 mg, 31 μ mol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌1小時後，再添加一刮勺的*N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑)。持續攪拌2小時，隨之將反應混合物過濾且將濾餅以乙酸乙酯沖洗。將合併的過濾物以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗且將水層以乙酸乙酯萃取一次；將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供粗製產物。¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6)，主要組分： δ 9.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

8.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.78 (ddd, $J = 13.6, 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.35 (d, 一半的 AB 四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)。將此材料經由反相 HPLC 純化(管柱: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m; 移動相 A: 在水中的 0.05% 之三氟乙酸 (v/v); 移動相 B: 在乙腈中的 0.05% 之三氟乙酸 (v/v); 梯度: 5% 至 95% 之 B 經 8.54 分鐘, 隨後 95% 之 B 經 1.46 分鐘; 流速: 25 mL/分鐘), 以供給來自 C86 (DIAST-2) 的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (97)。產量: 8.3 mg, 15 μ mol, 48%。LCMS m/z 554.6 $[M+H]^+$ 。滯留時間: 2.72 分鐘(分析條件。管柱: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 移動相 A: 含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v); 移動相 B: 含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v); 梯度: 5.0% 至 95% 之 B 線性經 4.0 分鐘, 接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘; 流速: 2 mL/分鐘)。

實施例 98

來自 C85 (DIAST-1) 的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-

2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(98)



步驟 1. 來自 C85 (DIAS-1)的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]丙-2-基}-3-[2-胺基-3-(三氟甲基)戊醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺，鹽酸鹽(C88)之合成

將 1,4-二噁烷中的氯化氫溶液 (4 M；0.336 mL，1.34 mmol)添加至二氯甲烷 (1 mL)中的 C85 (DIAS-1)(77.3 mg，0.134 mmol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌 40分鐘後，添加甲醇 (0.5 mL)以改進溶解度。持續攪拌 2小時，這時 LCMS 分析表明完成去保護：LCMS *m/z* 476.2

[M+H]⁺。將反應混合物在真空中濃縮；將殘留物與庚烷共沸兩次，接著以二乙醚濕磨兩次，以提供成為白色固體的C88。產量：54.5 mg，0.106 mmol，79%。¹H NMR (400 MHz，DMSO-*d*₆)，特徵主峰：δ 8.53 (br s, 3H), 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 10.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 5H), 1.44 (d，一半的AB四重峰，*J* = 7.7 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

步驟2. 來自C85 (DIAST-1)的(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(2*S*)-1-胺基-1-側氧基-3-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙-2-基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(C89)之合成

將二氯甲烷(1 mL)中的C88 (54.5 mg，0.106 mmol)之0℃懸浮液以三乙胺(26 μL，0.19 mmol)處理，隨後以三氟乙酸酐(19.5 μL，29.1 mg，0.138 mmol)處理。在反應混合物於0℃下攪拌1小時又10分鐘後，添加三氟乙酸酐(1當量)；在30分鐘後，再添加三氟乙酸酐(9.4 μL，67 μmol)。持續攪拌45分鐘，這時LCMS分析表明完全轉化成C89：LCMS *m/z* 572.4 [M+H]⁺。將反應混合物分溶在水與乙酸乙酯之間且將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層依序以碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂

乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供 C89。產量：41.2 mg，72.1 μmol ，68%。 ^1H NMR (400 MHz，DMSO- d_6)，主要組分，特徵峰： δ 10.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.5, 11.2, 4.0 Hz, 1H), 1.39 (d，一半的 AB 四重峰， J = 7.7 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

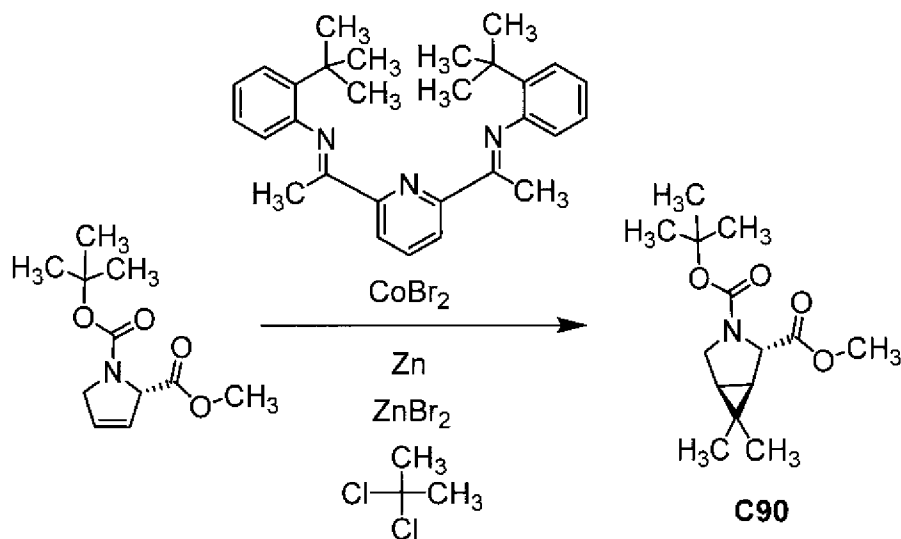
步驟 3. 來自 C85 (DIAST-1) 的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(98)之合成

將 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑；42.7 mg，0.179 mmol)添加至乙酸乙酯(0.8 mL)中的 C89 (41.0 mg，71.7 μmol)之溶液中。在反應混合物於室溫下攪拌 1 小時後，添加一刮勺的 *N*-(三乙基銨磺醯基)胺甲酸甲酯，內鹽(伯吉斯試劑)。持續攪拌 2 小時，隨之將反應混合物過濾且將濾餅以乙酸乙酯沖洗。將合併的過濾物以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗且將水層以乙酸乙酯萃取；將合併的有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮，以提供粗製產物。 ^1H NMR (600 MHz，DMSO- d_6)，主要組分，特徵峰： δ 10.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.94 (ddd, J

= 9.4, 8.1, 6.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 1.79 - 1.52 (m, 4H), 1.61 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.33 (d, 一半的AB四重峰, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 6H)。

將此材料經由反相 HPLC 純化 (管柱：Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 μ m；移動相 A：在水中的 0.05% 之三氟乙酸；移動相 B：在乙腈中的 0.05% 之三氟乙酸；梯度：5% 至 95% 之 B 經 8.54 分鐘，隨後 95% 之 B 經 1.46 分鐘；流速：25 mL/分鐘)，以供給來自 C85 (DIAST-1) 的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 (98)。產量：4.3 mg, 7.8 μ mol, 11%。LCMS m/z 554.6 $[M+H]^+$ 。滯留時間：2.80 分鐘 (分析條件。管柱：Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m；移動相 A：含有 0.05% 之三氟乙酸的水 (v/v)；移動相 B：含有 0.05% 之三氟乙酸的乙腈 (v/v)；梯度：5.0% 至 95% 之 B 線性經 4.0 分鐘，接著 95% 之 B 經 1.0 分鐘；流速：2 mL/分鐘)。

(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸
3-第三丁酯 2-甲酯 (C90) 之製備

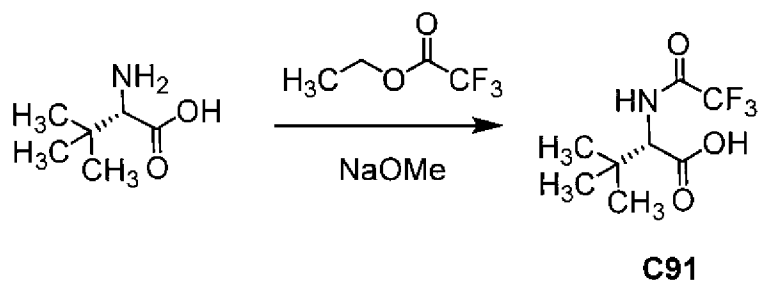


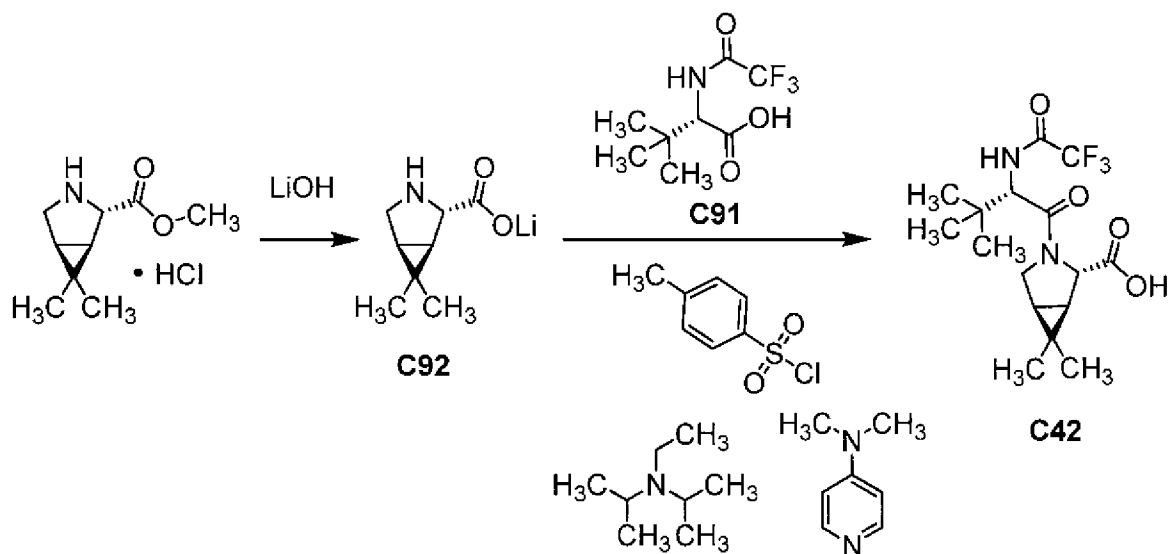
此製備係使用由 C. Uyeda 和 J. Werth 之 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 13902-13906 所記述之通用程序進行。將溴化鈷(II)(0.15 當量；0.146 g，0.667 mmol)、(1*E*,1'*E*)-1,1'-吡啶-2,6-二基雙[*N*-(2-第三丁基苯基)乙亞胺] (2-*t*-Bu^{Bu}PDI；0.15 當量；0.284 g，0.667 mmol) 及四氫呋喃(11 mL)裝入配備有磁攪拌棒、回流冷凝器、溫度計及氮氣入口的3頸燒瓶中。將濃稠的綠色懸浮液在室溫下攪拌隔夜且添加鋅(2.4 當量；0.70 g，11 mmol)及溴化鋅(1.1 當量；1.1 g，4.9 mmol)。在攪拌15分鐘後，反應混合物轉變成紫色且添加在四氫呋喃(7.5 mL)中的(2*S*)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(1.0 當量；1.0 g，4.4 mmol)之溶液及2,2-二氯丙烷(2.0 當量；1.0 g，8.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5天，隨之將其通過矽藻土墊過濾且以四氫呋喃(10.8 mL)沖洗。將過濾物與氯化銨飽和水溶液(3.5 mL)及乙酸乙酯(9.5 mL)組合；接著將層分離且將水相以乙酸乙酯(8.4 mL)萃取。將合併的有機萃取物以碳酸氫鈉飽和水溶液(10.5 mL)清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾

且濃縮至乾燥，以提供成為黃色油的(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸 3-第三丁酯 2-甲酯(C90)。產量：0.90 g，3.3 mmol，75%。以¹H NMR分析，此材料係以兩種胺甲酸酯旋轉異構物(~3：2之比)存在。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.20 & 4.09 (2 s, 1H), 3.74 & 3.75 (2 s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.44 & 3.38 (2 d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.43 & 1.38 (2 s, 9H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.03 & 0.98 & 0.96 (3 s, 6H)。ESI-MS (pos.) *m/z* (%) = 255.1 (12.5) [M - Me + H]⁺, 214.1 (100) [M - *t*-Bu + H]⁺, 170.2 (50) [M - Boc + H]⁺。

C42之替代製備法

(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C42)





步驟 1. 3-甲基-N-(三氟乙醯基)-L-纈胺酸(C91)之合成

將甲醇中的甲醇鈉溶液(25重量%；28.5 mL，124 mmol)添加至甲醇(30 mL)中的3-甲基-L-纈胺酸(99%，15 g，113 mmol)之溶液。接著添加三氟乙酸乙酯(130 mmol)且將反應混合物在40℃下攪拌，直到完全反應(約2.5小時)，隨之將其冷卻至20℃。在添加氫氯酸(1 M；136 mL，136 mmol)後，將混合物以乙酸乙酯(150 mL)稀釋且將層分離。將有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗兩次，經硫酸鎂乾燥且過濾。將庚烷添加至過濾物中，隨之將溶液在50℃下濃縮至5 mL/g體積。此程序進行兩次；在第二次蒸餾後，添加C91之晶種(50 mg；參見下文)。以過濾收集所得固體，以庚烷清洗且在40℃下乾燥，以提供成為灰白色固體的C91。產量：22.2 g，97.7 mmol，86%。

上文所使用之晶種係自使用3-甲基-L-纈胺酸進行的類似反應獲得；在含有C91的有機層經硫酸鎂乾燥且過濾

後，真空中濃縮以提供固體。將一部分的此固體用作為晶種材料。

物理化學數據係自以相同方式進行之反應所獲得的 C91 之樣品獲得。HRMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₈H₁₃F₃NO₃ 之計算值 228.0842；實測值 228.0842。觀察到的初離子為 C₈H₁₁F₃NNa₂O₃ [M+Na⁺]：計算值 272.0481；實測值 272.0482。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (s, 1H), 9.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H)。¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.9, 156.6 (q, $^2J_{CF}$ = 36.9 Hz), 115.8 (q, $^1J_{CF}$ = 287.7 Hz), 61.0, 33.6, 26.5。C91 之粉末 X 射線繞射圖案於圖 11 中給出；將特徵峰列於表 R 中。

