200906418

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97130410

※ 申請日期：97.8.8

※IPC 分類

A61K	31/55	[2006.01]
A61K	31/407	[2006.01]
A61K	31/439	[2006.01]
C07D	487/02	[2006.01]
C07D	487/08	[2006.01]
C07D	471/08	[2006.01]
A61P	31./12	[2006.01]

一、發明名稱：（中文/英文）

用於治療 C 型肝炎之化合物

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HE[illegible]

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：（中文/英文）

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州普林斯頓市第 206 號州線路第 4000 號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 史考特 W 馬丁
   MARTIN, SCOTT W.
2. 卡爾 P 伯格斯壯
   BERGSTROM, CARL P.
3. 羅伯特 G 堅特斯
   GENTLES, ROBERT G.
4. 楊革新
   YEUNG, KAP-SUN

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 英國　U.K.
4. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 08 月 09 日；60/954,814
2. 美國；2008 年 05 月 02 日；61/049,944
3. 美國；2008 年 07 月 28 日；12/180,994

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之前後參照

本申請案係主張2008年5月2日提出申請之美國臨時申請案序號61/049,944與2007年8月9日提出申請之60/954,814之權益。

【先前技術】

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

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

相當可觀之異質性係被發現於整個HCV基因組中之核苷酸及經編碼之胺基酸順序內。至少六種主要基因型已被特徵鑒定，且超過50種亞型已被描述。HCV之主要基因型在其全世界之分佈上有差異，且HCV基因異質性之臨床重要性仍然難以捉摸，而不管基因型對發病原理與療法上之可能作用已作過許多研究。

單股HCV RNA基因組為大約9500個核苷酸長度，且具有

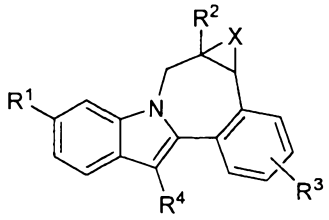
使約3000個胺基酸之單一大的多蛋白編碼之單一開放譯讀骨架(ORF)。在受感染細胞中，此多蛋白係在多個位置處被細胞與病毒蛋白酶分裂，以產生結構性與非結構性(NS)蛋白質。在HCV之情況中，成熟非結構性蛋白質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)之產生係藉由兩種病毒蛋白酶達成。咸認第一種係為金屬蛋白酶，且在NS2-NS3接合處分裂；第二種為被包含在NS3之N-末端區域內之絲胺酸蛋白酶(亦被稱為NS3蛋白酶)，且媒介NS3下游之所有後續分裂，在NS3-NS4A分裂位置以順式，而對其餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位置以反式。NS4A蛋白質顯示充當多重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

目前，最有效之HCV療法係採用α-干擾素與三唑核苷之組合，在40%病患中導致持續功效(Poynard, T.等人 *Lancet* **1998**, *352*, 1426-1432)。近代臨床結果証實，經PEG化之α-干擾素係優於未改質之α-干擾素，作為單一療法(Zeuzem, S.等人 *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1666-1672)。但是，即使是使用涉及經PEG

化α-干擾素與三唑核苷組合之實驗治療服用法，實質部份之病患在病毒負載上並未具有持續降低。因此，對於發展有效治療劑以治療HCV感染有清楚且重要之需求。

【發明內容】

本發明之一方面為式I化合物



I

其中：

R^1為CO_2R^5或$CONR^6R^7$；

R^2為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且係被0-2個選自酮基、胺基、烷硫基、烷基及鹵烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；

R^3為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、芳氧基或烷氧基；

R^4為環烷基；

R^5為氫或烷基；

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

R^7為氫或烷基；

R^8為氫、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、烷羰基、環烷基羰基、鹵烷基羰基、烷氧羰基、烷基SO_2、環烷基SO_2、鹵

烷基SO_2、胺基羰基、(烷胺基)羰基、(二烷胺基)羰基、苄基、苄氧羰基或吡啶基；

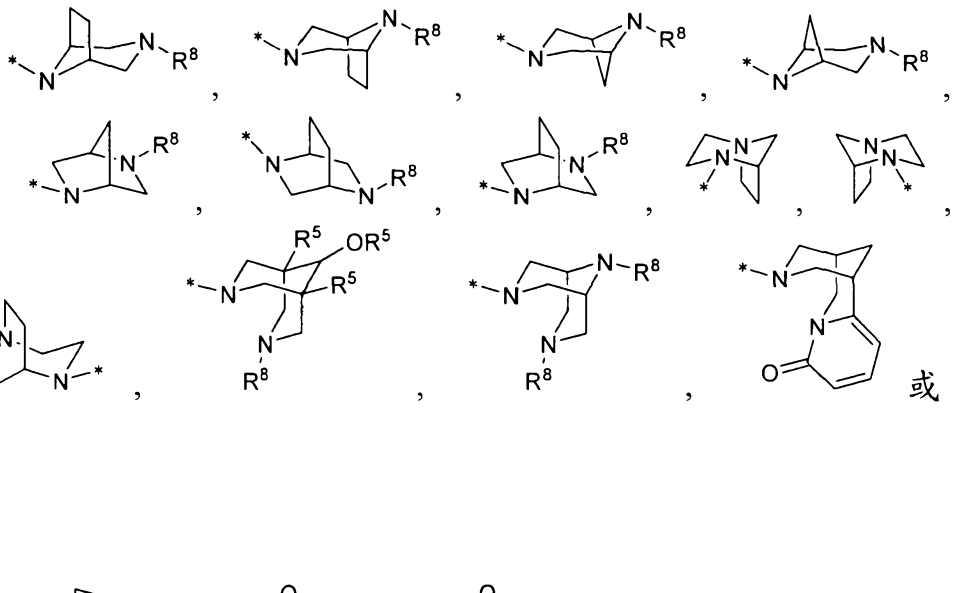
R^9為氫或烷基；

R^{10}為氫或烷基；

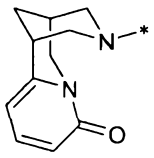
R^{11}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡哄基或高嗎福啉基，且係被0-1個烷基取代基取代；

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

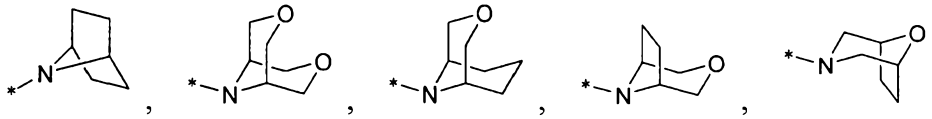
R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡哄基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、(R^{11})烷基或CO_2R^5之取代基取代；

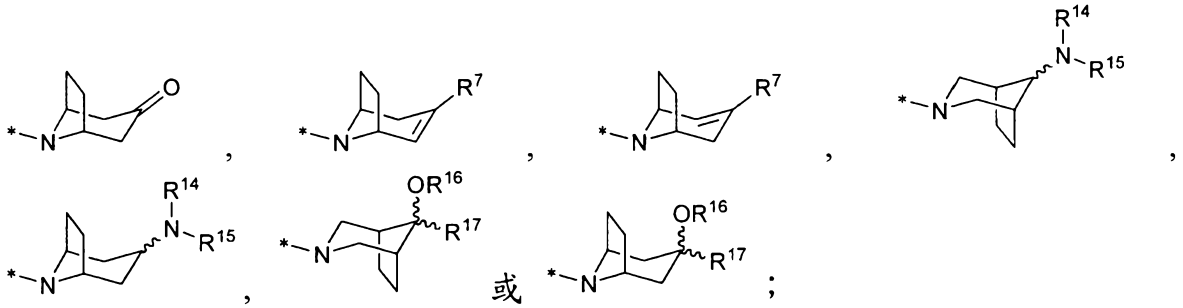
或R^{13}為 

或

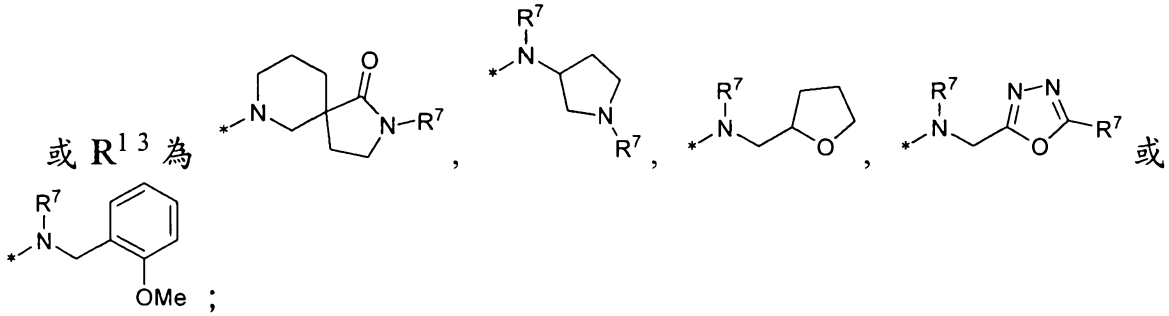


；

或R^{13}為 



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

或 R^{13} 為  或 ；

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

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

或 $NR^{14}R^{15}$ 一起採用為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、N-(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16} 為氫或烷基；

R^{17} 為氫、烷基或環烷基；且

X為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式I化合物，其中：

R^1 為 CO_2R^5 或 $CONR^6R^7$；

R^2 為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異

噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且係被0-2個選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；

R^3為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、芊氧基或烷氧基；

R^4為環烷基；

R^5為氫或烷基；

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

R^7為氫或烷基；

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

R^9為氫或烷基；

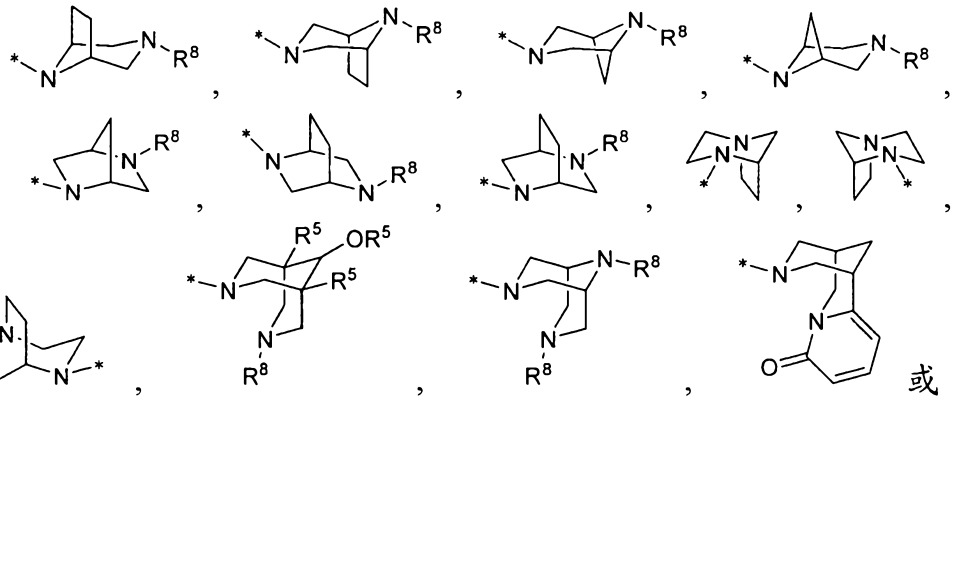
R^{10}為氫或烷基；

R^{11}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基，且係被0-1個烷基取代基取代；

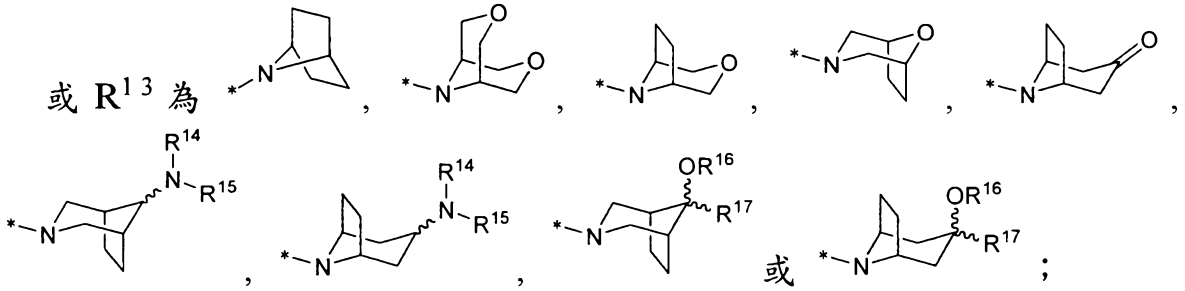
R^{12}為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或(R^{11})烷基；