表R. C91的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度
9.7	27	28.1	4	37.7	1
11.8	6	28.7	2	38.2	2
12.6	3	28.9	5	38.7	2
13.2	20	29.7	4	39.3	3
14.7	28	29.9	4	39.6	1
15.6	69	30.3	10	40.0	1
17.2	4	30.8	3	40.5	5
17.9	2	31.0	1	40.7	3
18.3	2	31.3	1	40.9	3
19.5	100	32.6	3	41.5	1
20.0	14	33.5	2	41.8	1
20.4	2	34.0	1	42.4	3
21.5	22	34.2	2	43.1	1
23.2	8	34.7	3	44.2	1
23.3	11	36.2	2	44.8	1
23.8	6	36.4	3	45.7	1
25.2	1	36.7	2	45.9	3
25.4	17	37.1	1	46.4	1
25.7	2	37.2	2	47.0	1
26.6	7	37.4	1	47.3	2
26.7	6	37.6	3	49.5	2

用於X射線結晶學之晶體係經由使用來自如上文相同批次之晶種自乙酸乙酯及己烷之再結晶而獲得。C91之單晶數據的ORTEP圖解顯示於圖12中。

C91之單晶X射線結構測定

單晶X射線分析

在 -100°C 下在 Bruker D8 Quest 繞射儀上執行數據收集。數據收集係由 ω 和 ϕ 掃描所組成。

結構係藉由使用 SHELX 套裝軟體以正方晶族手性空間群 $P4_12_12$ 之內在定相解析。接著將結構以全矩陣最小平方方法精修。發現所有的非氫原子且使用各向異性位移參數精修。

位於氮及氧上的氫原子係自傅立葉差分圖發現且以約束的距離精修。在 O2(H2Z) 及 O3(H3Z) 上的氫係作為電荷共享且精修為各 10.5 之佔有率。剩餘的氫原子係安置在計算出的位置上且容許搭坐在彼等的載承原子上。最終的精修包括所有氫原子之各向同性位移參數。

鑑定且據此建模在 $-\text{CF}_3$ 鏈段上以 $\sim 67/33$ 之比的群體佔有率無序 (Population occupancy disorder)。

使用概似法之絕對結構的分析 (霍夫特, 2008) 係使用 PLATON (Spek) 執行。結果表明絕對結構已經正確地分配。該方法計算出結構經正確地分配之或然率為 100%。霍夫特參數報告為 0.02, 具有 (4) 之 esd (估計之標準偏差), 及帕森氏參數報告為 0.02, 具有 (4) 之 esd。

最終的 R 指數為 4.1%。最終的差異傅立葉揭露無遺失或錯位的電子密度。

相關的晶體、數據收集及精修資訊總結於表 S 中。原子座標、鍵長度、鍵角度及位移參數列於表 T 至 V 中。

所使用之軟體及參考資料的列表可見於實施例 13, 固體形式 1 之單晶 X 射線結構測定中。

表S. C91之晶體數據及結構精修

實驗式	C ₈ H ₁₂ F ₃ NO ₃	
式重量	227.19	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	正方晶系	
空間群	P4 ₁ 2 ₁ 2	
晶格尺寸	<i>a</i> = 9.9168(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 9.9168(6) Å	$\beta = 90^\circ$
	<i>c</i> = 22.721(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
體積	2234.5(4) Å ³	
Z	8	
密度(計算值)	1.351 Mg/m ³	
吸收係數	1.184 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	944	
晶體大小	0.200 x 0.170 x 0.080 mm ³	
數據收集的 θ 範圍	4.866至70.114°	
指數範圍	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 10、-12 ≤ <i>k</i> ≤ 12、-27 ≤ <i>l</i> ≤ 27	
收集的反射	48160	
獨立的反射	2122 [<i>R</i> _{int} = 0.0392]	
達到 $\theta = 67.679^\circ$ 之完整性	99.8%	
吸收校正	經驗值	
精修方法	對 <i>F</i> ² 之全矩陣最小平方	
數據/約束/參數	2122 / 9 / 158	
對 <i>F</i> ² 之適合度	1.010	
最終的 <i>R</i> 指數[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0408， <i>wR</i> 2 = 0.1012	
<i>R</i> 指數(所有數據)	<i>R</i> 1 = 0.0429， <i>wR</i> 2 = 0.1039	
絕對結構參數	0.03(4)	
消光係數	n/a	
最大差異峰及洞	0.280及-0.215 e.Å ⁻³	

表T. C91之原子座標 ($\times 10^4$)及等效的各向同性位移參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) 。
U(eq)經定義為正交 U^{ij}張量之痕量的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
F(1)	9781(4)	8042(4)	5734(2)	107(1)
F(2)	10080(4)	7982(5)	6660(2)	100(2)
F(3)	9278(3)	6313(2)	6193(2)	87(1)
F(1A)	9349(11)	6675(12)	6782(5)	107(1)
F(2A)	9431(11)	6825(16)	5889(6)	100(2)
F(3A)	10149(10)	8346(8)	6346(8)	87(1)
N(1)	6809(2)	7369(2)	6335(1)	32(1)
O(1)	7784(2)	9443(2)	6392(1)	48(1)
O(2)	5226(2)	6038(2)	7066(1)	45(1)
O(3)	3695(2)	7680(2)	7101(1)	55(1)
C(1)	9239(3)	7599(3)	6263(2)	51(1)
C(2)	7850(3)	8227(2)	6339(1)	38(1)
C(3)	5426(2)	7871(2)	6390(1)	31(1)
C(4)	4731(2)	7135(2)	6890(1)	32(1)
C(5)	4628(3)	7777(3)	5796(1)	39(1)
C(6)	5489(3)	8387(4)	5311(1)	55(1)
C(7)	3336(3)	8612(4)	5846(1)	58(1)
C(8)	4303(4)	6312(3)	5650(1)	61(1)

表U. C91之鍵長度[Å]及角度[°]

F(1)-C(1)	1.389(5)
F(2)-C(1)	1.286(4)
F(3)-C(1)	1.286(4)
F(1A)-C(1)	1.498(10)
F(2A)-C(1)	1.162(10)
F(3A)-C(1)	1.183(9)
N(1)-C(2)	1.338(3)
N(1)-C(3)	1.464(3)
N(1)-H(1X)	0.97(2)
O(1)-C(2)	1.214(3)
O(2)-C(4)	1.259(3)
O(2)-H(2Z)	0.98(3)
O(3)-C(4)	1.256(3)
O(3)-H(3Z)	0.97(3)
C(1)-C(2)	1.522(4)
C(3)-C(4)	1.516(3)
C(3)-C(5)	1.566(3)
C(3)-H(3)	1.0000
C(5)-C(6)	1.520(4)
C(5)-C(8)	1.525(4)
C(5)-C(7)	1.530(4)
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(2)-N(1)-C(3)	120.4(2)
C(2)-N(1)-H(1X)	121.0(17)
C(3)-N(1)-H(1X)	118.6(17)

C(4)-O(2)-H(2Z)	113(4)
C(4)-O(3)-H(3Z)	116(4)
F(2A)-C(1)-F(3A)	114.0(9)
F(3)-C(1)-F(2)	111.1(4)
F(3)-C(1)-F(1)	101.2(3)
F(2)-C(1)-F(1)	105.3(3)
F(2A)-C(1)-F(1A)	99.3(10)
F(3A)-C(1)-F(1A)	101.7(9)
F(2A)-C(1)-C(2)	120.1(5)
F(3A)-C(1)-C(2)	114.6(5)
F(3)-C(1)-C(2)	116.6(2)
F(2)-C(1)-C(2)	112.7(3)
F(1)-C(1)-C(2)	108.6(3)
F(1A)-C(1)-C(2)	103.1(4)
O(1)-C(2)-N(1)	126.2(2)
O(1)-C(2)-C(1)	117.8(2)
N(1)-C(2)-C(1)	116.0(2)
N(1)-C(3)-C(4)	109.07(19)
N(1)-C(3)-C(5)	112.25(19)
C(4)-C(3)-C(5)	112.80(19)
N(1)-C(3)-H(3)	107.5
C(4)-C(3)-H(3)	107.5
C(5)-C(3)-H(3)	107.5
O(3)-C(4)-O(2)	124.7(2)
O(3)-C(4)-C(3)	116.8(2)
O(2)-C(4)-C(3)	118.4(2)
C(6)-C(5)-C(8)	109.9(2)
C(6)-C(5)-C(7)	108.0(2)
C(8)-C(5)-C(7)	110.8(3)
C(6)-C(5)-C(3)	108.5(2)
C(8)-C(5)-C(3)	110.6(2)
C(7)-C(5)-C(3)	109.1(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5

C(5)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(7)-H(7A)	109.5
C(5)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(5)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(5)-C(8)-H(8A)	109.5
C(5)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(5)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5

用於產生等效原子的對稱轉換。

表V. C91之各向異性位移參數 (Å² x 10³)。
各向異性位移因子指數係採取以下形式： $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 。

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
F(1)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
F(1A)	84(2)	107(3)	129(3)	42(2)	67(2)	41(2)
F(2A)	54(2)	128(4)	120(3)	-64(3)	-31(2)	22(2)
F(3A)	36(1)	29(1)	195(4)	-15(2)	21(2)	0(1)
N(1)	29(1)	27(1)	40(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
O(1)	43(1)	30(1)	72(1)	-5(1)	14(1)	-3(1)
O(2)	52(1)	39(1)	44(1)	13(1)	11(1)	3(1)
O(3)	50(1)	60(1)	54(1)	17(1)	23(1)	12(1)
C(1)	36(1)	33(1)	83(2)	-14(1)	4(1)	-5(1)
C(2)	38(1)	30(1)	44(1)	-5(1)	7(1)	-3(1)
C(3)	32(1)	28(1)	32(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(4)	31(1)	33(1)	32(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	42(1)	33(1)	6(1)	-2(1)	2(1)
C(6)	63(2)	67(2)	35(1)	10(1)	8(1)	9(2)
C(7)	43(2)	77(2)	55(2)	15(2)	-2(1)	14(2)
C(8)	77(2)	54(2)	50(2)	-4(1)	-22(2)	-11(2)

步驟 2. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鋰(C92)之合成

將氫氧化鋰單水合物 (29.0 g , 678 mmol)添加至四氫呋喃(950 mL)及水(48 mL)中的(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，鹽酸鹽 (68.5 g , 333 mmol)之混合物中。將反應混合物在 25℃ 下攪拌，直到完

全水解，隨之經由過濾收集固體，以5%水之四氫呋喃溶液(400 mL)清洗且在70°C之真空下乾燥，以供給成為白色至灰白色固體的C92。產量：47.6 g，295 mmol，89%。物理化學數據係自以相同方式進行之反應所獲得的C92之樣品獲得。

HRMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ C₈H₁₄NO₂ 之計算值 156.1019；實測值 156.1019。¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 3.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 0.86 (s, 2H), 0.83 (s, 3H)。¹³C NMR (150.8 MHz, D₂O) δ 182.7, 62.3, 45.6, 35.5, 30.0, 25.8, 19.3, 12.7。C92之粉末X射線繞射圖案於圖13中給出；將特徵峰列於表W中。

表W. C92的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度
5.1	4	20.2	6	30.2	4
6.0	100	20.8	19	30.5	2
7.3	17	21.4	2	31.4	18
8.7	3	21.9	4	32.2	5
10.2	6	22.3	16	32.6	22
12.1	20	22.8	7	33.8	3
12.7	2	23.8	3	34.3	3
13.7	2	24.5	9	35.2	3
15.3	15	24.8	3	35.9	10
15.7	6	25.5	21	36.7	4
16.7	78	26.2	5	37.4	4
17.2	8	26.5	4	37.8	4
18.0	3	28.4	10	39.0	2
18.8	95	29.0	10	39.2	1
19.5	14	29.5	4	39.8	1

步驟 3. (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C42)之合成

將四氫呋喃(10 mL)中的C91 (1.29 g，5.68 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(0.60 g，4.8 mmol)與*N,N*-二異丙基乙胺(1.70 mL，9.75 mmol)之混合物以對甲苯磺醯氯(0.99 g，5.2 mmol)處理。在反應混合物於20℃下攪拌2小時後，裝入C92 (75.7質量%，1.00 g，4.70 mmol)且在20℃下持續攪拌隔夜。將所得漿液與乙酸丙-2-酯(10 mL)混合且依序以檸檬酸水溶液(10%，10 mL)及水(10 mL)清洗。接著將有

機層濃縮，隨之添加乙酸丙-2-酯(5 mL)，隨後以加料漏斗逐滴添加庚烷(15 mL)。經由過濾分離出固體且在真空下乾燥，以供給成為白色固體的(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(C42)。產量：1.2 g。此化合物顯現兩組NMR信號。具有20：1之莫耳比的主要及次要組分別對應於三級醯胺之*Z*及*E*異構物。樣品亦含有相對於C42的37%之莫耳比的乙酸異丙酯，顯示在4.86、1.96和1.17 ppm之¹H共振，及在169.7、66.9、21.5和21.0 ppm之¹³C共振。¹H及¹³C信號係使用於兩者皆設定至0 ppm之TMS信號作為參考。

HRMS-ESI⁺ (*m/z*)：[*M*+*H*]⁺ C₁₆H₂₄F₃N₂O₄之計算值365.1683；實測值：365.1684。¹H NMR (600 MHz，DMSO-*d*₆) δ 主要：9.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.83 (s, 3H)；次要：9.11 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。¹³C NMR (150.8 MHz，DMSO-*d*₆) δ 主要：172.3, 167.5, 156.8 (²*J*_{CF} = 37.0 Hz), 115.7 (¹*J*_{CF} = 287.7 Hz), 59.1, 58.0, 47.1, 34.6, 29.6, 26.7, 26.1, 25.6, 18.7, 12.0；次要：172.3,

168.1, 155.9 ($^2J_{\text{CF}} = 36.8 \text{ Hz}$), 115.8 ($^1J_{\text{CF}} = 288.1 \text{ Hz}$), 59.9, 57.3, 46.4, 36.2, 32.1, 26.2, 26.0, 24.4, 19.0, 12.7。C42之粉末X射線繞射圖案於圖14中給出；將特徵峰列於表X中。

用於粉末X射線繞射操作及單晶X射線結構測定兩者之結晶法係如以下方式進行。將乙醇(9 mL)中的C42 (2.96 g)之溶液在攪拌(3500 rpm)下加熱至40°C，隨之經10分鐘添加水(10.5 mL)。接著經4小時添加額外的水(16.5 mL)，將混合物冷卻至10°C且容許攪拌隔夜。在過濾後，將濾餅以水(6 mL)清洗且在50°C下乾燥，以供給晶形C42 (2.6 g)。

表X. C42的選出之粉末X射線繞射峰

角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度	角度 (°2θ)	相對強度
7.4	100	24.2	3	37.4	1
9.4	73	24.4	2	38.3	1
12.0	15	25.3	4	39.0	1
12.9	16	25.5	4	39.7	1
14.1	9	27.6	6	40.1	1
14.9	26	28.6	1	41.2	1
17.4	7	29.5	4	41.9	1
17.7	35	31.4	2	42.6	1
19.0	18	31.5	3	46.3	1
19.2	12	32.4	1		
19.7	17	33.2	1		
20.4	9	34.1	1		
20.6	4	34.5	2		
22.4	3	35.7	1		
23.0	3	36.1	0		
23.2	2	36.6	1		

C42之單晶數據的 ORTEP圖解顯示於圖 15中。

C42之單晶 X射線結構測定

單晶 X射線分析

在室溫下在 Bruker D8 Venture繞射儀上執行數據收集。數據收集係由 ω 和 ϕ 掃描所組成。應用每一框架 0.3 度寬度之特定的數據策略以分離域，由此消除任何 TWIN及偽對稱問題。

結構係藉由使用 SHELX套裝軟體以菱形晶族群 *R*3之內在定相解析。接著將結構以全矩陣最小平方法精修。發現

所有的非氫原子且使用各向異性位移參數精修。

位於氮及氧上的氫原子係自傅立葉差分圖發現且以約束的距離精修。剩餘的氫原子係安置在計算出的位置上且容許搭坐在彼等的載承原子上。最終的精修包括所有氫原子之各向同性位移參數。

使用概似法之絕對結構的分析(霍夫特，2008)係使用 PLATON (Spek)執行。結果表明絕對結構已經正確地分配。該方法計算出結構經正確地分配之或然率為 100%。霍夫特參數報告為 -0.08，具有 (7) 之 esd (估計之標準偏差)，及帕森氏參數報告為 -0.09，具有 (6) 之 esd。

鑑定且據此處理在 C1_F1_F2 鏈段上以 78：22 之比的群體位點無序 (Population site disorder)。

最終的 R 指數為 5.8%。最終的差異傅立葉揭露無遺失或錯位的電子密度。

相關的晶體、數據收集及精修資訊總結於表 Y 中。原子座標、鍵長度、鍵角度及位移參數列於表 Z 至 BB 中。

所使用之軟體及參考資料的列表可見於實施例 13，固體形式 1 之單晶 X 射線結構測定中。

表Y. C42之晶體數據及結構精修

實驗式	C ₁₆ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄	
式重量	364.36	
溫度	296(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	三方晶系	
空間群	R3	
晶格尺寸	$a = 14.1740(6) \text{ Å}$	$\alpha = 114.11^\circ$
	$b = 14.1740(6) \text{ Å}$	$\beta = 114.11^\circ$
	$c = 14.1740(6) \text{ Å}$	$\gamma = 114.11^\circ$
體積	1715.9(4) Å ³	
Z	3	
密度(計算值)	1.058 Mg/m ³	
吸收係數	0.788 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	576	
晶體大小	0.220 x 0.100 x 0.100 mm ³	
數據收集的 θ 範圍	6.445至80.034°	
指數範圍	-17 ≤ <i>h</i> ≤ 16、-14 ≤ <i>k</i> ≤ 16、-14 ≤ <i>l</i> ≤ 17	
收集的反射	13310	
獨立的反射	4011 [<i>R</i> _{int} = 0.0369]	
達到 $\theta = 67.679^\circ$ 之完整性	98.9%	
吸收校正	經驗值	
精修方法	對 <i>F</i> ² 之全矩陣最小平方	
數據/約束/參數	4011 / 6 / 244	
對 <i>F</i> ² 之適合度	1.056	
最終的 <i>R</i> 指數[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0582， <i>wR</i> 2 = 0.1675	
<i>R</i> 指數(所有數據)	<i>R</i> 1 = 0.0611， <i>wR</i> 2 = 0.1710	
絕對結構參數	-0.09(6)	
消光係數	n/a	
最大差異峰及洞	0.292及-0.174 e.Å ⁻³	

表Z. C42之原子座標($\times 10^4$)及等效的各向同性位移參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。
U(eq)經定義為正交 U 張量之痕量的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
C(1)	9738(11)	9749(11)	7504(7)	172(4)
F(1)	9100(20)	9860(20)	7899(14)	233(6)
F(3)	9757(18)	8823(16)	7411(12)	171(4)
F(1A)	9950(80)	10650(90)	8270(60)	233(6)
F(3A)	10320(70)	9400(60)	7630(50)	171(4)
F(2)	11182(13)	11032(10)	8680(7)	296(6)
N(1)	9252(4)	8810(4)	5336(3)	75(1)
N(2)	6546(2)	6624(2)	1650(2)	49(1)
O(1)	9065(6)	10407(6)	6229(5)	130(2)
O(2)	7738(3)	6229(3)	2739(3)	88(1)
O(3)	7054(3)	5611(3)	-16(3)	79(1)
O(4)	5159(3)	3362(2)	-1315(3)	80(1)
C(2)	9318(6)	9683(6)	6263(5)	97(2)
C(3)	8891(4)	8676(4)	4135(3)	66(1)
C(4)	10197(4)	9437(4)	4311(4)	80(1)
C(5)	9748(5)	9404(6)	3121(6)	98(1)
C(6)	10798(6)	8766(7)	4324(7)	109(2)
C(7)	11359(5)	10996(5)	5744(6)	110(2)
C(8)	7683(3)	7092(3)	2793(3)	60(1)
C(9)	5449(3)	5104(3)	340(3)	50(1)
C(10)	5997(3)	4749(3)	-338(3)	56(1)
C(11)	4191(3)	4863(3)	-607(3)	53(1)
C(12)	3540(3)	5182(4)	-65(3)	60(1)
C(13)	1999(4)	4426(5)	-1228(5)	78(1)
C(14)	3859(5)	5374(5)	1178(5)	80(1)
C(15)	4643(3)	6293(3)	127(3)	54(1)
C(16)	6198(3)	7435(3)	1506(3)	59(1)

表AA. C42之鍵長度[Å]及角度[°]

C(1)-F(1A)	1.09(5)
C(1)-F(3A)	1.12(5)
C(1)-F(1)	1.271(14)
C(1)-F(3)	1.277(13)
C(1)-F(2)	1.404(14)
C(1)-C(2)	1.556(9)
N(1)-C(2)	1.321(6)
N(1)-C(3)	1.463(5)
N(1)-H(1X)	0.94(2)
N(2)-C(8)	1.333(4)
N(2)-C(9)	1.464(4)
N(2)-C(16)	1.477(3)
O(1)-C(2)	1.230(6)
O(2)-C(8)	1.231(4)
O(3)-C(10)	1.199(4)
O(4)-C(10)	1.311(4)
O(4)-H(4Y)	0.98(2)
C(3)-C(8)	1.517(5)
C(3)-C(4)	1.556(6)
C(3)-H(3)	0.9800
C(4)-C(5)	1.512(8)
C(4)-C(6)	1.515(6)
C(4)-C(7)	1.533(6)
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9600
C(6)-H(6B)	0.9600
C(6)-H(6C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(9)-C(11)	1.508(4)

C(9)-C(10)	1.521(4)
C(9)-H(9)	0.9800
C(11)-C(15)	1.507(4)
C(11)-C(12)	1.510(4)
C(11)-H(11)	0.9800
C(12)-C(14)	1.496(5)
C(12)-C(15)	1.512(5)
C(12)-C(13)	1.530(5)
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(15)-C(16)	1.510(4)
C(15)-H(15)	0.9800
C(16)-H(16A)	0.9700
C(16)-H(16B)	0.9700
F(1A)-C(1)-F(3A)	133(4)
F(1)-C(1)-F(3)	109.3(14)
F(1A)-C(1)-C(2)	105(2)
F(3A)-C(1)-C(2)	109.0(19)
F(1)-C(1)-C(2)	115.0(7)
F(3)-C(1)-C(2)	118.2(6)
F(2)-C(1)-C(2)	104.7(9)
C(2)-N(1)-C(3)	119.5(3)
C(2)-N(1)-H(1X)	112(3)
C(3)-N(1)-H(1X)	128(3)
C(8)-N(2)-C(9)	118.3(2)
C(8)-N(2)-C(16)	128.7(2)
C(9)-N(2)-C(16)	113.0(2)
C(10)-O(4)-H(4Y)	103(3)
O(1)-C(2)-N(1)	127.2(5)
O(1)-C(2)-C(1)	118.2(4)
N(1)-C(2)-C(1)	114.5(4)

N(1)-C(3)-C(8)	106.8(3)
N(1)-C(3)-C(4)	113.3(3)
C(8)-C(3)-C(4)	113.4(3)
N(1)-C(3)-H(3)	107.7
C(8)-C(3)-H(3)	107.7
C(4)-C(3)-H(3)	107.7
C(5)-C(4)-C(6)	111.0(5)
C(5)-C(4)-C(7)	108.8(4)
C(6)-C(4)-C(7)	108.5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	108.7(3)
C(6)-C(4)-C(3)	112.1(4)
C(7)-C(4)-C(3)	107.5(4)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(8)-N(2)	119.3(3)
O(2)-C(8)-C(3)	121.0(3)
N(2)-C(8)-C(3)	119.8(2)
N(2)-C(9)-C(11)	105.0(2)
N(2)-C(9)-C(10)	110.4(2)

C(11)-C(9)-C(10)	112.2(2)
N(2)-C(9)-H(9)	109.7
C(11)-C(9)-H(9)	109.7
C(10)-C(9)-H(9)	109.7
O(3)-C(10)-O(4)	124.6(3)
O(3)-C(10)-C(9)	125.1(3)
O(4)-C(10)-C(9)	110.4(3)
C(15)-C(11)-C(9)	107.9(2)
C(15)-C(11)-C(12)	60.1(2)
C(9)-C(11)-C(12)	118.0(2)
C(15)-C(11)-H(11)	118.7
C(9)-C(11)-H(11)	118.7
C(12)-C(11)-H(11)	118.7
C(14)-C(12)-C(11)	121.8(3)
C(14)-C(12)-C(15)	121.6(3)
C(11)-C(12)-C(15)	59.8(2)
C(14)-C(12)-C(13)	113.5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	114.8(3)
C(15)-C(12)-C(13)	115.3(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(12)-C(14)-H(14A)	109.5
C(12)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(12)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(11)-C(15)-C(16)	108.6(2)
C(11)-C(15)-C(12)	60.04(19)
C(16)-C(15)-C(12)	120.2(3)
C(11)-C(15)-H(15)	117.9

C(16)-C(15)-H(15)	117.9
C(12)-C(15)-H(15)	117.9
N(2)-C(16)-C(15)	104.0(2)
N(2)-C(16)-H(16A)	111.0
C(15)-C(16)-H(16A)	111.0
N(2)-C(16)-H(16B)	111.0
C(15)-C(16)-H(16B)	111.0
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.0

用於產生等效原子的對稱轉換。

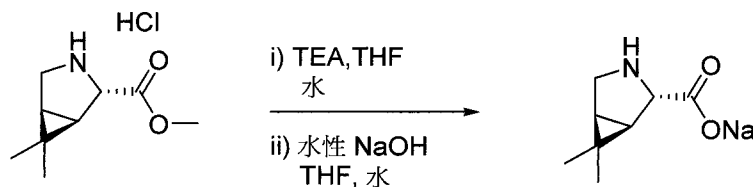
表BB. C42之各向異性位移參數 (Å² x 10³)。各向異性位移因子指數係採取以下形式： $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 。

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	249(10)	244(10)	92(4)	107(6)	116(6)	219(9)
F(1)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(1A)	349(14)	444(17)	236(8)	274(10)	264(10)	348(15)
F(3A)	299(12)	246(10)	152(5)	168(7)	178(7)	234(10)
F(2)	294(11)	235(8)	94(3)	84(4)	57(5)	147(8)
N(1)	80(2)	83(2)	52(1)	41(1)	37(1)	65(2)
N(2)	52(1)	49(1)	44(1)	31(1)	30(1)	39(1)
O(1)	170(4)	160(4)	107(3)	88(3)	95(3)	145(4)
O(2)	83(2)	74(2)	73(2)	50(1)	32(1)	59(1)
O(3)	82(2)	56(1)	91(2)	43(1)	69(2)	42(1)
O(4)	71(1)	50(1)	93(2)	32(1)	61(1)	39(1)
C(2)	109(3)	117(4)	73(2)	59(3)	57(2)	93(3)
C(3)	62(2)	62(2)	51(2)	33(1)	28(1)	47(2)
C(4)	62(2)	64(2)	71(2)	36(2)	35(2)	42(2)
C(5)	76(2)	85(3)	94(3)	58(2)	54(2)	44(2)
C(6)	97(3)	111(4)	134(4)	83(4)	80(3)	82(3)
C(7)	69(2)	70(2)	84(3)	30(2)	32(2)	34(2)
C(8)	62(2)	59(2)	56(2)	40(1)	36(1)	46(1)
C(9)	55(1)	48(1)	49(1)	33(1)	35(1)	37(1)
C(10)	56(2)	50(1)	57(2)	34(1)	39(1)	38(1)
C(11)	53(1)	54(1)	45(1)	31(1)	32(1)	38(1)
C(12)	61(2)	69(2)	63(2)	46(2)	44(1)	50(2)
C(13)	62(2)	85(2)	86(2)	57(2)	50(2)	54(2)
C(14)	91(3)	109(3)	89(2)	77(2)	72(2)	77(2)
C(15)	57(2)	57(2)	50(1)	38(1)	33(1)	43(1)
C(16)	60(2)	51(1)	57(2)	35(1)	33(1)	42(1)