R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二

烷胺基)烷基、(R^{11})烷基或CO_2R^5之取代基取代；

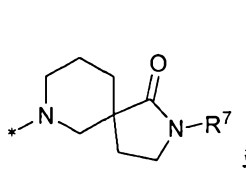
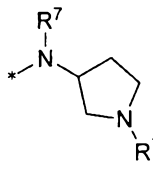
或R^{13}為 

；

或R^{13}為 

；

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

或R^{13}為  或  ；

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

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

或$NR^{14}R^{15}$一起採用為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、N-(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16}為氫或烷基；

R^{17}為氫、烷基或環烷基；且

X為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式I化合物，其中：

R^1為CO_2R^5或$CONR^6R^7$；

R^2為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且係被0-2個選自酮基、胺基及烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；

R^3為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、芳氧基或烷氧基；

R^4為環烷基；

R^5為氫或烷基；

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

R^7為氫或烷基；

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

R^9為氫或烷基；

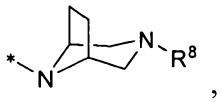
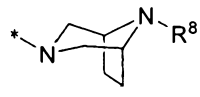
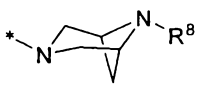
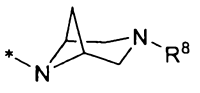
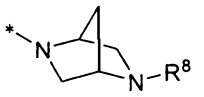
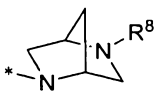
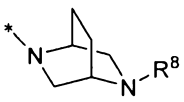
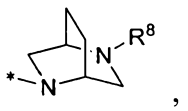
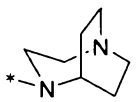
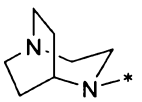
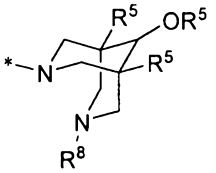
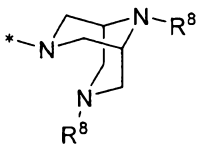
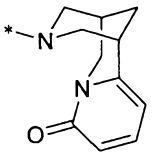
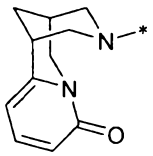
R^{10}為氫或烷基；

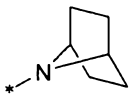
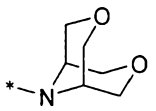
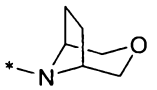
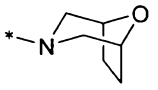
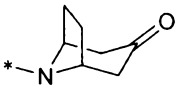
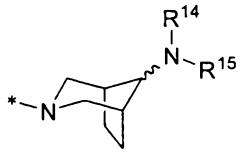
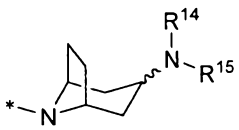
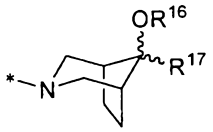
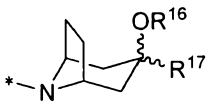
R^{11}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡呯基、N-烷基六氫吡呯基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六

氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基；

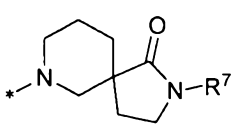
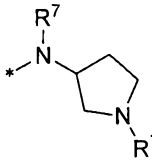
R^{12}為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或(R^{11})烷基；

R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或(R^{11})烷基之取代基取代；

或R^{13}為  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或  ；

或R^{13}為  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或  ；

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

或R^{13}為  或  ；

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

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

或$NR^{14}R^{15}$一起採用為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、N-(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16}為氫或烷基；

R^{17}為氫、烷基或環烷基；且

X為亞甲基、鍵結或不存在；

或其藥學上可接受之鹽。

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

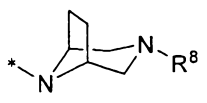
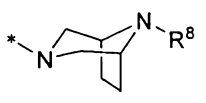
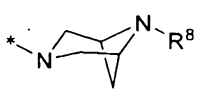
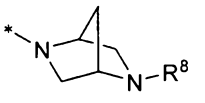
本發明之另一方面為式I化合物，其中R^3為氫。

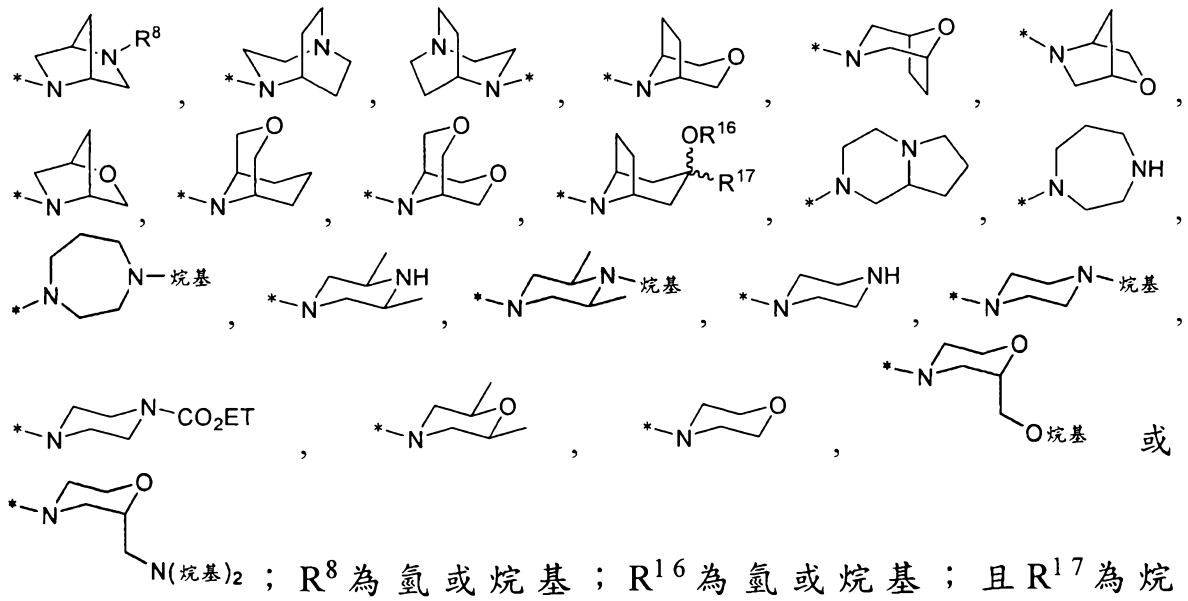
本發明之另一方面為式I化合物，其中R^3為甲氧基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中R^4為環己基。

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

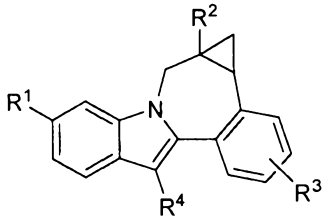
本發明之另一方面為式I化合物，其中R^2為吡唑基，被2個選自烷基與鹵烷基之取代基，及1個COR^{13}取代基取代，

R^{13}為  ，  ，  ，  ，

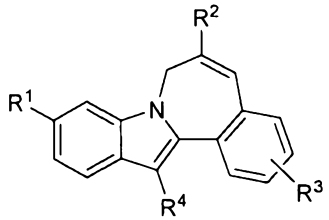


；R^8為氫或烷基；R^{16}為氫或烷基；且R^{17}為烷基。

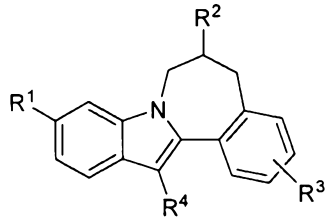
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為亞甲基。



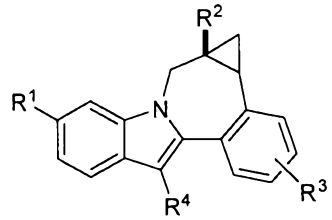
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為鍵結。



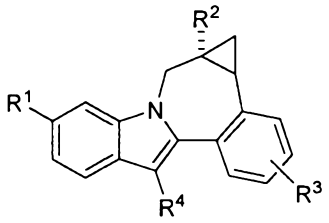
本發明之另一方面為式I化合物，其中X為不存在。



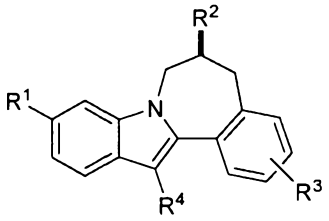
本發明之另一方面為根據下列立體化學之式I化合物。



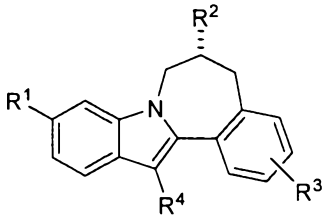
本發明之另一方面為根據下列立體化學之式I化合物。



本發明之另一方面為根據下列立體化學之式I化合物。



本發明之另一方面為根據下列立體化學之式I化合物。



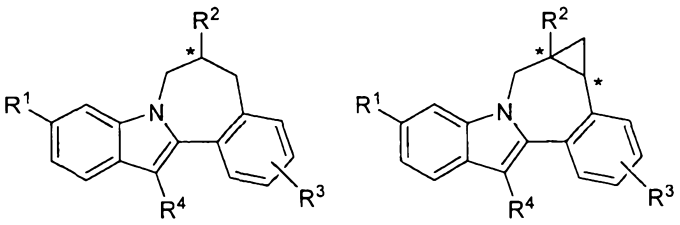
任何變數，包括R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, 及X，其任何範圍可獨立地與一種變數之任何其他例証之範圍一起使用。