除了根據上述方法製備 (1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-

羧酸(C42)以外，亦可如下文直接顯示的反應流程之描述來製備化合物。在步驟1中，將(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽先以四氫呋喃與水之混合物中的三乙胺處理以中和鹽酸鹽，隨後使用四氫呋喃與水之混合物中的氫氧化鈉水解甲酯，以提供(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鈉。

(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鈉之製備



將四氫呋喃(30 mL)、水(7.5 mL)、三乙胺(7.62 mL, 54.7 mmol)及(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽(7.59 g, 36.9 mmol)添加至適合的容器中。將混合物在25℃下攪拌至少30分鐘。停止攪拌且分離層。在單獨的容器中，在40℃及攪拌下添加28 w/w%之水性氫氧化鈉(4.19 mL, 38.3 mmol)及四氫呋喃(71 mL)。添加來自分離之含有在四氫呋喃中的(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯之溶液的有機層之25%，且將溶液以(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鈉(0.1182 g, 0.7336 mmol-自類似的程序於先前製得)種晶。將混合物保持在40℃下至少15分鐘且緩慢地添加剩餘的75%之有機層。將混合物保持在40℃並攪拌下16小時，接著緩慢地冷卻至20℃且保持至少4

h。將所得固體 (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-2-羧酸鈉以過濾分離，以四氫呋喃 (43 mL) 及水 (2.25 mL) 所組成之溶液清洗。將固體材料在 70℃ 之真空下乾燥以給出成為晶形固體的 6.13 g (93.8%) 之 (1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-2-羧酸鈉。PXRD 係根據上述方法測定。

晶形(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鈉的選定之PXRD峰

角度 2-Θ ± 0.2 °2-Θ	相對強度	角度 2-Θ ± 0.2 °2-Θ	相對強度	角度 2-Θ ± 0.2 °2-Θ	相對強度
5.5	19	19.0	15	29.8	4
5.9	9	19.3	100	30.3	8
6.6	59	21.3	45	30.8	8
10.7	2	23.2	12	32.0	3
16.0	9	23.5	17	32.5	5
16.3	6	24.2	20	33.8	7
16.7	10	25.8	11	34.6	4
17.0	52	26.0	8	35.8	6
17.3	42	26.7	4	36.6	8
17.7	15	28.1	3	36.9	7
18.5	7	28.9	6	37.6	3

(S)-3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丁酸(C91)的選定之PXRD峰

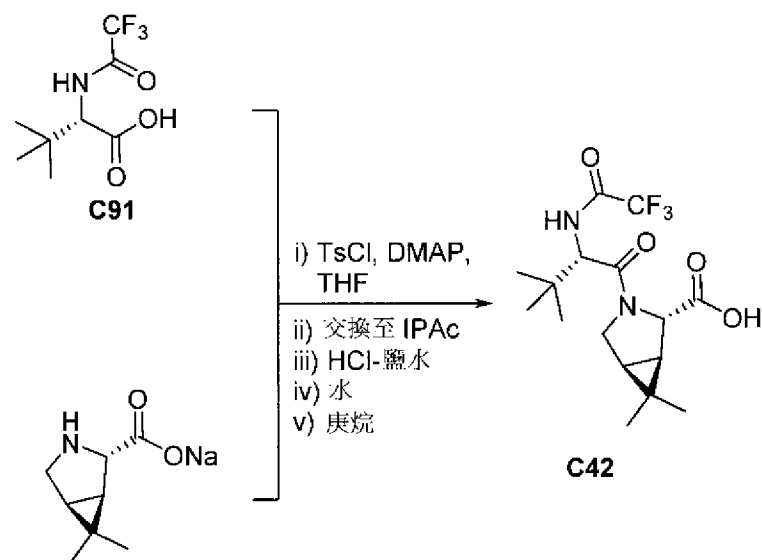
角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度	角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度	角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度
9.7	27	28.1	4	37.7	1
11.8	6	28.7	2	38.2	2
12.6	3	28.9	5	38.7	2
13.2	20	29.7	4	39.3	3
14.7	28	29.9	4	39.6	1
15.6	69	30.3	10	40.0	1
17.2	4	30.8	3	40.5	5
17.9	2	31.0	1	40.7	3
18.3	2	31.3	1	40.9	3
19.5	100	32.6	3	41.5	1
20.0	14	33.5	2	41.8	1
20.4	2	34.0	1	42.4	3
21.5	22	34.2	2	43.1	1
23.2	8	34.7	3	44.2	1
23.3	11	36.2	2	44.8	1
23.8	6	36.4	3	45.7	1
25.2	1	36.7	2	45.9	3
25.4	17	37.1	1	46.4	1
25.7	2	37.2	2	47.0	1
26.6	7	37.4	1	47.3	2
26.7	6	37.6	3	49.5	2

(S)-3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丁酸(C91)之晶體數據及結構精修

識別碼	E178	
實驗式	C8 H12 F3 N O3	
式重量	227.19	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	正方晶系	
空間群	P4 ₁ 2 ₁ 2	
晶格尺寸	a = 9.9168(6) Å	a = 90° °
	b = 9.9168(6) Å	b = 90° °
	c = 22.721(2) Å	g = 90° °
體積	2234.5(4) Å ³	
Z	8	
密度(計算值)	1.351 Mg/m ³	
吸收係數	1.184 mm ⁻¹	
F(000)	944	
晶體大小	0.200 x 0.170 x 0.080 mm ³	
數據收集的θ範圍	4.866至70.114° °	
指數範圍	-11<=h<=10、-12<=k<=12、-27<=l<=27	
收集的反射	48160	
獨立的反射	2122 [R(int) = 0.0392]	
達到θ = 67.679°之完整性	99.8 %	
吸收校正	經驗值	
精修方法	對F ² 之全矩陣最小平方	
數據/約束/參數	2122 / 9 / 158	
對F ² 之適合度	1.010	
最終的R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1012	
R指數(所有數據)	R1 = 0.0429, wR2 = 0.1039	
絕對結構參數	0.03(4)	
消光係數	n/a	
最大差異峰及洞	0.280及-0.215 e.Å ⁻³	

在步驟2中，接著將所得(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸鈉與(S)-3,3-二甲基-2-(2,2,2-三

氟乙醯胺基)丁酸在四氫呋喃中的對甲苯磺醯氯及二甲基胺基吡啶的存在下偶合。移除四氫呋喃且以乙酸異丙酯置換，隨後以鹽水中的HCl處理，隨後以水及庚烷後處理，以提供C42。



將晶形C42以PXRD特徵化且鑑定自延長的乾燥時間或更高的溫度所獲得的額外形式。

自延長的乾燥時間或更高的溫度所獲得的C42-晶形的選定之PXRD峰

角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度	角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度	角度 2- Θ $\pm 0.2^\circ 2-\Theta$	相對強度
10.2	3	25.7	11	33.7	1
10.8	100	26.1	3	34.1	1
12.6	22	26.8	2	34.6	4
13.3	21	27.1	2	35.1	3
13.8	88	27.4	7	35.5	1
16.3	59	27.8	7	36.3	4
17.1	39	28.0	3	36.9	6
18.7	5	28.2	3	38.2	6
18.9	2	29.0	2	38.8	2
19.5	20	29.5	4	39.3	1
19.9	18	29.8	2	39.6	2
20.3	2	30.1	2	39.8	2
20.6	26	30.6	7	40.2	2
20.8	63	30.9	3	42.2	3
21.7	6	31.2	3	44.2	2
22.2	20	32.0	8	44.7	3
23.4	8	32.7	4	47.0	2
23.7	18	32.9	4	47.3	2
24.5	7	33.1	5		
25.4	9	33.5	1		

來自 SARS-CoV-2 感染之抗病毒活性

化合物類預防經 SARS-CoV-2 冠狀病毒誘導之細胞死亡或細胞病變效應的能力可經由細胞生存力來評定，其使用利用螢光素酶測量作為終點的細胞內 ATP 之檢定格式。簡言之，將富含 hACE2 表現之 VeroE6 細胞在 BSL-3 lab 中分批以 0.002 之感染複數 (multiplicity of infection) 的 SARS-

CoV-2 (USA_WA1/2020)接種。接著將經病毒接種之細胞以4,000個細胞/孔之密度添加至檢定即用型化合物盤中。在3天培育後，此時經病毒誘導之細胞病變效應在未經處理且經感染之對照條件下為95%，細胞生存力係使用量化ATP含量之Cell Titer-Glo (Promega)根據製造商方案評估。化合物類之細胞毒性係以並行的未感染細胞評定。試驗化合物類係單獨或在2 μ M濃度之P-醣蛋白(P-gp)抑制劑CP-100356的存在下測試。包含CP-100356係為了評定試驗化合物類是否自具有高的P-醣蛋白表現水平之VeroE6細胞流出。各濃度試驗化合物的百分比效應係基於各檢定盤上的無病毒對照孔及含病毒對照孔之值來計算。對50%之反應(EC₅₀)值所需的濃度係使用4-參數對數模式以該等數據來測定。當>3且最高劑量達到 $\geq 50\%$ 之效應時，EC₅₀曲線擬合3之希爾(Hill)斜率。若在大於30%之效應下檢測出細胞毒性，則自EC₅₀測定中排除對應的濃度數據。

關於細胞毒性盤，各濃度試驗化合物的百分比效應係基於各檢定盤上的僅細胞之對照孔及含有海亞敏(hyamine)之對照孔的值來計算。CC₅₀值係使用4-參數對數模式來計算。接著TI係藉由CC₅₀值除以EC₅₀值來計算。

SARS-CoV-2冠狀病毒3C蛋白酶FRET檢定法及分析

SARS-CoV-2的主要蛋白酶3CLpro之蛋白分解活性係使用連續螢光共振能量轉移(FRET)檢定法監測。SARS-CoV-2 3CLpro檢定法測量全長SARS-CoV-2 3CL蛋白酶切

割具有以下序列的合成螢光受質肽之活性：在共有肽上建模之 Dabcyl-KTSAVLQ-SGFRKME-Edans (V. Grum-Tokars 等人之 Evaluating the 3C-like protease activity of SARS-coronavirus: recommendations for standardized assays for drug discovery. Virus Research 133 (2008) 63-73)。經切割之 Edans 肽的螢光(激發 340 nm/發射 490 nm)係使用螢光強度方案在 Flexstation 讀取機(Molecular Devices)上測量。螢光信號在 PF-835231, SARS-CoV-2 3CLpro 之有效力的抑制劑存在下降低。檢定反應緩衝劑含有 20 mM Tris-HCl (pH 7.3)、100 nM NaCl、1 mM EDTA 及 25 μ M 肽受質。酵素反應係以添加 15 nM SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶開始且容許在 23°C 下繼續進行 60 min。抑制及活性百分比係基於不含化合物(0%之抑制/100%之活性)之對照孔及對照化合物(100%之抑制/0%之活性)來計算。IC₅₀值係使用四參數擬合模式及使用 ABASE 軟體(IDBS)產生。K_i值係使用 ABASE 軟體(IDBS)以固定至 15 nM 之酵素濃度參數、固定至 14 μ M 之 K_m 參數及固定至 25 μ M 之受質濃度參數擬合莫理森(Morrison)方程式。

SARS-CoV-2 冠狀病毒 3CL 蛋白酶之蛋白分解活性係使用連續螢光共振能量轉移檢定法測量。SARS-CoV-2 3CL^{pro} FRET 檢定法測量 TAMRA-SITSAVLQSGFRKMK-(DABCYL)-OH 至 TAMRA-SITSAVLQ 及 SGFRKMK(DABCYL)-OH 之蛋白酶催化切割。經切割之 TAMRA 肽之螢光(激發 558 nm/發射 581 nm)係使用 TECAN

SAFIRE 螢光盤讀取機經 10 min 過程測量。典型的反應溶液含有 20 mM HEPES (pH 7.0)、1 mM EDTA、4.0 μ M FRET 受質、4% 之 DMSO 及 0.005% 之 Tween-20。檢定係以添加 25 nM SARS 3CL^{pro} (SARS 冠狀病毒完全基因組序列 (NCBI 登錄號 AY278741) 之厄巴尼株 (Urbani strain) 的核苷酸序列 9985-10902) 開始。抑制百分比係在 0.001 mM 抑制劑水平下 = 重複測定。數據係使用以下公式的非線性回歸分析程式 Kalidagraph 分析：

$$FU = \text{偏移 (offset)} + (\text{限值 (limit)}) (1 - e^{-(k_{obs})t})$$

其中偏移等於未經切割之肽受質的螢光信號及限值等於經完全切割之肽受質的螢光。 k_{obs} 為此反應之第一級速率常數，且在沒有任何抑制劑存在下代表受質的利用率。在含有不可逆的抑制劑及其中計算限值小於理論最大限值的 20% 之酵素啟動反應中，經計算之 k_{obs} 代表冠狀病毒 3C 蛋白酶之失活率。 k_{obs} 相對於 [I] 之繪圖的斜率 (k_{obs}/I) 為抑制劑對酵素之親留性 (avidity) 量度。關於非常快的不可逆抑制劑， k_{obs}/I 係自僅一或兩個 [I] 之觀測值來計算，而不作為斜率計算。

表 2. 實施例 1 至 84 之生物學活性及 IUPAC 名稱

實施 例編 號	幾何平 均值 K_i (μ M)	所使用 之計數 K_i (μ M)	幾何平 均值 EC_{50} (μ M)	所使用 之計數 EC_{50} (μ M)	IUPAC 名稱
1	0.013	4	0.246	7	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[<i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
2	1.08	3	7.52	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -(吡咯啉-1-基乙醯基)- <i>L</i> -白胺醯胺，三氟乙酸鹽
3	0.439	2	6.74	6	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -(2,6-二氯苯甲醯基)-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
4	0.026	3	1.36	15	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
5	>0.351	2	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

6	0.023	2	0.279	4	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
7	0.798	1	43.1	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3]噻唑-2-甲醯胺
8	0.917	3	5.75	2	<i>N</i> -{1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺， DIAST-1
9	0.254	4	0.970	4	<i>N</i> -{1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[環己基(甲氧基)乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺， DIAST-2
10	0.056	4	2.09	4	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

11	0.297	3	4.78	4	<i>N</i> ² -[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺鹽胺
12	0.539	3	6.33	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[(3,3-二氟環丁基)乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺鹽胺
13	0.003	6	0.075	18	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺鹽基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
14	0.302	2	N.D. ¹		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-5,5,5-三氟-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
15	0.002	1	0.360	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

16	0.018	2	>2.53	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
17	0.053	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
18	0.019	2	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
19	0.208	2	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-3,5-二氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
20	0.005	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

21	N.D.	N.D.	>3.17	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
22	0.066	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
23	0.021	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5,7-二氟-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
24	1.93	2	6.30	6	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}- <i>L</i> -白胺醯胺
25	N.D.		37	2	<i>N</i> -{1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -(環己基羰基)-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺，DIAST-1
26	N.D.		>100	1	<i>N</i> -{1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -(環己基羰基)-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺，DIAST-2

27	4.50	2	44.9	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -[(丙-2-基氧基)乙醯基]- <i>L</i> -白胺醯胺
28	1.79	2	7.26	4	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[(環己氧基)乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
29	2.23	2	28.1	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -(4,4,4-三氟-3-甲基丁醯基)- <i>L</i> -白胺醯胺
30	>10.8	1	9.37	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[(2 <i>S</i>)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
31	0.606	3	40.7	2	<i>N</i> ² -[(反式-4-氰基環己基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺 或 <i>N</i> ² -[(反式-4-氰基環己基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺

32	0.690	3	4.90	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[2-(環己氧基)丙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺 或 <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[2-(環己氧基)丙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
33	0.068	2	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-羥基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
34	0.074	2	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-羥基-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
35	0.176	3	3.56	4	<i>N</i> ² -[(4-氯-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
36	0.241	4	1.03	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -[(2 <i>R</i>)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基]-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺

37	0.168	1	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
38	0.023	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
39	0.111	1	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,7-雙(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
40	0.131	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,5-雙(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

41	0.104	1	>0.333	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-((1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,6-雙(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺 ²
42	>0.356	1	>0.333	1	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -{(2 <i>R</i>)-2-(二甲基胺基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
43	>0.356	1	>0.333	1	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>N</i> ² -{(2 <i>R</i>)-2-(二甲基胺基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-4-甲基- <i>L</i> -白胺醯胺
44	0.302	2	5.88	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-((1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
45	0.227	2	6.42	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-((1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-6-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

46	0.283	1	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,7-雙(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
47	>0.359	1	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,6,7-參(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
48	>0.359	1	>3.33	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-3,5,7-參(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
49	0.083	3	2.68	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲氧基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
50	0.147	3	3.95	1	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲氧基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

51	0.192	3	N.D.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
52	0.032	3	N.D.		7-氯- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
53	0.025	3	N.D.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
54	0.049	3	N.D.		6-氯- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
55	0.104	3	N.D.		4-氯- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

56	0.151	3	N.D.	5-氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺
57	0.052	3	N.D.	N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺
58	0.091	3	N.D.	4,6-二氯-N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-1H-吡啶-2-甲醯胺
59	0.152	3	N.D.	N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺
60	0.261	3	N.D.	N-[(2S)-1-({(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

61	0.034	3	N.D.		7-氯-N-[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
62	0.029	3	N.D.		N-[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-7-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
63	0.122	3	N.D.		6-氯-N-[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
64	0.038	3	N.D.		4-氯-N-[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
65	0.117	3	N.D.		5-氯-N-[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

66	0.073	3	N.D.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-7-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
67	0.041	3	N.D.		4,6-二氯- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
68	0.092	3	N.D.		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺
69	0.083	1	>2.67	2	<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-({(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-3-甲基-5-(三氟甲基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3]噻唑-2-甲醯胺
70	6.95	2	4.09	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -{[5-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}- <i>L</i> -白胺醯胺

71	0.254	3	4.99	2	<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-甲基- <i>N</i> ² -{[4-甲基-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}- <i>L</i> -白胺醯胺
72	0.173	3	1.35	2	<i>N</i> ² -[(4-溴-1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>L</i> -白胺醯胺
73	0.226	3	2.03	2	<i>N</i> ² -[(4-氯-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)羰基]- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- <i>L</i> -白胺醯胺
74	>0.356	1	>3.33	1	3-乙醯基- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-((1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-2-甲醯胺

75	0.017	2	0.551	4	非鏡像異構物 1：(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-第三 丁基- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側 氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{ <i>N</i> -[(三 氟甲基)磺醯基]- <i>L</i> -纈胺醯基}哌啶 -2-甲醯胺 或 (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-第三丁基- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰 基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基] 乙基}-1-{ <i>N</i> -[(三氟甲基)磺醯基]- <i>L</i> -纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺
76	>8.16	2	>100	1	非鏡像異構物 2：(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-第三 丁基- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側 氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{ <i>N</i> -[(三 氟甲基)磺醯基]- <i>L</i> -纈胺醯基}哌啶 -2-甲醯胺 或 (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-第三丁基- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰 基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基] 乙基}-1-{ <i>N</i> -[(三氟甲基)磺醯基]- <i>L</i> -纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺

77	0.004	2	0.085	4	3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基-(4 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)- <i>L</i> -脯胺醯胺
78	0.005	3	2.74	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(甲基胺甲醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
79	0.001	4	0.080	4	{(2 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-({(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲醯基)-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯
80	0.037	2	0.158	3	<i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基-(4 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)- <i>L</i> -脯胺醯胺
81	0.003	2	0.690	3	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氟基-2-[(3 <i>R</i>)-5-羥基-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

82	0.139	1	N.D.	N.D.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
83	0.092	1	N.D.	N.D.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
84	0.003	1	N.D.	N.D.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-(羥基甲基)- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
85	0.004	1	0.334	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>R</i>)-2,5-二側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

86	0.018	2	0.237	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[5,5,5-三氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
87	0.021	2	0.230	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2 <i>S</i>)-2-環己基-2-[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
88	0.006	2	0.050	4	第一溶析之非鏡像異構物： (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>L</i> -丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺 或 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基- <i>N</i> -(三氟乙醯基)- <i>D</i> -丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺

89	0.007	3	0.040	4	<p>第二溶析之非鏡像異構物：</p> <p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-1-氰基-2-[(3<i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-<i>N</i>-(三氟乙醯基)-<i>L</i>-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環</p> <p>[3.1.0]己烷-2-甲醯胺</p> <p>或</p> <p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-1-氰基-2-[(3<i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-<i>N</i>-(三氟乙醯基)-<i>D</i>-丙胺醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環</p> <p>[3.1.0]己烷-2-甲醯胺</p>
90	0.015	2	0.571	2	<p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-1-氰基-2-[(3<i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-<i>N</i>-(三氟乙醯基)-<i>L</i>-丙胺醯基]-3-氮雜雙環</p> <p>[3.1.0]己烷-2-甲醯胺</p>
91	0.007	2	0.011	2	<p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-1-氰基-2-[(3<i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{<i>N</i>-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-<i>L</i>-纈胺醯基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環</p> <p>[3.1.0]己烷-2-甲醯胺</p>

92	0.004	2	0.019	4	3-甲基- <i>N</i> -[(4-甲基苯基)乙醯基]- L-纈胺醯基-(4 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基- 2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙 基}-4-(三氟甲基)-L-脯胺醯胺
93	0.014	2	0.882	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2- [(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- 6,6-二甲基-3-[3-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)- <i>N</i> -(三氟乙醯基)-L-丙胺醯基]-3-氮 雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
94	0.011	2	0.379	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2- [(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- 3-[(2 <i>S</i>)-4,4-二氟-2-(2,2,2-三氟乙 醯胺基)丁醯基]-6,6-二甲基-3-氮 雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺
95	0.003	2	0.098	4	<i>N</i> -(甲氧基羰基)-3-甲基-L-纈胺醯 基-(4 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2- 側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟 甲基)-L-脯胺醯胺
96	0.844	1	9.190	2	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-氰基-2- [(3 <i>S</i>)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}- 6,6-二甲基-3-[3-甲基- <i>N</i> -(三氟乙 醯基)-L-纈胺醯基]-3-氮雜雙環 [3.1.0]己烷-2-甲醯胺

97	0.011	5	0.082	16	來自 C86 (DIAST-2)之(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基 吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3- [2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟 甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-2-甲醯胺
98	0.188	1	1.738	2	來自 C85 (DIAST-1)之(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-氰基-2-[(3 <i>S</i>)-2-側氧基 吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3- [2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟 甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-2-甲醯胺

1. 未測定。

2. 未嚴格地測定實施例 41 之區域選擇性化學；此實施例之其他可能的結構為 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-5,6-雙(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺及 *N*-[(2*S*)-1-((1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基)胺基)-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基]-4-甲氧基-6,7-雙(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺。

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺(實施例 13 之化合物)在人類中的經預測之藥物動力學參數

基於在夾心式培養條件下併入來自人類肝微粒體之 CL_{int} 及來自人類肝細胞之 CL_{bile} 的試管內數據之生理學基礎的藥物動物學 (PBPK) 建模，(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺的經預測之人類血漿 CL 及 V_{ss} 分別為 5.9 mL/min/kg 及 0.97 L/kg，以提供 1.9 小時之有效的半生期 $t_{1/2}$ 。0.16 μ M 之目標 C_{eff} (未結合之血漿濃度) 係基於 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺與 VeroE6 細胞在 P-gp 抑制劑存在下的試管內研究 (0.156 μ M 之 EC_{90} 值) 或經分化之正常人類支氣管上皮 (dNHBE) 細胞檢定法 (0.149 μ M 之 EC_{90} 值) 所獲得的抗病毒抑制數據來定義。預期以一天三次 (TID) 經口投予 380 mg 劑量的 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺可涵蓋在 C_{min} 下 0.16 μ M 之有效的未結合濃度。

將上文所述之所有專利及出版物以其完整內容特此併入以供參考。儘管本發明已根據各種較佳的實施態樣及具體實施例予以說明，而應理解本發明不受前文詳細說明的限制，但是以所附之申請專利範圍及其等效物定義。

【序列表】

<110> 美商輝瑞股份有限公司 (Pfizer Inc.)

<120> 含腓之抗病毒化合物類

<140>

<141> 2021-08-06

<150> US 63/073,982

<151> 2020-09-03

<150> US 63/143,435

<151> 2021-01-29

<150> US 63/170,158

<151> 2021-04-02

<150> US 63/194,241

<151> 2021-05-28

<160> 2

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 306

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys Val Glu Gly Cys
1 5 10 15

Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn Gly Leu Trp Leu
20 25 30

Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp
35 40 45

Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His
50 55 60

Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His
65 70 75 80

Ser Met Gln Asn Cys Val Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro
85 90 95

Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe
100 105 110

Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys
115 120 125

Ala Met Arg Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser
130 135 140

Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys
145 150 155 160

Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp
165 170 175

Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala Gln
180 185 190

Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val Leu Ala Trp Leu
195 200 205

Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu Asn Arg Phe Thr
210 215 220

Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys Tyr Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro Leu Ser Ala Gln
245 250 255

Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu Lys Glu Leu Leu
260 265 270

Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu
275 280 285

Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr
290 295 300

Phe Gln

305

<210> 2
<211> 306
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ser Gly Phe Arg Lys Met Ala Phe Pro Ser Gly Lys Val Glu Gly Cys
1 5 10 15

Met Val Gln Val Thr Cys Gly Thr Thr Thr Leu Asn Gly Leu Trp Leu
20 25 30

Asp Asp Val Val Tyr Cys Pro Arg His Val Ile Cys Thr Ser Glu Asp
35 40 45

Met Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Asp Leu Leu Ile Arg Lys Ser Asn His
50 55 60

Asn Phe Leu Val Gln Ala Gly Asn Val Gln Leu Arg Val Ile Gly His
65 70 75 80

Ser Met Gln Asn Cys Val Leu Lys Leu Lys Val Asp Thr Ala Asn Pro
85 90 95

Lys Thr Pro Lys Tyr Lys Phe Val Arg Ile Gln Pro Gly Gln Thr Phe
100 105 110

Ser Val Leu Ala Cys Tyr Asn Gly Ser Pro Ser Gly Val Tyr Gln Cys
115 120 125

Ala Met Arg Pro Asn Phe Thr Ile Lys Gly Ser Phe Leu Asn Gly Ser
130 135 140

Cys Gly Ser Val Gly Phe Asn Ile Asp Tyr Asp Cys Val Ser Phe Cys
145 150 155 160

Tyr Met His His Met Glu Leu Pro Thr Gly Val His Ala Gly Thr Asp
165 170 175

Leu Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Pro Phe Val Asp Arg Gln Thr Ala Gln
180 185 190

Ala Ala Gly Thr Asp Thr Thr Ile Thr Val Asn Val Leu Ala Trp Leu
195 200 205

Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp Phe Leu Asn Arg Phe Thr
210 215 220

Thr Thr Leu Asn Asp Phe Asn Leu Val Ala Met Lys Tyr Asn Tyr Glu
225 230 235 240

Pro Leu Thr Gln Asp His Val Asp Ile Leu Gly Pro Leu Ser Ala Gln
245 250 255

Thr Gly Ile Ala Val Leu Asp Met Cys Ala Ser Leu Lys Glu Leu Leu
260 265 270

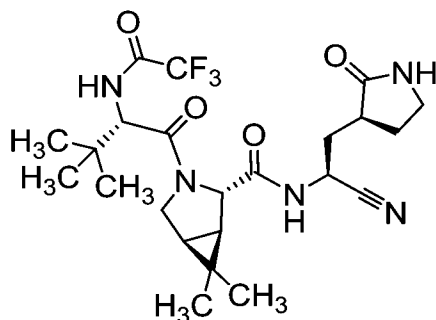
Gln Asn Gly Met Asn Gly Arg Thr Ile Leu Gly Ser Ala Leu Leu Glu
275 280 285