除非另有指定，否則此等術語具有下述意義。"烷基"係意謂由1至6個碳所組成之直鏈或分枝狀烷基。"烯基"係意謂由2至6個碳所組成，具有至少一個雙鍵之直鏈或分枝狀烷基。"環烷基"係意謂由3至7個碳所組成之單環狀環系統。"羥烷基"、"烷氧基"及具有經取代烷基部份基團之其他術語，對該烷基部份基團，包括由1至6個碳原子所組成之直鏈與分枝狀異構物。"鹵烷基"與"鹵烷氧基"包括所有鹵化異構物，從單鹵基取代之烷基至全鹵基取代之烷基。"芳基"包括碳環族與雜環族芳族取代基。括弧與多括弧術語

係意欲對熟諳此藝者闡明結合關係。例如，譬如((R)烷基)一詞係意謂進一步被取代基R取代之烷基取代基。

本發明包括該化合物之所有藥學可接受之鹽形式。藥學上可接受之鹽係為其中抗衡離子不會顯著地助長化合物之生理學活性或毒性，且其本身係充作藥理學相當物者。此等鹽可根據一般有機技術，採用市購可得之試劑製成。一些陰離子鹽形式包括醋酸鹽、阿西斯酸鹽(acistrate)、苯磺酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖苷酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、碘化物、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及愛克辛諾弗酸鹽。一些陽離子鹽形式包括銨、鋁、苄星(benzathine)、鉍、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、鋰、鎂、葡甲胺、4-苯基環己胺、六氫吡啡、鉀、鈉、丁三醇胺及鋅。

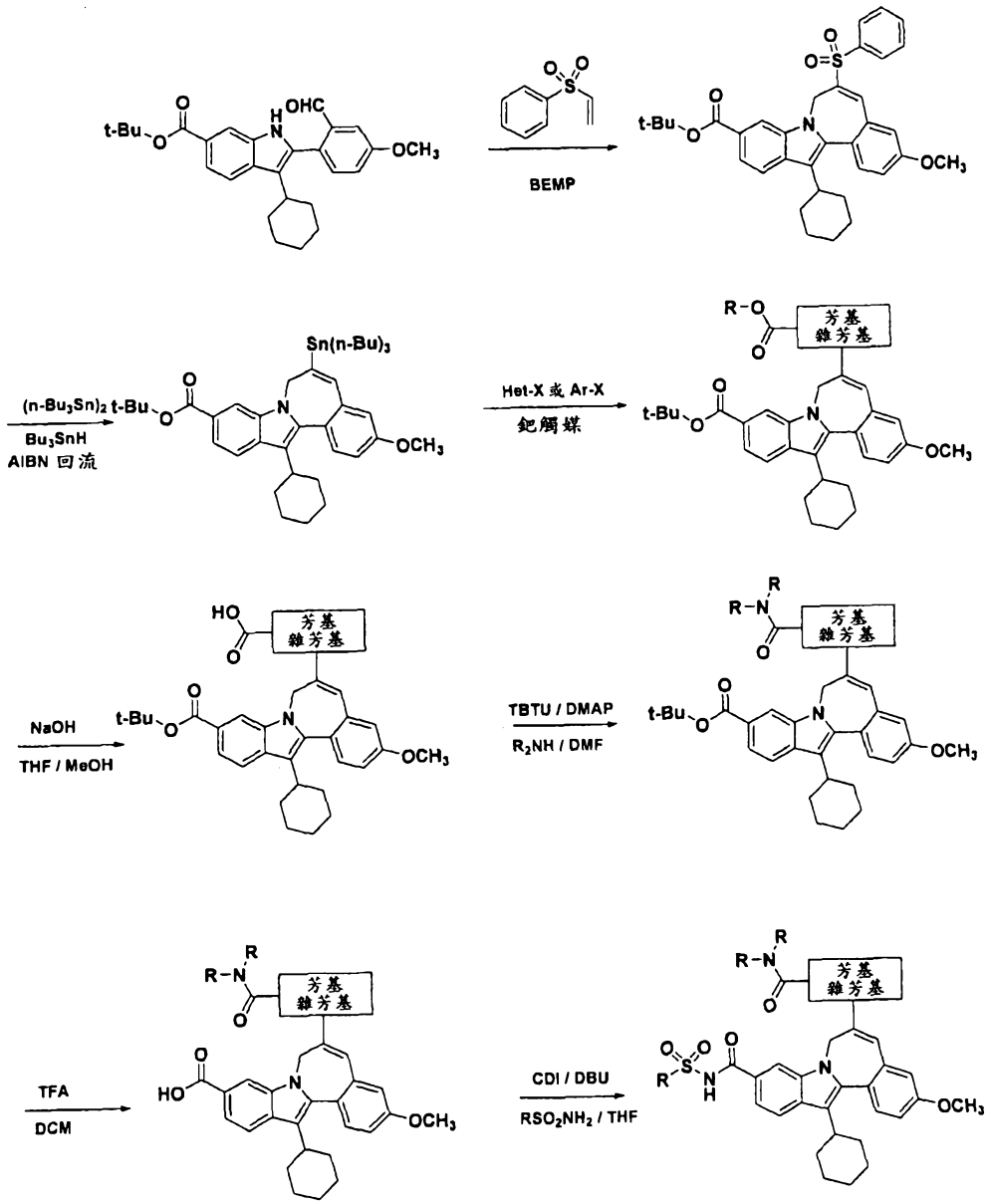
一些本發明化合物具有不對稱碳原子(參閱，例如下文結構)。本發明係包括所有立體異構形式，包括對掌異構物與非對映異構物，以及立體異構物之混合物，譬如外消旋物。一些立體異構物可使用此項技藝中已知之方法製成。此等化合物與相關中間物之立體異構混合物，可根據此項技藝中一般已知之方法，被分離成個別異構物。



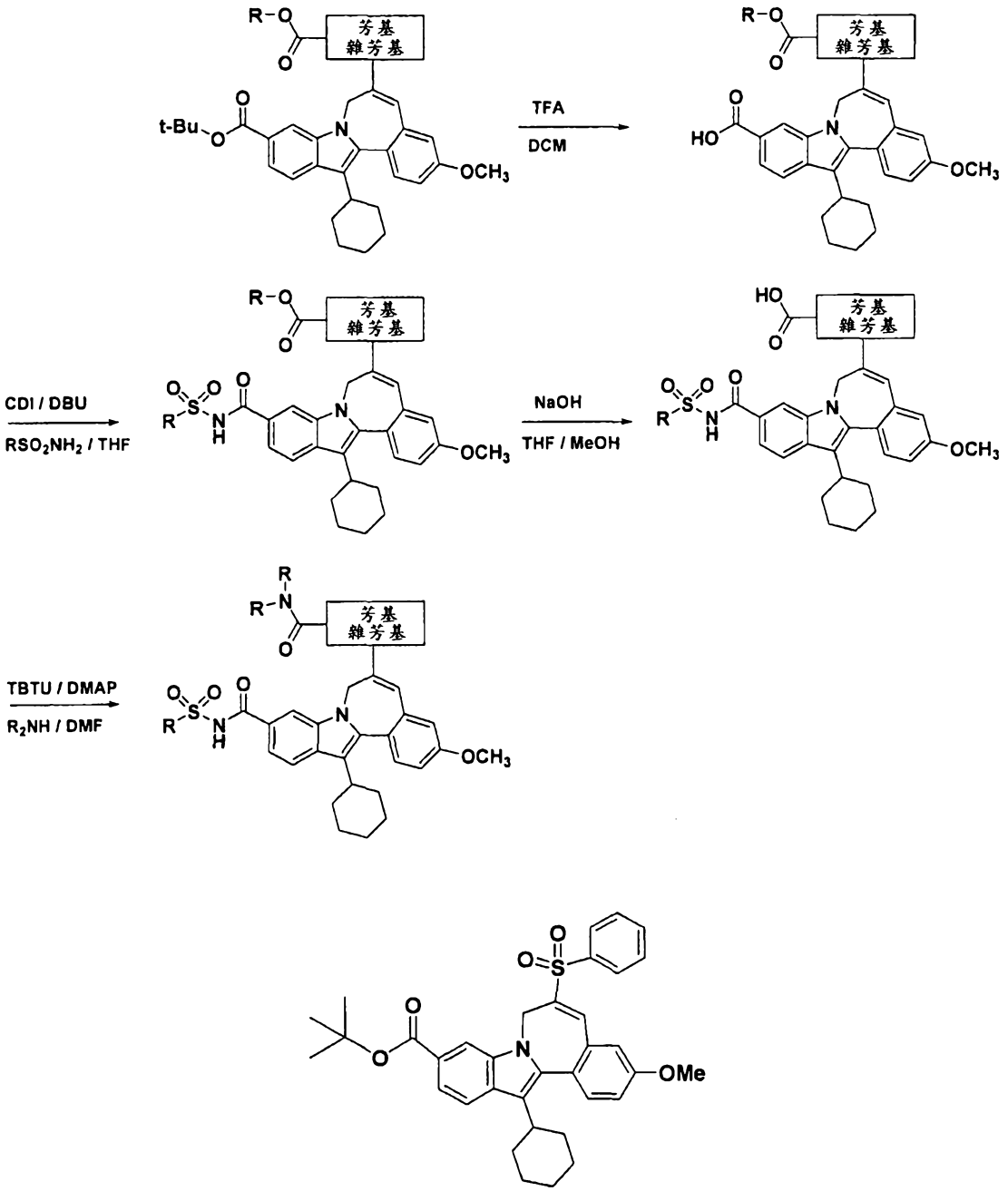
合成方法

此等化合物可藉此項技藝中已知之方法，包括下文所述者而製成。一些試劑與中間物係為此項技藝中已知。其他試劑與中間物可藉此項技藝中已知之方法，使用可取得之物質製成。用以說明化合物合成之變數(例如經編號之"R"取代基)，係僅意欲說明如何製造，並非欲與請求項中或本專利說明書之其他段落中所使用之變數混淆。在圖式內所使用之縮寫，係一般性地按照此項技藝中所使用之慣用法。

下文所示之圖式係說明可用於製造中間物與化合物之方法。



或者，反應順序可如下文所示經修改。

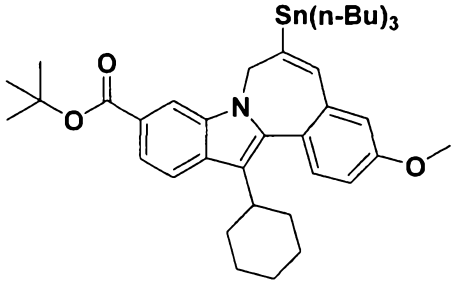


【實施方式】

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(苯磺醯基)-，第三-丁酯.