Asp Glu Phe Thr Pro Phe Asp Val Val Arg Gln Cys Ser Gly Val Thr
290 295 300

Phe Gln
305

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種醫藥組成物，其包含具有下式結構之化合物(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺：



或其溶劑合物或水合物和醫藥上可接受之載劑，其中該醫藥組成物係呈經口劑型。

【請求項2】如請求項1之醫藥組成物，其中該經口劑型係錠劑、膠囊、口含錠、乳液、懸浮液、糖漿或溶液。

【請求項3】如請求項2之醫藥組成物，其包含10 mg至1500 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

【請求項4】如請求項3之醫藥組成物，其包含100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg或750 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

【請求項5】如請求項4之醫藥組成物，其中該醫藥組

成物係錠劑。

【請求項6】如請求項5之醫藥組成物，其中該錠劑包含一或多種選自下述之成分：稀釋劑、崩解劑、助滑劑及潤滑劑。

【請求項7】如請求項6之醫藥組成物，其中該錠劑包含一或多種選自下述之成分：微晶纖維素、乳糖單水合物、交聯聚維酮(crospovidone)、膠態二氧化矽、粒內硬脂醯反丁烯二酸鈉及粒外硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項8】如請求項7之醫藥組成物，其中該錠劑包含100 mg、150 mg或250 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺。

【請求項9】如請求項8之醫藥組成物，其中該錠劑包含100 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺、246.67 mg之微晶纖維素、123.33 mg之乳糖單水合物、15.00 mg之交聯聚維酮、5.00 mg之膠態二氧化矽、5.00 mg之粒內硬脂醯反丁烯二酸鈉及5.00 mg之粒外硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項10】如請求項9之醫藥組成物，其中該錠劑係經塗佈。

【請求項11】如請求項8之醫藥組成物，其中該錠劑包含150 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基

吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺、370.00 mg之微晶纖維素、185.00 mg之乳糖單水合物、22.50 mg之交聯聚維酮、7.50 mg之膠態二氧化矽、7.50 mg之粒內硬脂醯反丁烯二酸鈉及7.50 mg之粒外硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項12】如請求項11之醫藥組成物，其中該錠劑係經塗佈。

【請求項13】如請求項8之醫藥組成物，其中該錠劑包含250 mg之(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺、460.00 mg之微晶纖維素、230.00 mg之乳糖單水合物、30.00 mg之交聯聚維酮、10.00 mg之膠態二氧化矽、10.00 mg之粒內硬脂醯反丁烯二酸鈉及10.00 mg之粒外硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項14】如請求項13之醫藥組成物，其中該錠劑係經塗佈。

【請求項15】一種化合物，其係選自：

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(2*S*,4*R*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺；

(2*R*,4*S*)-4-第三丁基-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-1-{*N*-[(三氟甲基)磺醯基]-*L*-纈胺醯基}哌啶-2-甲醯胺；

3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(甲基胺甲醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

{(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-({(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}胺甲醯基))-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基}胺甲酸甲酯；

N-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-5-羥基-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-纈胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6-(羥基甲基)-6-甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯

基)-L-纈胺鹽基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-(羥基甲基)-*N*-(三氟乙醯基)-L-纈胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*R*)-2,5-二側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-甲基-*N*-(三氟乙醯基)-L-纈胺鹽基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[5,5,5-三氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-2-環己基-2-{[(三氟甲基)磺醯基]胺基}乙醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-L-丙胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[3-環丁基-*N*-(三氟乙醯基)-D-丙胺鹽基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(吡啶-2-基)-*N*-(三氟乙醯基)-L-丙胺鹽基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-{*N*-[(4-氟苯氧基)乙醯基]-3-甲基-L-纈胺鹽

基}-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

3-甲基-*N*-[(4-甲基苯基)乙醯基]-*L*-纈胺醯基-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-4-(三氟甲基)-*L*-脯胺醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[3-(1*H*-吡啶-1-基)-*N*-(三氟乙醯基)-*L*-丙胺醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-3-[(2*S*)-4,4-二氟-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丁醯基]-6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；及

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[(3*S*)-2-側氧基吡咯啉-3-基]乙基}-6,6-二甲基-3-[2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-(三氟甲基)戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲醯胺；

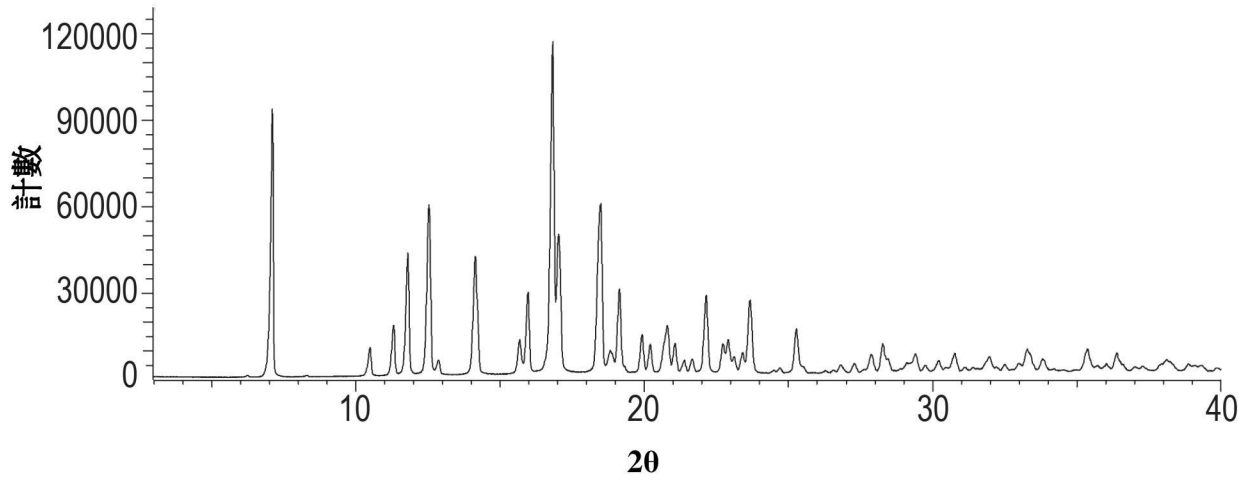
或其溶劑合物或水合物。

【請求項16】一種醫藥組成物，其包含如請求項15之化合物或其溶劑合物或水合物和醫藥上可接受之載劑。

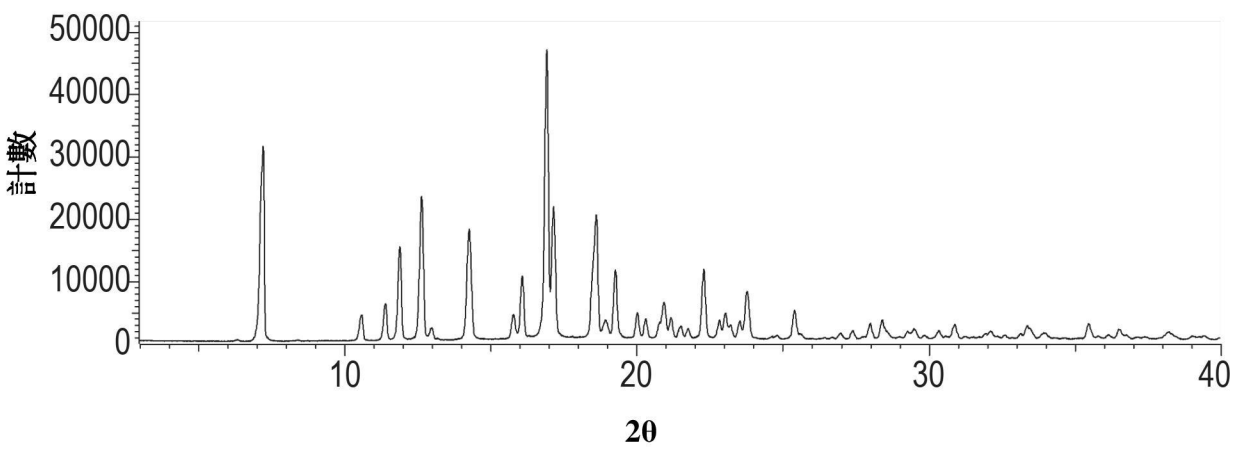
【請求項17】一種如請求項15之化合物或其溶劑合物或水合物或如請求項16之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療患者的冠狀病毒感染。

【請求項18】如請求項17之用途，其中該冠狀病毒感染為 COVID-19。

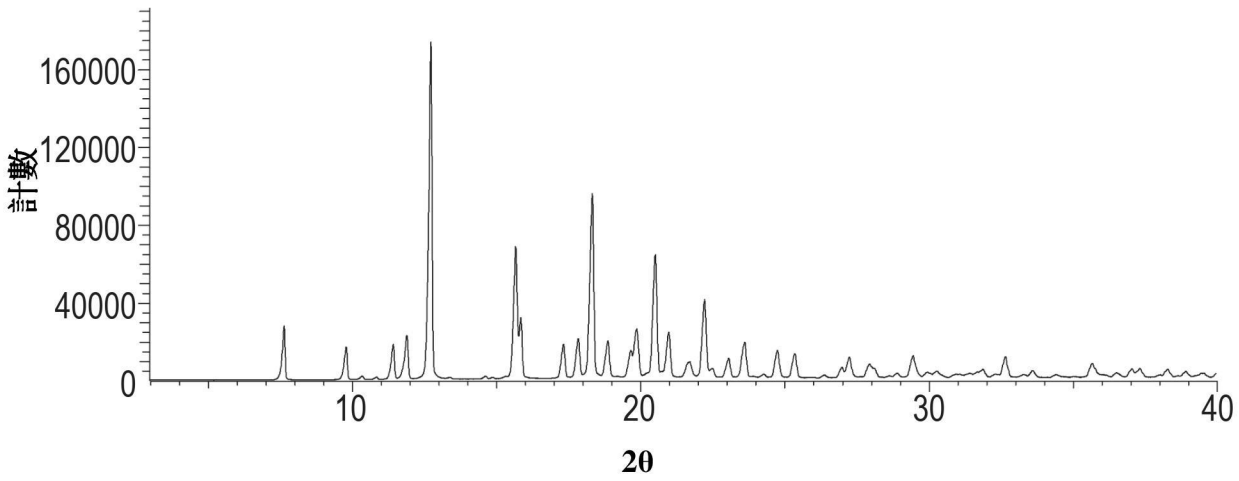
【發明圖式】



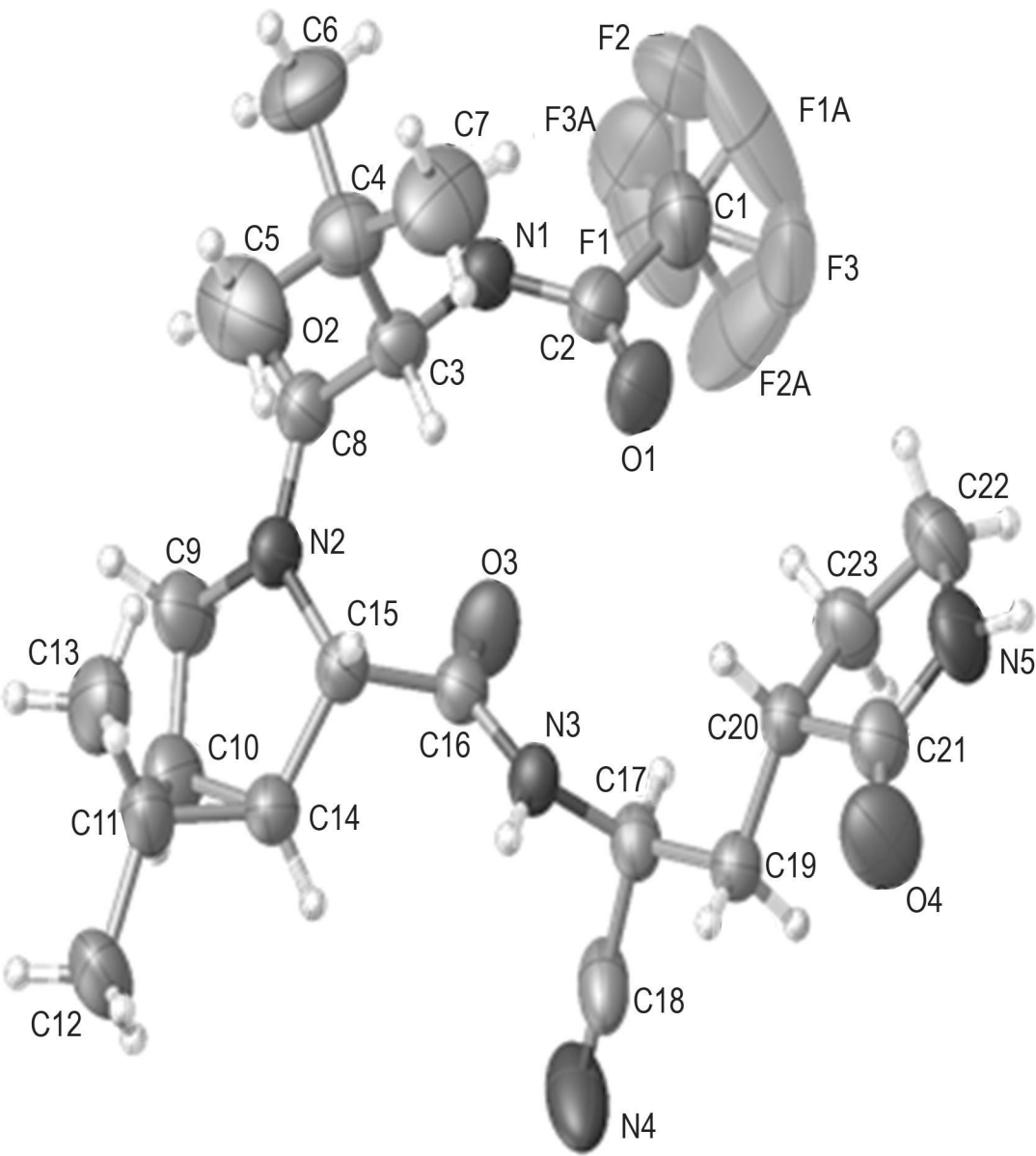
【圖 1】



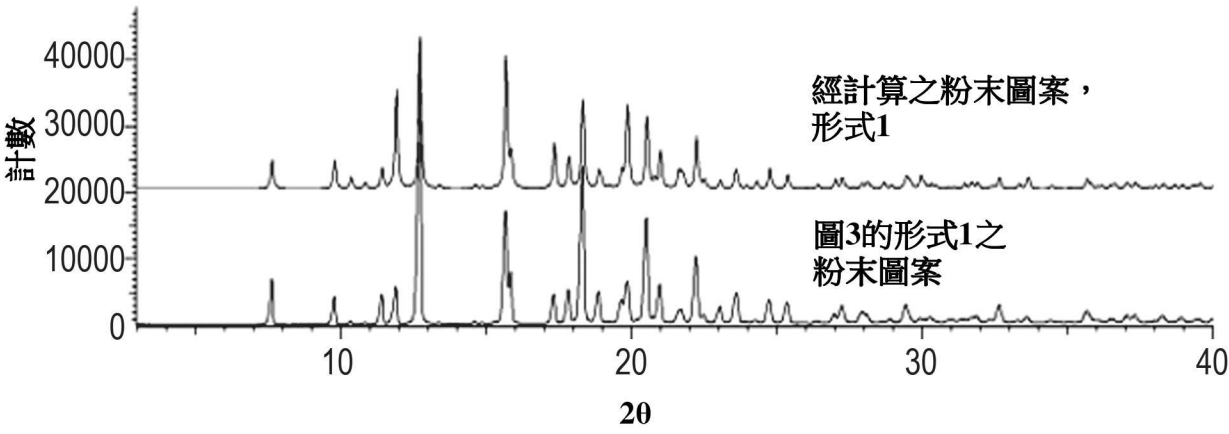
【圖 2】



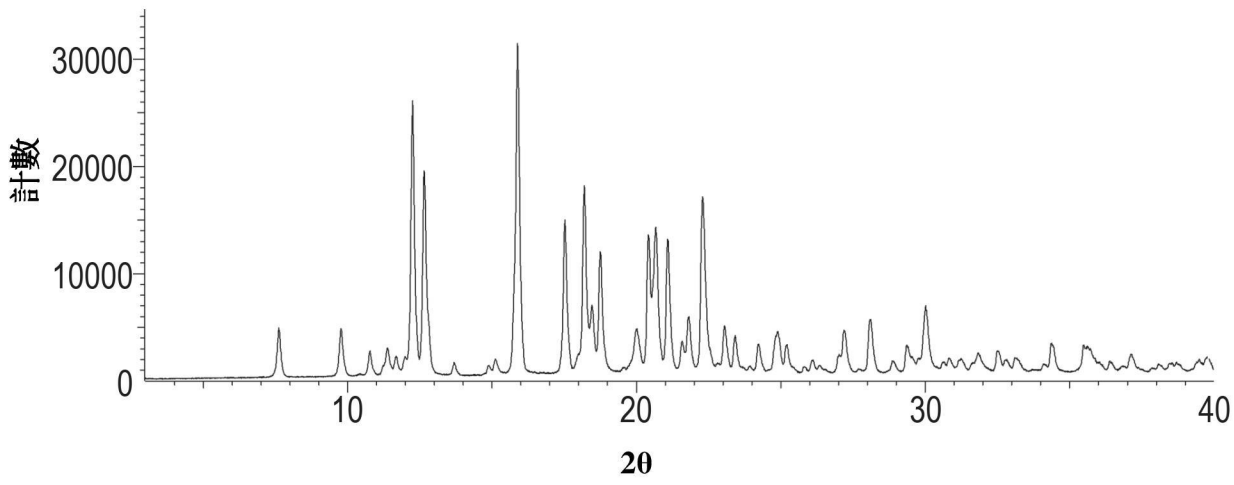
【圖 3】



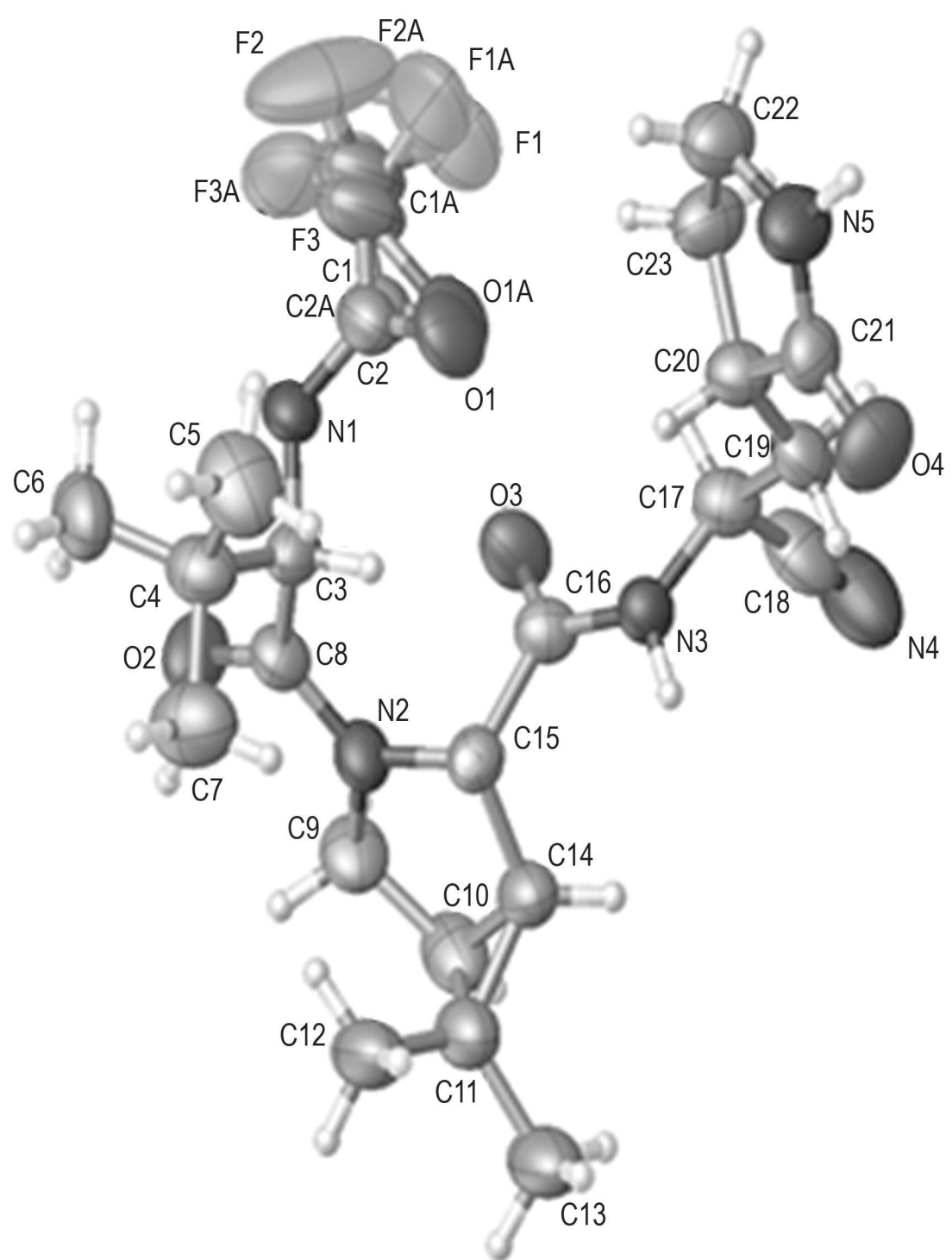
【圖 4】



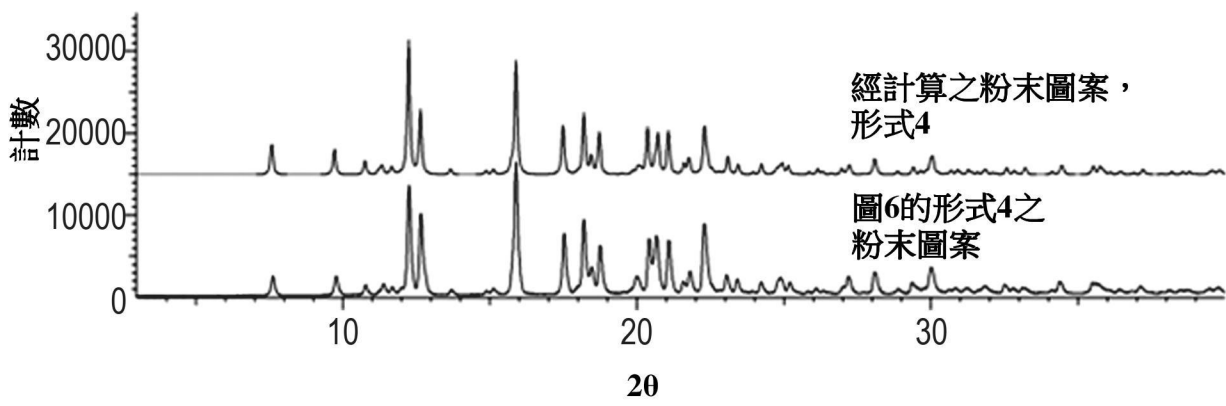
【圖 5】