於3-環己基-2-(2-甲醯基-4-甲氧苯基)-1H-吲哚-6-羧酸酯(6.00克，13.8毫莫耳)在二氧陸圜(28.0毫升)與BEMP (7.97毫升，27.6毫莫耳)中之溶液內，添加苯基乙烯基碸(27.6克，2.21毫莫耳)。將所形成之混合物在密封管中，於微波中，在120

℃下攪拌15分鐘。使所形成之溶液在減壓下濃縮。濃縮物之矽膠層析(CH_2Cl_2)，獲得標題化合物6.36克(79%)，為黃色油。MS m/z 584 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18-1.33 (1H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.49-57 (1H, m), 1.64 (9H, s.), 1.74-1.82 (2H, m), 1.90-2.09 (4H, m), 2.73 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.38 (1H, 寬廣 d), 5.08 (1H, 寬廣 d), 7.09 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.45 Hz), 7.30 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.55, 1.22 Hz), 7.61 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.55), 8.01 (1H, s).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯。 *13-環己基-3-(甲氧基)-6-(三丁基錫烷基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸1,1-二甲基乙酯。* 使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(苯磺醯基)-，1,1-二甲基乙酯(1.00克，1.71毫莫耳)溶於26毫升苯中，伴隨著雙(三丁基錫)(2.8毫升，5.54毫莫耳)、氫化三丁基錫(136微升，0.513毫莫耳)及三乙胺(1.05毫升，7.5毫莫耳)。使溶液以氮噴射大約10分鐘，然後，將2,2'-雙偶氮異丁腈(AIBN)(96毫克，0.58毫莫耳)添加至反應物中。將反應物於氮氣下加熱至回流，歷經2小時。反應係藉LC-MS追蹤，使用下述HPLC條件：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，

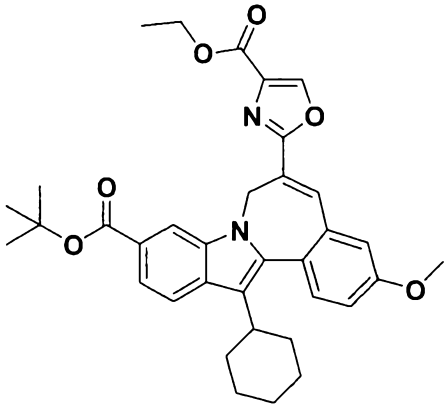
95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=3分鐘；操作時間= 10分鐘；流率= 5毫升/分鐘；波長= 220毫微米；管柱= Waters Xterra，3毫米x 50毫米，S7。於反應物中，添加氫化三丁基錫(0.45毫升，1.7毫莫耳)與AIBN (95毫克，0.58毫莫耳)，將反應物加熱至回流，歷經2小時，並分析進展。將AIBN (99毫克，0.60毫莫耳)添加至反應物中。且將反應物使用定時器再加熱至回流，歷經6小時。反應係藉LC-MS分析進展，接著，添加氫化三丁基錫(1.0毫升，3.8毫莫耳)與AIBN (97毫克，0.59毫莫耳)，並將反應物加熱至回流，歷經2小時20分鐘。反應係藉LC-MS分析，並將AIBN (97毫克，0.59毫莫耳)添加至反應物中。將反應物於氮氣及回流下加熱1小時，且冷卻，及藉LC-MS分析。在真空中自反應物移除揮發性物質，並使反應物藉管柱層析純化，使用190克YMC GEL ODS-A，120A球形75 μM之C_{18}填料，使反應殘留物(6.67克黃色油)溶於最少二氯甲烷中，且將溶液施加至以乙腈中之10%二氯甲烷填充之逆相管柱上。最初溶離係使用乙腈中之10%二氯甲烷，接著以乙腈中之15%二氯甲烷溶離而進行，層析係藉TLC監測，使用Whatman MKC18F逆相1"x3" 200微米厚度TLC板溶離，使用乙腈中之15%二氯甲烷。化合物觀察係藉由在254毫微米下之UV燈，及TLC板之碘染色而達成。收集產物溶離份，並於真空中移除揮發性物質，而產生647毫克(52%)，為淡黃色泡沫物。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.71-0.83 (m, 9H) 0.85-0.96 (m, 3H) 0.95-1.08 (m, 6H)

1.15-1.27 (m, 7H) 1.27-1.49 (m, 11H) 1.53 (s, 5H) 1.60-1.67 (m, 9H) 1.68-1.82 (m, 2H) 1.84-1.96 (m, 1H) 1.96-2.16 (m, 3H) 2.74-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.16-4.40 (m, 1H) 4.82-5.03 (m, 1H) 6.72-6.90 (m, 2H) 6.96 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.66 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) LC-MS：使用 Discovery VP 軟體之 Shimadzu 分析 HPLC：%A = 5% 乙腈，95% 水，10 毫莫耳醋酸銨，%B = 95% 乙腈，5% 水，10 毫莫耳醋酸銨；開始 %B = 0；最後 %B = 100；梯度液 = 3 分鐘；操作時間 = 10 分鐘；流率 = 5 毫升 / 分鐘；波長 = 220 毫微米；管柱 = Waters Xterra，3 毫米 x 50 毫米，S7。滯留時間 = 4.2 分鐘，MS m/z 734 (MH^+).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯。13-環己基-3-(甲氧基)-6-(三丁基錫烷基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸1,1-二甲基乙酯.

使裝有氬起泡器、回流冷凝管及滴液漏斗之三頸燒瓶之組裝火焰乾燥，然後在氬氣流下冷卻。接著，於燒瓶中裝填苯(5 毫升)與 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(苯磺醯基)-，1,1-二甲基乙酯 1 (500 毫克，0.857 毫莫耳)。使所形成之混合物於氬氣下音振 5 分鐘(以移除氧)，然後於回流下加熱。接著，將氫化三-正-丁基錫(0.459 毫升，1.713 毫莫耳)與 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈(52.0 毫克，0.317 毫莫耳)在經脫氣苯(5 毫升)中之溶液，添加至滴液漏斗中。逐滴添加大約 2.5 毫升此溶液，歷經大約 30 分鐘期間，並將所形成之溶液於回流下留置攪拌 1.5 小時。逐滴

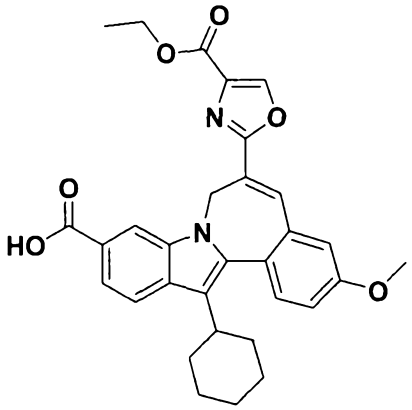
慢慢添加殘留溶液，歷經大約30分鐘期間，且再持續加熱1.5小時。然後，使混合物在減壓下蒸發，以移除揮發性物質。將殘留物在己烷中配成漿液，並施加至矽膠biotage藥筒上，接著裝填至100%己烷中達成平衡之矽膠管柱上。然後，將產物使用醋酸乙酯-己烷之階式梯度液溶離：0-100%，接著為2-98%，然後為5-95%。合併均質溶離份，及蒸發，而得黃色油。將其在高真空下放置過夜，獲得標題化合物，為黏稠黃色油[373毫克，57%]。將產物在冷藏室中，於氮氣下儲存。



13-環己基-6-(4-(乙氧羰基)-1,3-噁唑-2-基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯.

於2達蘭小玻瓶中，使13-環己基-3-(甲氧基)-6-(三丁基錫烷基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸1,1-二甲基乙酯(266毫克，0.36毫莫耳)溶於3.4毫升1,4-二氧陸圜中。使2-氯基噁唑-4-羧酸乙酯(83.4毫克，0.47毫莫耳)溶於反應物中，接著添加氯化雙(三苯膦)鈀(II) (17.7毫克，0.025毫莫耳)。將反應物於氮氣下加蓋，並在100℃下之油浴中加熱17小時，然後，使反應物冷卻，且反應進展係藉LC-MS度量。於反應混合物中，添加氯化雙(三苯膦)鈀(II) (10毫克，0.014

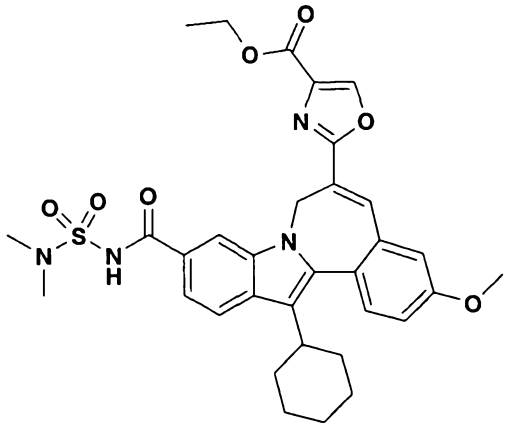
毫莫耳)。將反應物於氮氣下加蓋，並於100℃下再加熱5小時。在真空中濃縮反應物，及使殘留物吸附至矽膠上，藉矽膠層析純化，以二氯甲烷至2%醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液溶離，而產生233毫克黃色固體產物。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13-1.37 (m, 4H) 1.37-1.44 (m, 4H) 1.46-1.55 (m, 1H) 1.64 (s, 9H) 1.68-1.81 (m, 2H) 1.83-1.98 (m, 3H) 1.98-2.13 (m, 3H) 2.74-2.88 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.34-4.48 (m, 3H) 5.84-6.00 (m, 1H) 7.00 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.69 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.30 (s, 1H)；LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 10%甲醇，90%水，0.1%三氟醋酸，%B = 90%甲醇，10%水，0.1%三氟醋酸；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=3分鐘；操作時間=5分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱=Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10；滯留時間=3.4分鐘，MS m/z 583 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-2-噁唑基]-3-甲氧基-.

使13-環己基-6-(4-(乙氧羰基)-1,3-噁唑-2-基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(109毫克，

0.19 毫莫耳)溶於2毫升1,2-二氯乙烷中，並將2毫升三氟醋酸添加至反應物中。將反應物在室溫下攪拌1.5小時。移除揮發性物質，及使產物在真空中乾燥，而產生102毫克黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11-1.37 (m, 4H) 1.42 (t, J = 7.02 Hz, 4H) 1.48-1.62 (m, 1H) 1.77 (d, J = 10.07 Hz, 2H) 1.86-2.13 (m, 4H) 2.73-2.90 (m, 1H) 2.98-3.39 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.30-4.53 (m, 3H) 5.87-6.03 (m, 1H) 7.02 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.79 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.50 (s, 1H)；LC-MS：使用 Discovery VP 軟體之 Shimadzu 分析 HPLC：%A = 5% 乙腈，95% 水，10 毫莫耳醋酸銨，%B = 95% 乙腈，5% 水，10 毫莫耳醋酸銨；開始 %B = 0；最後 %B = 100；梯度液 = 2 分鐘；操作時間 = 3 分鐘；流率 = 5 毫升/分鐘；波長 = 220 毫微米；管柱 = Phenomenex Luna 3.0 毫米 x 50 毫米 S10；滯留時間 = 1.7 分鐘，MS m/z 525 (MH^-).

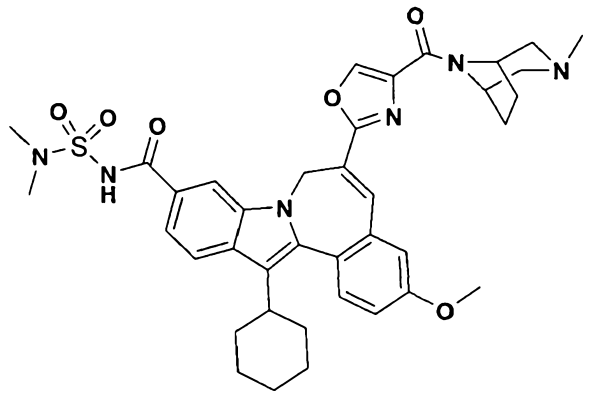


2-(13-環己基-10-(((二甲胺基)磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯.

2-(13-環己基-10-(((二甲胺基)磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基

-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯. 使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-2-噁唑基]-3-甲氧基-(115毫克，0.22毫莫耳)溶於3毫升無水THF中，並將1,1'-羰基二咪唑(61毫克，0.38毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在室溫及氮氣下攪拌1小時20分鐘，然後於氮氣下加熱至回流，歷經45分鐘。使反應物冷卻，且將二甲基磺醯胺(186毫克，1.49毫莫耳)添加至反應物中，接著為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(39微升，0.26毫莫耳)(DBU)。將反應物於氮氣及55℃下加熱16小時。使反應物於二氯甲烷與0.1M磷酸二氫鈉之間作分液處理。將二氯甲烷萃液以0.1M磷酸二氫鈉洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除揮發性物質，而產生167毫克粗製黃色產物。使一半粗製試樣溶於乙腈與甲醇之混合物中，及藉逆相預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 50；最後%B = 100；梯度液=12分鐘；操作時間=17分鐘；流率=25毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱= Waters Sunfire 19毫米x 100毫米。產物滯留時間= 12.25分鐘至17分鐘(由於溶解度所致之拖尾)。獲得25.2毫克非晶質黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18-1.30 (m, 2H) 1.34-1.46 (m, 5H) 1.47-1.62 (m, 1H) 1.70-1.85 (m, 2H) 1.86-2.21 (m, 4H) 2.72-2.92 (m, 1H) 3.07 (s, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.08-4.34 (m, 2H) 4.41 (q, J = 7.22 Hz, 3H) 5.75-5.99 (m, 1H) 7.02 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.45-7.65 (m,

2H) 7.71 (s, 1H) 7.89 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.36 (s, 1H)；LC-MS：使用 Discovery VL 軟體之 Shimadzu 分析 HPLC：%A = 5% 乙腈，95% 水，10 毫莫耳醋酸銨，%B = 95% 乙腈，5% 水，10 毫莫耳醋酸銨；開始 %B = 0；最後 %B = 100；梯度液 = 2 分鐘；操作時間 = 4 分鐘；流率 = 5 毫升 / 分鐘；波長 = 220 毫微米；管柱 = Phenomenex Luna 3.0 毫米 x 50 毫米 S10；滯留時間 = 1.9 分鐘，MS m/z 631 (MH^-), m/z 633 (MH^+).

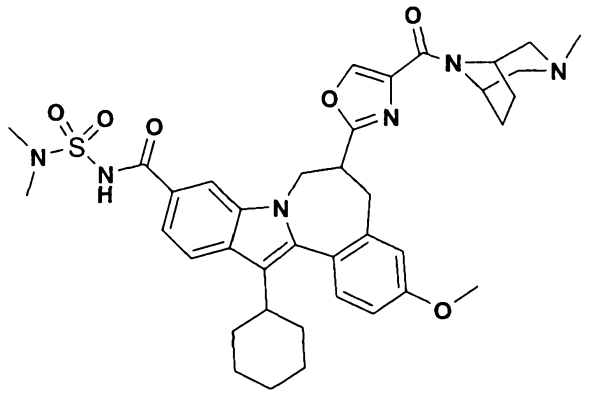


13-環己基-N-((二甲胺基)磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-((3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基)-1,3-噁唑-2-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

於 2 達蘭小玻瓶中，使 2-(13-環己基-10-(((二甲胺基)磺醯基)胺甲醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯 (35.7 毫克，0.056 毫莫耳) 溶於 0.6 毫升 THF 中。將在甲醇中作成 1M 溶液之氫氧化四丁基銨 (170 微升，0.17 毫莫耳) 添加至反應物中。將反應物加蓋，並在室溫下攪拌 3 小時。使反應物於 1N 鹽酸與二氯甲烷之間作分液處理。將有機相以 1N 鹽酸洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。使此物質濃縮至乾涸，在真空中乾燥，及使用之而無需進一步純化。使水解作用產物 (0.056 毫莫耳) 溶於 1 毫升 DMF

中，並添加TBTU (39毫克，0.12毫莫耳)。將反應物在室溫及氮氣下攪拌大約50分鐘，然後添加DMAP (37.9毫克，0.31毫莫耳)，接著添加3-甲基-3,8-二氮-雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽(23毫克，0.11毫莫耳)。將反應物在室溫及氮氣大氣下攪拌4小時，直到完成為止，然後添加至20毫升水中，並以二氯甲烷萃取，以水洗滌有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥，而產生50毫克粗產物。使產物藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液 = 12分鐘；操作時間 = 20分鐘；流率 = 25毫升/分鐘；波長 = 220毫微米；管柱 = Waters Sunfire 19毫米 x 100毫米。產物滯留時間 = 6.1分鐘。使產物溶離份在真空中濃縮，而產生30.5毫克標題化合物，為三氟醋酸鹽。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.09-1.30 (m, 1H) 1.31-1.61 (m, 3H) 1.68-1.85 (m, 2H) 1.87-2.20 (m, 5H) 2.26-2.44 (m, 2H) 2.51-2.66 (m, 1H) 2.77-2.90 (m, 1H) 2.91-3.01 (m, 3H) 3.04 (s, 6H) 3.12 (d, J = 11.90 Hz, 1H) 3.23 (d, J = 11.60 Hz, 1H) 3.78 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.24 (d, J = 13.12 Hz, 1H) 4.43 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.01 (d, J = 5.80 Hz, 1H) 5.13-5.47 (m, 1H) 5.85 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.02 (s, 1H) 7.03 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.12 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.25-7.32 (m, 1H) 7.56 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.88 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 11.72 (s, 1H)；LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開

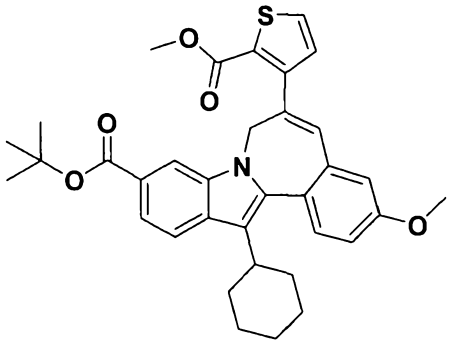
始 %B = 0；最後 %B = 100；梯度液 = 2 分鐘；操作時間 = 3 分鐘；流率 = 5 毫升 / 分鐘；波長 = 220 毫微米；管柱 = Phenomenex Luna 3.0 毫米 x 50 毫米 S10 滯留時間 = 1.7 分鐘，MS m/z 711 (MH^-), m/z 713 (MH^+).



13-環己基-N-((二甲胺基)磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-((3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基)-1,3-噁唑-2-基)-6,7-二氫-5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

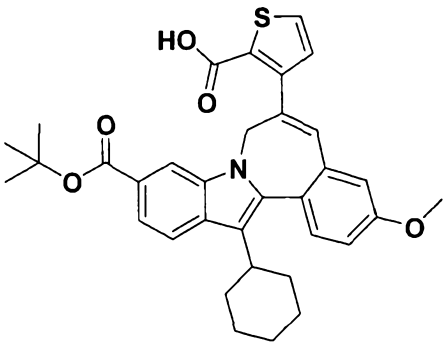
使 13-環己基-N-((二甲胺基)磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-((3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基)-1,3-噁唑-2-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺(26.5 毫克，0.037 毫莫耳)溶於 1 毫升 THF 中，並添加 0.3 毫升甲醇，接著為 10 毫克 10% 鈀 / 碳。將反應物置於氫下，在 1 大氣壓(氣瓶)下，並在室溫下攪拌 18 小時。經過矽藻土填充柱過濾反應物，且以乙腈沖洗。在真空中自濾液移除揮發性物質，並使殘留物溶於乙腈中，及藉預備 HPLC，於下述條件下純化：使用 Discovery VP 軟體之 Shimadzu 預備 HPLC：%A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA；開始 %B = 30；最後 %B = 100；梯度液 = 12 分鐘；操作時間 = 17 分鐘；流率 = 25 毫升 / 分鐘；波長 = 220 毫微米；管柱 = Waters Sunfire 19 毫米 x

100 毫米。產物滯留時間=5.3 分鐘。標題化合物係被單離成 TFA 鹽，獲得 17.6 毫克。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.33 (m, 1.1H) 1.33-1.54 (m, 2.1H) 1.65 (t, J = 10.99 Hz, 1.1H) 1.74-1.86 (m, 1.9H) 1.89-2.11 (m, 5.6H) 2.11-2.44 (m, 3.0H) 2.71-2.86 (m, 3.2H) 2.87-2.98 (m, 2.9H) 2.98-3.10 (m, 7.7H) 3.08-3.45 (m, 6.1H) 3.72-3.83 (m, 0.9H) 3.82-3.93 (m, 3.1H) 3.92-4.00 (m, 0.8H) 4.05 (dd, J = 14.80, 5.65 Hz, 0.8H) 4.55-5.12 (m, 2.6H) 5.60 (d, J = 12.82 Hz, 0.3H) 6.64-7.12 (m, 2.0H) 7.29-7.62 (m, 1.8H) 7.77-7.97 (m, 1.2H) 7.97-8.43 (m, 1.2H) 8.55-9.33 (m, 0.7H) 11.70 (s, 0.5H). LC-MS：使用 Discovery VP 軟體之 Shimadzu 分析 HPLC：%A = 5% 乙腈，95% 水，10 毫莫耳醋酸銨，%B = 95% 乙腈，5% 水，10 毫莫耳醋酸銨；開始 %B = 0；最後 %B = 100；梯度液=3 分鐘；操作時間=5 分鐘；流率=5 毫升/分鐘；波長=220 毫微米；管柱=Gemini 4.6 毫米 x 50 毫米 S5；滯留時間= 2.2 分鐘，MS m/z 715 (MH^+), m/z 713 (MH^-).



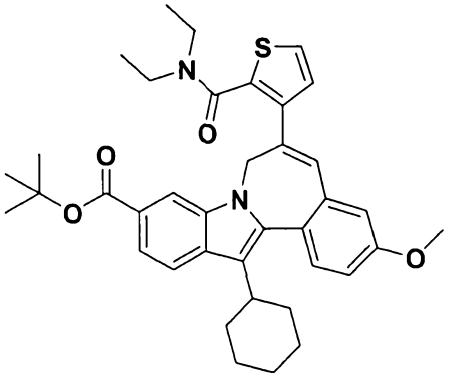
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[2-(甲氧羰基)-3-噻吩基]-，1,1-二甲基乙酯. 於 2 達蘭小玻瓶中，使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯 (140

毫克，0.19毫莫耳)溶於2毫升1,4-二氧陸圜中，伴隨著3-溴基噻吩-2-羧酸甲酯(79毫克，0.36毫莫耳)。於反應物中，添加雙(三苯膦)二氯化鈀(9.2毫克，0.013毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並加熱至100℃，歷經4.5小時。使反應物冷卻，且經過0.45微米尼龍注射濾器過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生226毫克黃色油。使標題化合物藉矽膠層析純化，以二氯甲烷中之30%己烷溶離，而產生73毫克(66%)產物。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 2H) 1.24-1.44 (m, 6H) 1.57 (s, 9H) 1.58-1.71 (m, 2H) 1.77 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 1.85-1.99 (m, 1H) 2.00-2.17 (m, 3H) 2.83-2.93 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.71 (s, 1H) 5.10 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.83 (d, J = 4.88 Hz, 1H) 6.90 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.01 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.63 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H)；LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 10%甲醇，90%水，0.1%三氟醋酸，%B = 90%甲醇，10%水，0.1%三氟醋酸；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=2分鐘；操作時間=5分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱=Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10；滯留時間=2.95分鐘，MS m/z 584 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(2-羧基-3-噻吩基)-13-環己基-3-甲氧基-，10-(1,1-二甲基乙基)酯.