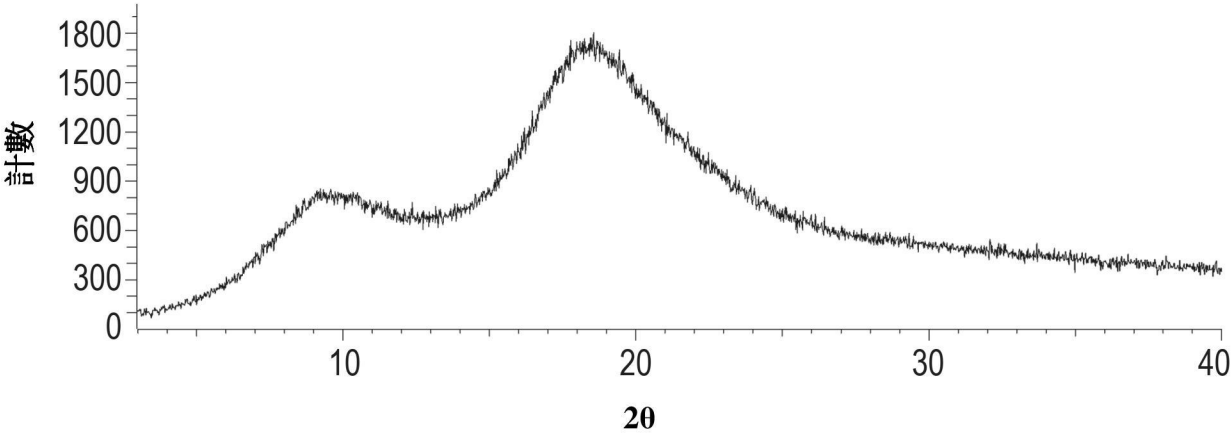
【圖 6】



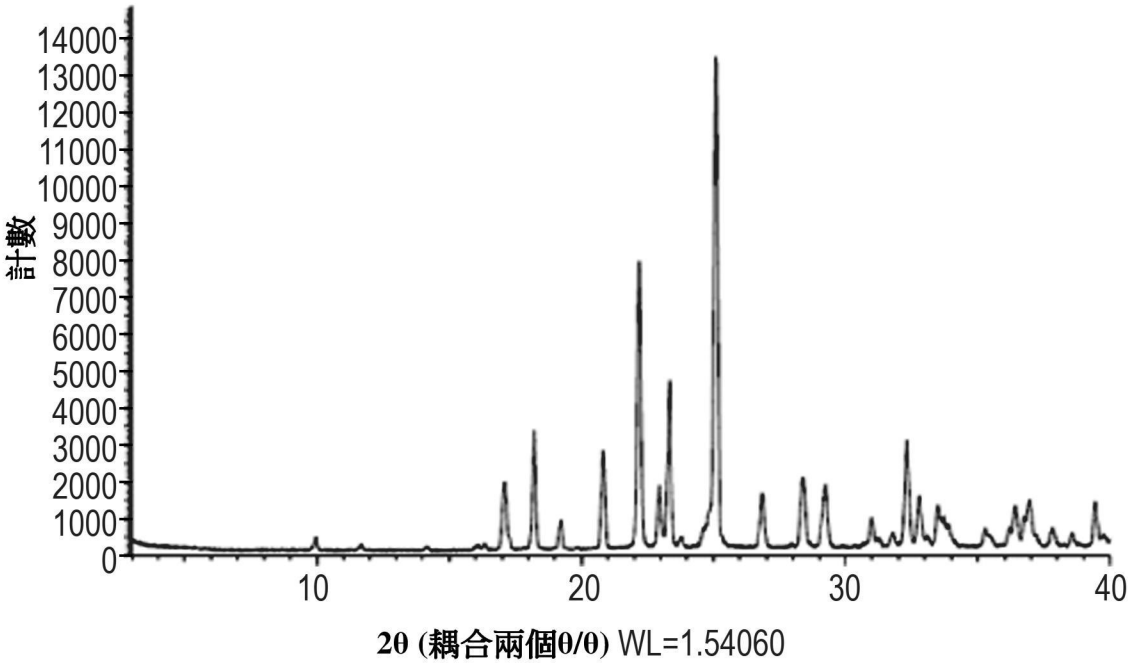
【圖 7】



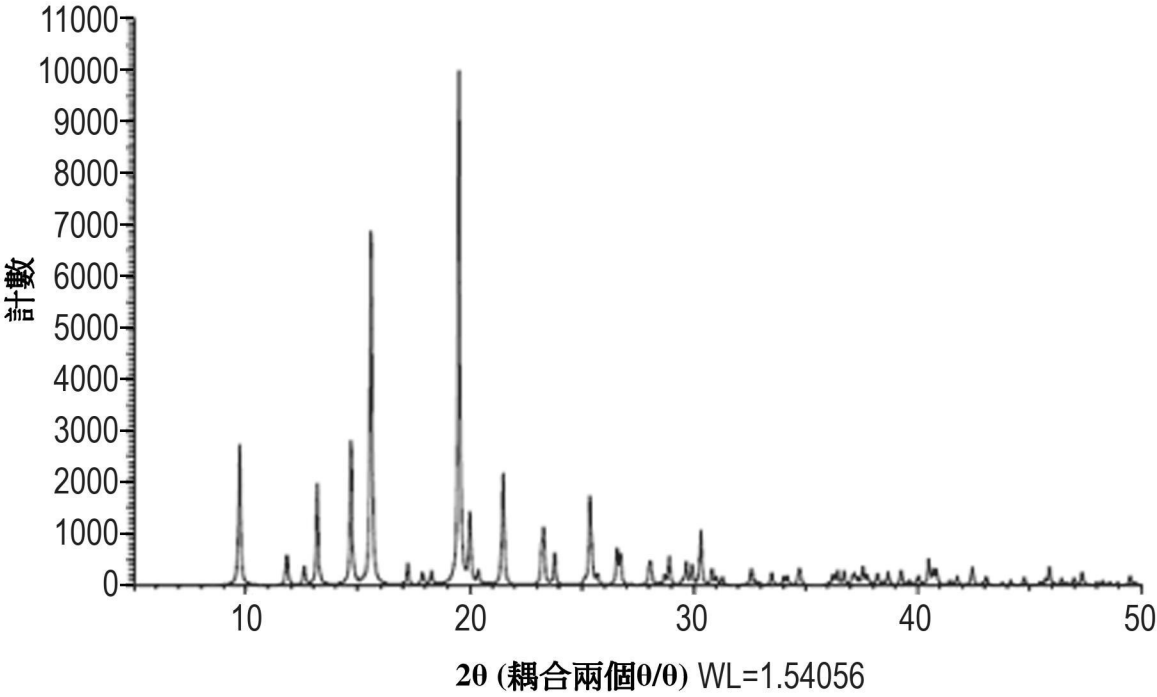
【圖 8】



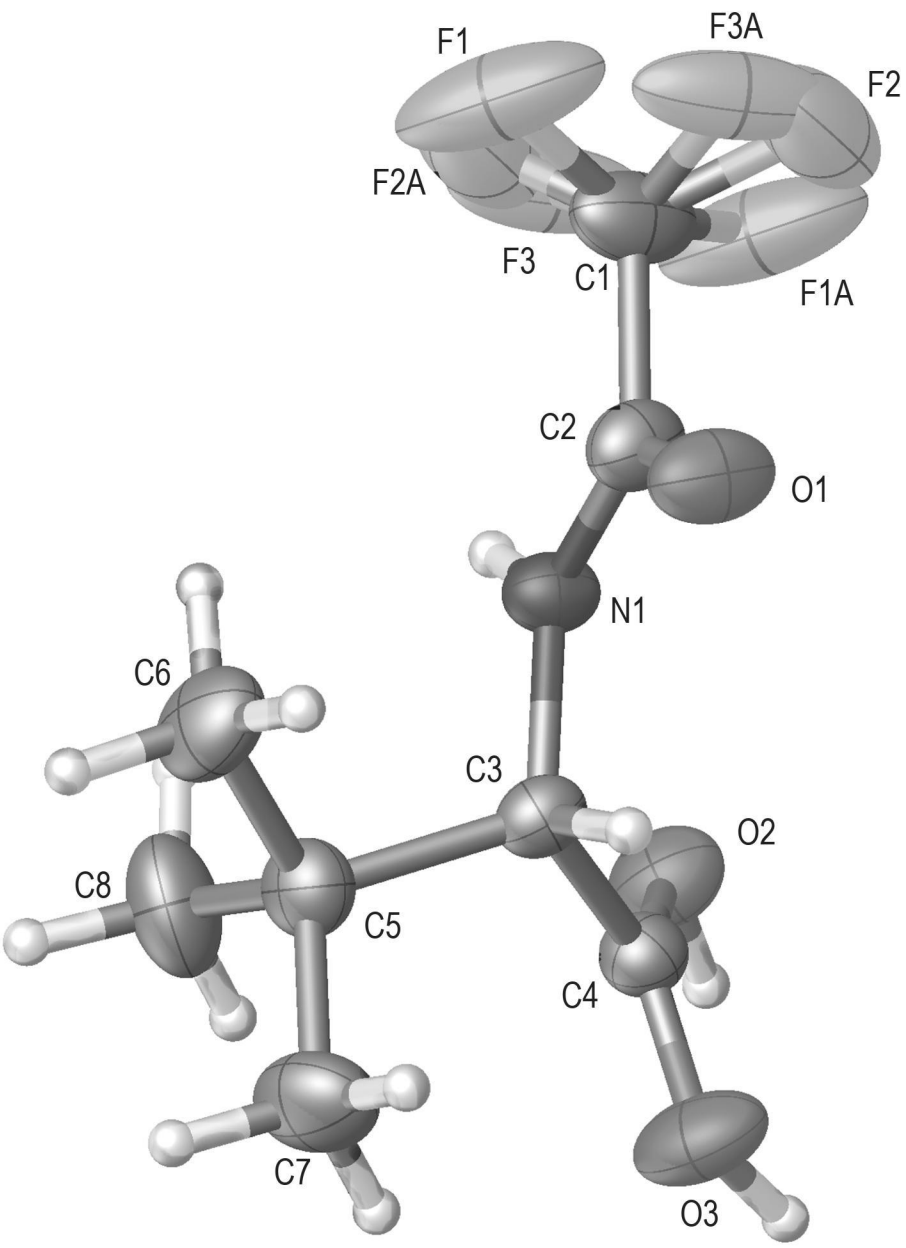
【圖 9】



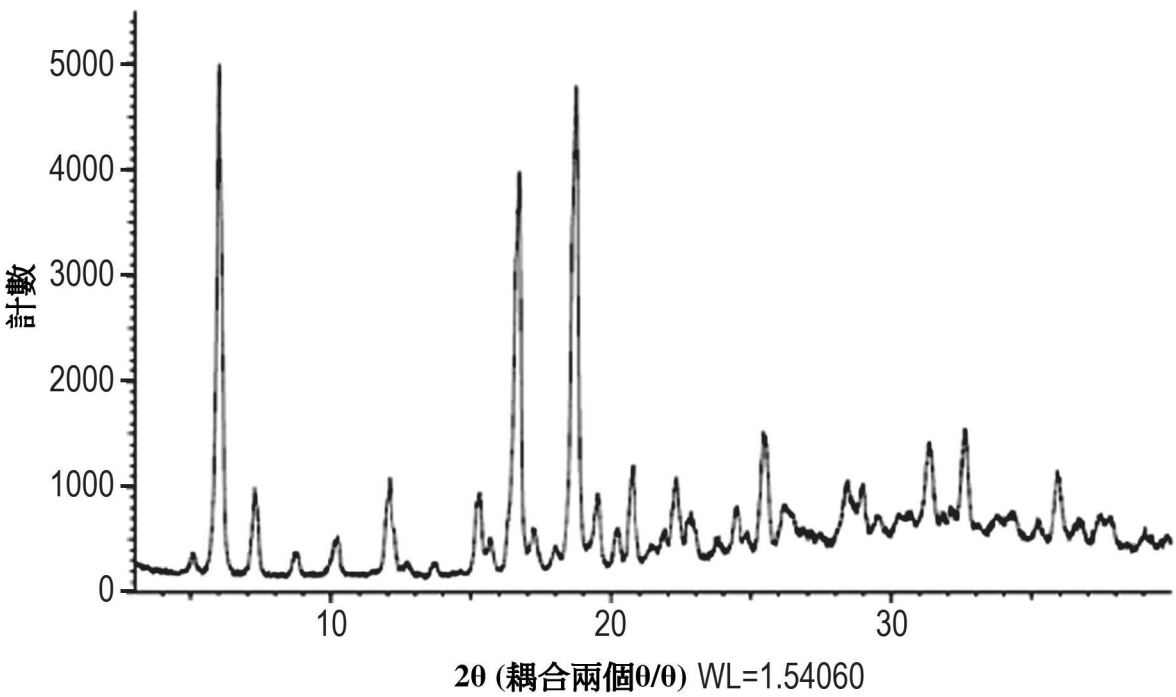
【圖 10】



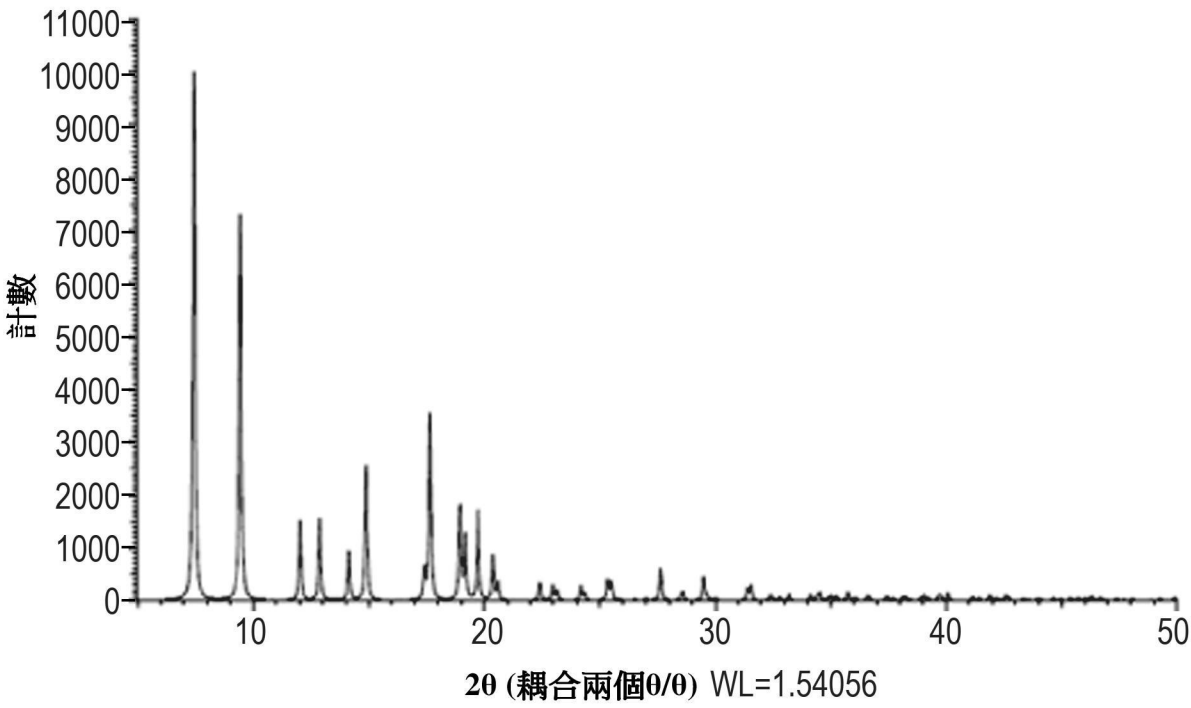
【圖 11】



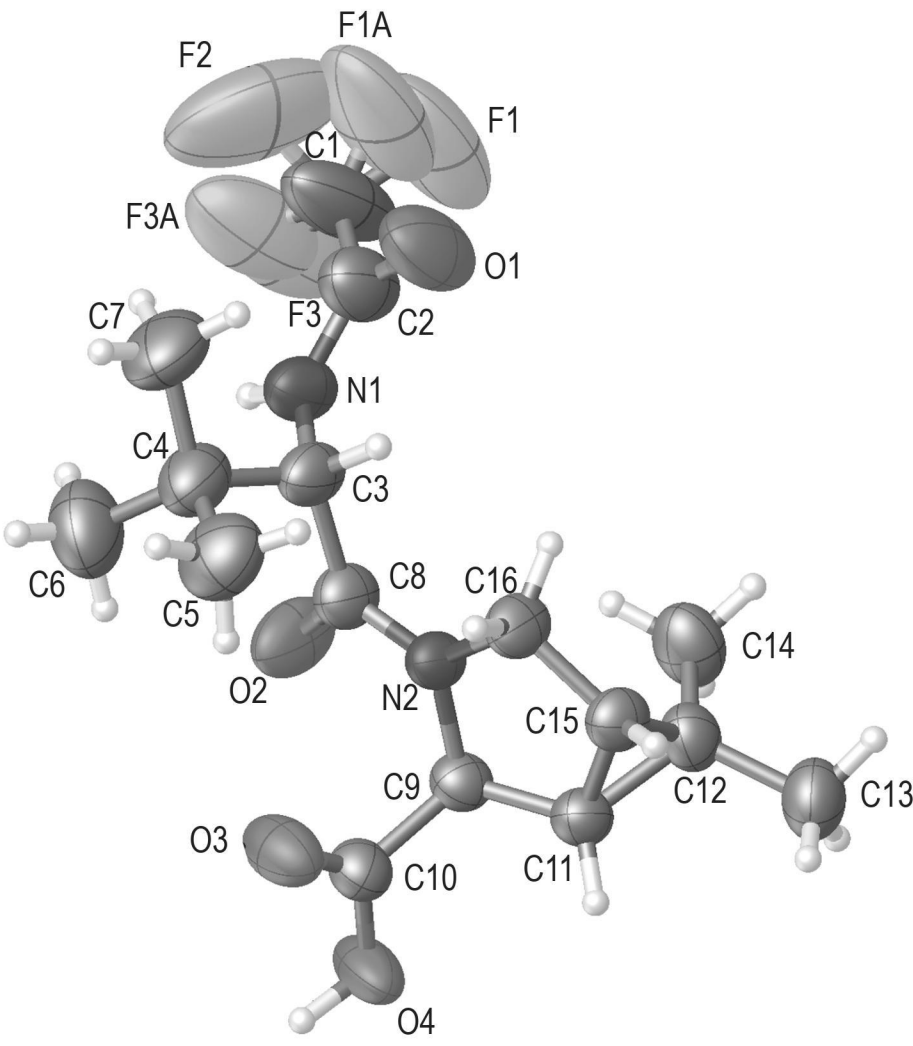
【圖 12】



【圖 13】



【圖 14】



【圖 15】