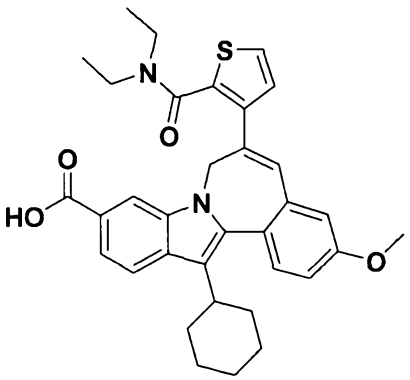
於2達蘭小玻瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[2-(甲氧羰基)-3-噻吩基]-，1,1-二甲基乙酯(65毫克，0.11毫莫耳)溶於1毫升THF中。於此溶液中，添加甲醇中之1.0M氫氧化四丁基銨(0.33毫升，0.33毫莫耳)。將反應物加蓋，並於室溫下攪拌3小時，然後藉HPLC監測。將另外之甲醇中之1.0M氫氧化四丁基銨(0.10毫升，0.1毫莫耳)添加至反應物中，並將反應物於室溫下再加蓋，攪拌21小時。使反應物於二氯甲烷與0.1M檸檬酸之間作分液處理。將水相以二氯甲烷萃取，且合併有機萃液，及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除揮發性物質，而產生72毫克粗產物。LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=3分鐘；操作時間=5分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱=Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10；滯留時間=2.50分鐘，MS m/z 570 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基

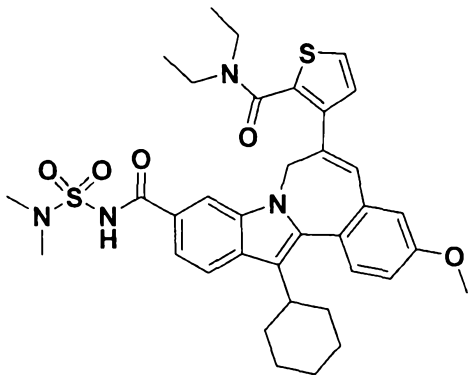
-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 6-(2-羧基-3-噻吩基)-13-環己基-3-甲氧基-, 10-(1,1-二甲基乙基)酯(36毫克, 0.063毫莫耳)溶於0.7毫升無水DMF中，並將TBTU (36.5毫克, 0.114毫莫耳)添加至反應物中。將反應物於氮氣下加蓋，且於室溫下攪拌1.5小時。然後，使DMAP (29毫克, 0.24毫莫耳)溶於反應物中，接著添加二乙胺(26微升，0.25毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌21小時。將反應物添加至15毫升水中，且以二氯甲烷萃取含水懸浮液。將有機相相繼以0.1M檸檬酸、水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生琥珀色油。LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 10%甲醇，90%水，0.1%三氟醋酸，%B = 90%甲醇，10%水，0.1%三氟醋酸；開始%B = 50；最後%B = 100；梯度液= 5分鐘；操作時間= 6分鐘；流率= 5毫升/分鐘；波長= 220毫微米；管柱= Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10；滯留時間= 4.64分鐘, MS m/z 625 (MH^+), 647 $(M+Na)^+$.



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-3-甲氧基-. 使7H-吲哚并

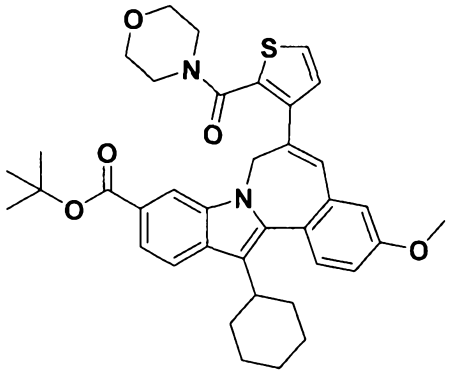
[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯(39毫克，0.06毫莫耳)溶於1毫升1,2-二氯乙烷中，並添加1毫升三氟醋酸。將反應物在室溫下攪拌2小時，然後在真空中移除揮發性物質。使反應產物重複溶於苯中，並於真空中移除揮發性物質，以幫助移除殘留TFA。產物之重量為39毫克，為非晶質固體。LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液 = 3分鐘；操作時間 = 5分鐘；流率 = 5毫升/分鐘；波長 = 220毫微米；管柱 = Phenomenex Luna 3.0毫米 x 50毫米 S10；滯留時間 = 2.31, MS m/z 569 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-.使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-3-甲氧基-(36.7毫克，0.064毫莫耳)溶於THF(1毫升)中，並將羰基二咪唑(19毫克，0.117毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1.5小時。接著，將反應物加熱至60℃，歷經1.5小時，然後

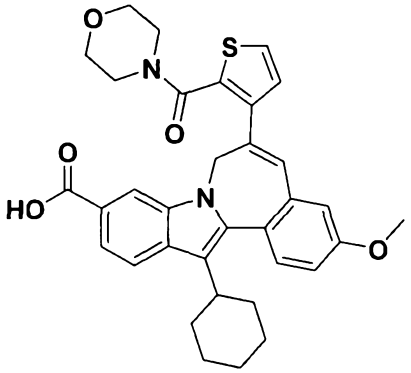
冷卻，並將二甲基磺醯胺(55毫克，0.444毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU(13.3微升，0.089毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，且在65℃下加熱至70℃過夜。使反應物冷卻，然後於二氯甲烷與1N鹽酸水溶液之間作分液處理。以二氯甲烷逆萃取水相，且合併有機層，及相繼以1N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液洗滌。使二氯甲烷相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生47毫克褐色薄膜。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)中，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為50%溶劑A/50%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。在真空中自產物溶離份移除溶劑，而產生18.1毫克非晶質黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.53 (寬廣s, 3H) 0.96 (寬廣s, 3H) 1.04-1.44 (m, 4H) 1.51 (d, J = 10.07 Hz, 1H) 1.78 (d, J = 9.46 Hz, 2H) 1.88-2.13 (m, 4H) 2.40-2.52 (m, 1H) 2.80-2.97 (m, 3H) 3.05 (s, 6H) 3.57 (寬廣s, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.49 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.20 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.93 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.02 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.11 (d, J = 5.19 Hz, 1H) 7.38 (d, J = 4.88 Hz, 1H) 7.41-7.52 (m, 2H) 7.86 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 9.18 (s, 1H)；LC-MS滯留時間2.19分鐘；673 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10 AS液

體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘，及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台以電噴霧模式測定。



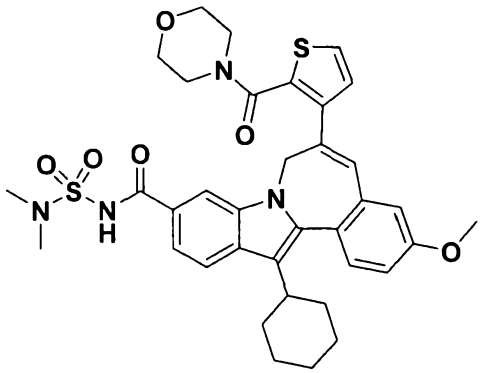
13-環己基-3-甲氧基-6-(2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯. 於2達蘭小玻瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(2-羧基-3-噻吩基)-13-環己基-3-甲氧基-, 10-(1,1-二甲基乙基)酯(33.7毫克，0.059毫莫耳)及四氟硼酸O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(34.2毫克，0.106毫莫耳)溶於DMF (0.7毫升)中，獲得透明黃色溶液。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌1小時20分鐘。使DMAP (28.9毫克，0.237毫莫耳)溶於反應物中，接著添加嗎福啉(10.5微升，0.121毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌2天。將反應物傾倒至15毫升水中。淡黃色沉澱物形成。在二氯甲烷中萃取。以0.1M檸檬酸水溶液洗滌二氯甲烷溶液，使用

二氯甲烷逆萃取水溶液。將合併之二氯甲烷相以水洗滌1x，且以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除揮發性物質，而產生45毫克標題產物，為黃色油。LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 10%甲醇，90%水，0.1%三氟醋酸，%B = 90%甲醇，10%水，0.1%三氟醋酸；開始%B = 50；最後%B = 100；梯度液=6分鐘；操作時間=6分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱= Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10；滯留時間= 4.38分鐘, MS m/z 639 (MH^+).



13-環己基-3-甲氧基-6-(2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸. 於2達蘭小玻瓶中，使13-環己基-3-甲氧基-6-(2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(37.7毫克，0.059毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(1毫升)中，添加TFA (1毫升，12.98毫莫耳)將反應物於氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌1.5小時。使用苯沖洗，將反應內容物轉移至25毫升梨子狀燒瓶。在真空中移除揮發性物質。使產物溶於苯中，及旋轉蒸發，以幫助微量TFA移除。獲得41毫克標題化合物，為黃褐色薄膜。獲得LC-MS，以確認產物，並將產物使用於下一步驟，無需進一步純化。LC-MS：使用Discovery VP

軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=3分鐘；操作時間=5分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱= Waters Xterra，3毫米x 50毫米，S7。滯留時間= 1.73分鐘, MS m/z 583 (MH^+), m/z 581 $(M-H)^-$.



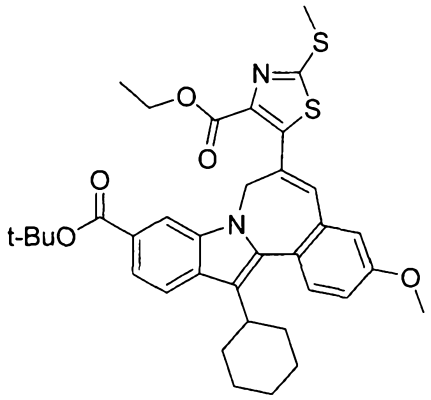
13-環己基-N-(二甲基胺磺醯基)-3-甲氧基-6-(2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

於2達蘭小玻瓶中，使13-環己基-3-甲氧基-6-(2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸(38毫克，0.065毫莫耳)溶於1毫升無水THF中，將CDI (19.03毫克，0.117毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌大約1小時。將反應物加蓋，且於氮氣及65℃下加熱1小時，然後冷卻至室溫，且將N,N-二甲基磺醯胺(44.3毫克，0.357毫莫耳)、接著DBU (13.8微升，0.092毫莫耳)添加至反應物中。將反應物加蓋，並於氮氣及65℃下加熱過夜。液份藉LC-MS之分析顯示反應不完全。於反應物中，添加更多二甲基磺醯胺(19毫克，0.153毫莫耳)與

DBU (13.8微升，0.092毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在69℃下加熱3.25小時。反應藉LC-MS之分析顯示反應已完成。使反應物於二氯甲烷與1N鹽酸水溶液之間作分液處理。以二氯甲烷萃取水層。合併有機層，及相繼以1N鹽酸水溶液，然後以0.1M磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4)洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除揮發性物質，獲得黃色油/薄膜。使粗製標題化合物在真空中，於室溫下乾燥過夜。粗產物之重量為43毫克，為黃色/褐色固體。溶於乙腈與DMF之混合物中，及藉逆相HPLC，於下述條件下純化：操作Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC，%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 50；最後%B = 100；梯度液= 15分鐘；操作時間= 25分鐘；流率=25毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱= Waters Sunfire 19毫米x 100毫米。產物收集時間=9.72分鐘至10.49分鐘。在真空中自產物溶離份移除揮發性物質，而產生14.2毫克標題化合物，為黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.17-1.30 (m, 1H) 1.32-1.50 (m, 2H) 1.55 (d, J = 11.29 Hz, 1H) 1.78 (d, J = 10.99 Hz, 2H) 1.90-2.16 (m, 4H) 2.42-2.58 (m, 1H) 2.60-2.86 (m, 4H) 2.85-2.94 (m, 2H) 2.95-3.04 (m, 2H) 3.06 (s, 6H) 3.10-3.30 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.56 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.09 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.08 (d, J = 4.88 Hz, 1H) 7.45 (d, J = 4.88 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 9.59 (s, 1H). LC-MS：使用Discovery VP軟體之Shimadzu分析HPLC：%A = 5%乙腈，95%水，10毫莫耳醋酸銨，%B = 95%

乙腈，5%水，10毫莫耳醋酸銨；開始%B = 0；最後%B = 100；梯度液=3分鐘；操作時間=4分鐘；流率=5毫升/分鐘；波長=220毫微米；管柱= Waters Xterra，3毫米x 50毫米，S7。滯留時間= 2.05分鐘，MS m/z 689 (MH^+), m/z 687 $(M-H)^-$.

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-2-(甲硫基)-5-噻唑基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙基酯



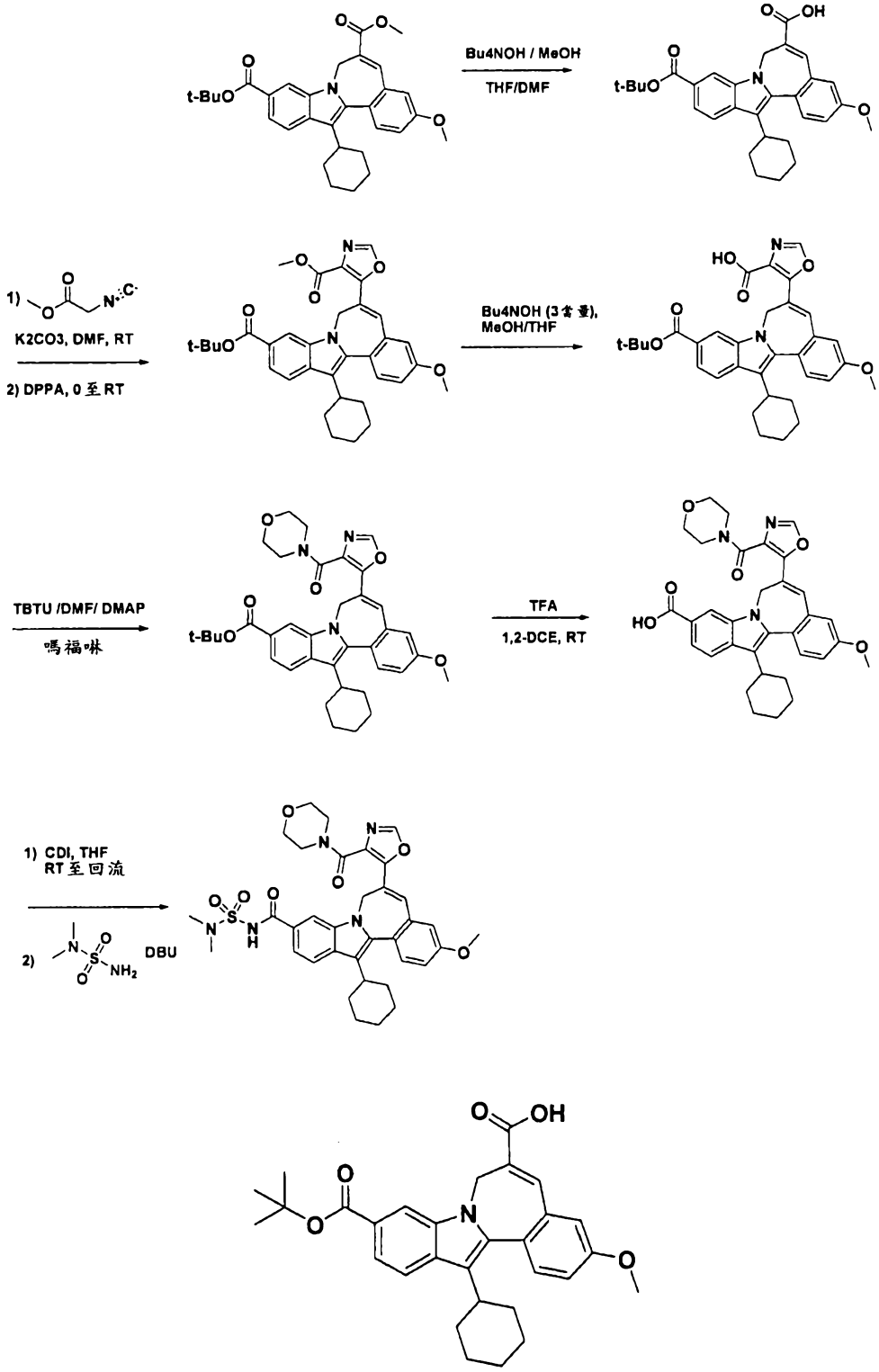
於具有磁攪拌棒之2-5毫升錐形微波容器中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-, 1,1-二甲基乙酯(203毫克，0.277毫莫耳)溶於1,4-二氧陸圜(2.7毫升)中。於反應物中，添加5-溴基-2-(甲硫基)噻唑-4-羧酸乙酯(171毫克，0.606毫莫耳)與氯化雙(三苯膦)鈀(II) (14.9毫克，0.021毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並加熱至100℃，歷經17.5小時。反應之HPLC分析顯示起始物質之僅大約45%轉化率。將另外之觸媒氯化雙(三苯膦)鈀(II) (5.7毫克)添加至反應物中，並將反應物在氮大氣及110℃下加熱23小時。在真空中自反應混合物移除揮發性物質，且使粗製反應混合物溶於8毫升DMF/乙腈混合物中，及以四次2毫升注射，使用逆相HPLC純化。使試樣於Shimadzu高

壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈中，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱DMF純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為40%溶劑A/60%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為30分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間=26.6分鐘。將得自產物溶離份之揮發性物質於加熱設定下，在真空中，使用速度真空移除。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.26 (m, 1H) 1.30 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.33-1.56 (m, 3H) 1.60 (s, 10H) 1.63-1.83 (m, 5H) 1.94 (寬廣s, 1H) 1.98-2.16 (m, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.28 (q, J = 7.02 Hz, 2H) 4.53 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 5.52 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.98 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.03 (dd, J = 8.85, 2.75 Hz, 1H) 7.49-7.54 (m, 2H) 7.65 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.13 (d, J = 1.22 Hz, 1H). LC-MS滯留時間3.08分鐘；645 m/z (MH+)

LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM

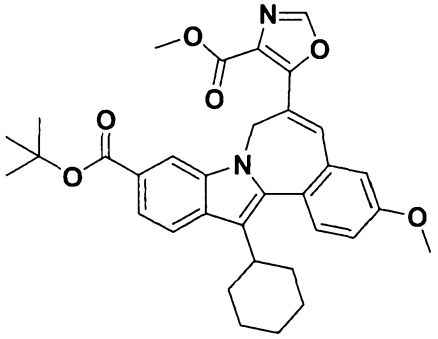
醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台以電噴霧模式測定。

下文所示之圖式為方法之說明例，其可用以製造中間物與化合物。



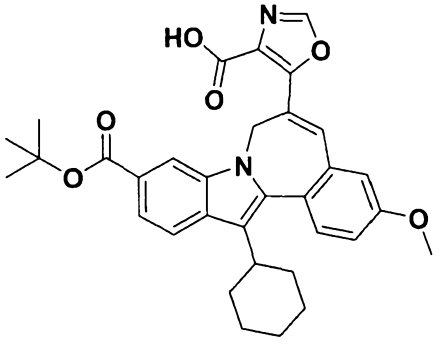
10-(第三-丁氧羰基)-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-羧酸. 使13-環己基-3-(甲氧基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6,10-二羧酸10-(1,1-二甲基乙基)6-甲酯(5.53克，11.02毫莫耳)溶於THF (70毫升)中，並加熱，添加DMF (20毫升)以保持溶解度，使其冷卻至室溫，接著添加甲醇中之氫氧化四丁基銨(33.1毫升，33.1毫莫耳)1.0M。將反應物在室溫下攪拌2小時，然後，將0.1N水溶液、0.1N鹽酸添加至反應物中，接著為01M NaH2PO4水溶液。分離液相，將有機層相繼以1.0N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液洗滌。使用醋酸乙酯逆萃取1x水溶液。合併醋酸乙酯溶離份，且相繼以0.1M NaH2PO4水溶液與鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，而產生鮮明黃色固體。使產物在真空中，於室溫下乾燥，獲得5.21克(97%)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12-1.28 (m, 2H) 1.28-1.45 (m, 2H) 1.46-1.60 (m, 2H) 1.63 (s, 9H) 1.66-1.96 (m, 4H) 1.96-2.16 (m, 3H) 2.76-2.84 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.18 (寬廣s., 1H) 5.66 (寬廣s, 1H) 7.00 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.65-7.71 (m, 1H) 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.22 (s, 1H). LC-MS滯留時間1.47分鐘；486 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為2分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為3

分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台以電噴霧模式測定。



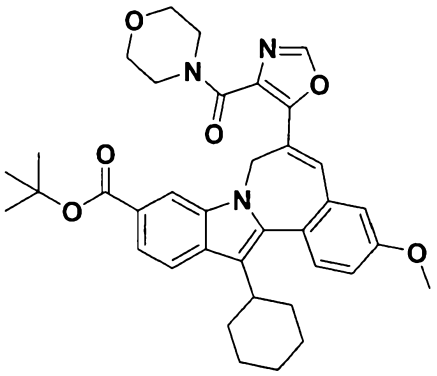
13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(甲氧羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯. 使10-(第三-丁氧羰基)-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-羧酸(1.00克，2.051毫莫耳)溶於DMF (10毫升)中，並將碳酸鉀(0.624克，4.51毫莫耳)添加至反應物中，接著為異氰基醋酸甲酯(0.24毫升，2.64毫莫耳)。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌大約5分鐘，然後冷卻至0℃。將疊氮化二苯基磷醯(0.5毫升，2.320毫莫耳)慢慢添加至反應物中，歷經10分鐘。將反應物在0℃及氮大氣下攪拌，且使其慢慢溫熱至室溫過夜。以100毫升苯/醋酸乙酯(1:1)稀釋反應物，並以水洗滌。使用醋酸乙酯逆萃取水層。合併有機萃液，且以0.1M檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、接著鹽水連續地洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾，及在真空中移除揮發性物質。在以5%醋酸乙酯/二氯甲烷填充之43.4克矽膠漿液上層析。以5%醋酸乙酯/二氯甲烷溶離。合併純產物溶離份，及在真空中移除揮發性物質，產生215毫克非晶質

黃色固體。合併較不純溶離份，產生另外189毫克之產物，具有純度大於92%。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11-1.29 (m, 2H) 1.30-1.48 (m, 3H) 1.57 (s, 2H) 1.61 (s, 10H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.86-1.98 (m, 1H) 1.99-2.13 (m, 4H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 4.47 (d, J = 12.82 Hz, 1H) 5.84 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 7.02 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.65-7.71 (m, 1H) 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.16 (s, 1H). LC-MS滯留時間2.75分鐘；m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為0分鐘及分析時間為3分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。+++



5-(10-(第三-丁氧羰基)-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圓烯基-6-基)-1,3-噁唑-4-羧酸. 使13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(甲氧羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并

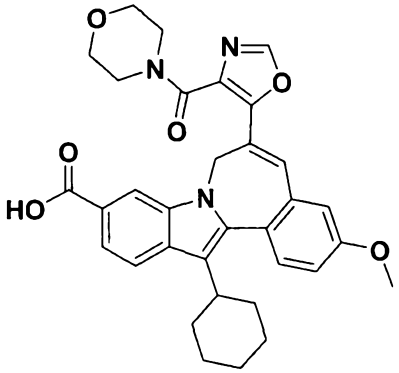
[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(205毫克，0.360毫莫耳)溶於THF(3.0毫升)中，並將氫氧化四丁基銨(1.1毫升，1.100毫莫耳)(1.0M，在甲醇中)添加至反應物中。將反應物加蓋，並於室溫下攪拌2小時。將0.1M NaH2PO4水溶液添加至反應物中，接著為0.1N鹽酸水溶液。使產物於醋酸乙酯中萃取，且將有機相相繼以0.1N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液、鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾產物溶液，移除溶劑，及使產物在真空中乾燥，而產生191毫克黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.77-0.94 (m, 1H) 1.12-1.31 (m, 3H) 1.30-1.59 (m, 5H) 1.62 (s, 9H) 1.76 (d, J = 11.29 Hz, 2H) 1.87-2.18 (m, 4H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.45 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.03 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 7.03 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.21 (d, J = 5.80 Hz, 2H). LC-MS滯留時間1.86分鐘；m/z 553 (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯.

使5-(10-(第三-丁氧羰基)-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基)-1,3-噁唑-4-羧酸(185毫克，0.334毫莫耳)溶於DMF(3.2毫升)中，並添加O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四-甲基四氟硼酸鎓(193毫克，0.600毫莫耳)。將反應物加蓋，在室溫下攪拌25分鐘，且使DMAP(163毫克，1.334毫莫耳)溶於反應物中，接著添加嗎福啉(0.058毫升，0.667毫莫耳)。將反應物加蓋，並於室溫下攪拌過夜。將反應物倒入30毫升水中，且以二氯甲烷萃取。將有機層相繼以0.1M檸檬酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉脫水乾燥。過濾試樣，移除揮發性物質，及使試樣在真空中乾燥，獲得227毫克非晶質橘色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.50 (m, 7H) 1.53-1.61 (m, 6H) 1.62 (s, 10H) 1.76 (d, J = 10.38 Hz, 2H) 1.83-2.15 (m, 5H) 3.40-3.84 (m, 7H) 3.83-3.95 (m, 5H) 4.40 (d, J = 11.60 Hz, 1H) 5.64 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 6.97 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.39, 2.59 Hz, 1H) 7.50 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.65 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.77-7.86 (m, 2H) 7.97-8.04 (m, 1H) 8.10 (s, 1H)。LC-MS滯留時間2.64分鐘 m/z 624 (MH+). LC數據係被記

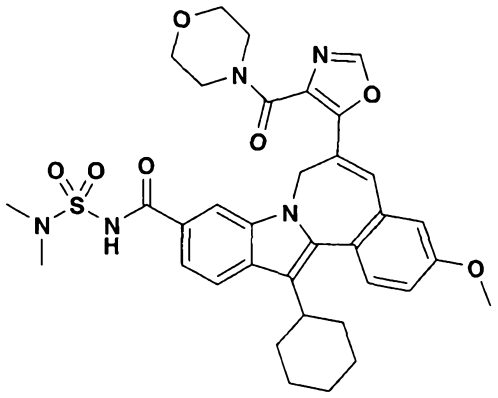
錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 5 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 毫米醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸.

使 13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(203 毫克，0.325 毫莫耳)溶於 1,2-二氯乙烷(3 毫升)中，添加 TFA (3 毫升，38.9 毫莫耳)。將反應物在氮大氣及 25℃ 下加蓋 2 小時。在真空中移除反應揮發性物質，並使殘留物溶於 80 毫升醋酸乙酯中，且加熱。將溶液以 1N 鹽酸水溶液(2x40 毫升)、鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾產物溶液，移除揮發性物質，及使試樣在真空中，於室溫下乾燥過夜，獲得 179 毫克(97%)黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ

ppm 0.74-1.03 (m, 4H) 1.06-1.31 (m, 6H) 1.32-1.50 (m, 3H) 1.56 (d, J = 9.16 Hz, 2H) 1.77 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 1.86-2.18 (m, 5H) 2.83-2.91 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 3.64-3.89 (m, 4H) 3.88-3.93 (m, 4H) 3.95-4.08 (m, 1H) 4.43 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 5.64 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 6.99 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.48-7.56 (m, 2H) 7.85-7.94 (m, 2H) 8.15 (s, 1H). LC-MS 滯留時間 1.65 分鐘；568 m/z (MH+)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

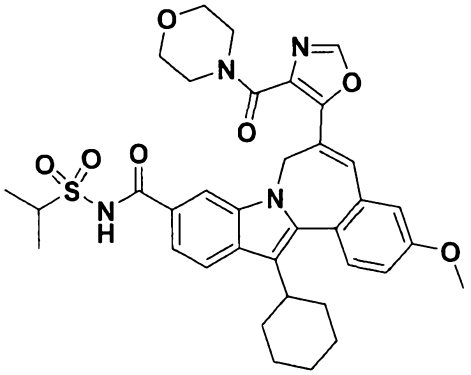


13-環己基-N-(二甲基胺磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

於 2 達蘭小玻瓶中，將 THF (1 毫升) 與 CDI (23.8 毫克，0.147 毫莫耳) 中之 13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁

唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸(40毫克，0.070毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌1小時。然後，將反應物在60℃下加熱1小時，冷卻，及將N,N-二甲基磺醯胺(46.5毫克，0.375毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU (0.014毫升，0.092毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在60℃下加熱過夜(16小時)。反應係藉HPLC監測，且添加另外之N,N-二甲基磺醯胺(22.9毫克，0.184毫莫耳)與DBU (0.015毫升，0.099毫莫耳)，及將反應物在氮大氣下加熱至70℃，歷經5小時。使反應混合物於1N鹽酸水溶液與二氯甲烷之間作分液處理。將有機相相繼以1N鹽酸水溶液與0.1M NaH2PO4水溶液洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除溶劑，而產生46毫克粗產物。使標題化合物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)中，及使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為12分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.05-1.28 (m, 1.2H) 1.29-1.62 (m, 3.7H) 1.64-1.84 (m, 4.0H) 1.84-2.20 (m, 4.6H) 2.47 (d, J = 14.04 Hz, 0.1H) 2.78-2.88 (m, 1.1H) 3.04 (s, 5.9H) 3.10 (s, 0.9H)

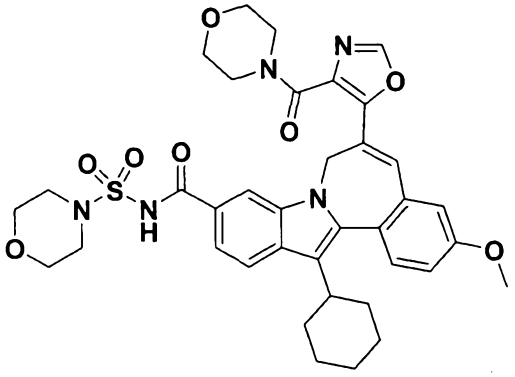
3.35-3.89 (m, 9.0H) 3.91 (s, 3.0H) 4.09 (s, 0.4H) 4.18 (d, J = 1.83 Hz, 0.9H) 4.41 (d, J = 15.56 Hz, 0.9H) 4.55 (d, J = 16.48 Hz, 0.1H) 5.59 (d, J = 14.95 Hz, 0.9H) 6.62 (d, J = 14.34 Hz, 0.1H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 1.0H) 7.07 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1.0H) 7.27-7.36 (m, 0.3H) 7.46-7.54 (m, 1.9H) 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 0.9H) 7.75 (d, J = 7.93 Hz, 0.1H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, J = 8.54 Hz, 0.9H) 8.15 (s, 0.1H) 8.28-8.35 (m, 0.2H) 8.44 (s, 0.9H) 8.94 (d, J = 9.16 Hz, 0.1H) 9.43 (s, 0.9H) 9.88 (s, 0.1H) 12.11 (s, 0.1H). LC-MS 滯留時間 1.40 分鐘；672 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



13-環己基-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

使13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸(40.8毫克，0.072毫莫耳)溶於THF(1毫升)中，並將CDI(26毫克，0.160毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且於室溫下攪拌50分鐘，然後於60℃下之油浴中加熱1.5小時。使反應物冷卻，及將丙烷-2-磺醯胺(46毫克，0.373毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU (0.022毫升，0.144毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在65℃下加熱過夜(16小時)。使反應物於二氯甲烷與1.0N鹽酸水溶液之間作分液處理。將有機層相繼以1N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑，而產生50毫克非晶質黃色固體。使標題物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為12分鐘，使用操作時間為15分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。移除溶劑，及在真空中乾燥，產生28.3毫克黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15-1.28 (m, 1.2H) 1.29-1.60 (m, 10.9H) 1.59-1.85 (m, 6.7H) 1.86-2.15 (m, 4.7H) 2.78-2.87 (m, 1.0H) 3.37-3.50 (m, 1.4H) 3.51-3.89 (m, 7.3H) 3.91 (s,

3.3H) 4.02-4.12 (m, 1.5H) 4.15-4.26 (m, 0.9H) 4.42 (d, J = 13.73 Hz, 0.9H) 4.54 (d, J = 15.26 Hz, 0.1H) 5.54 (d, J = 14.65 Hz, 0.9H) 6.57 (d, J = 14.04 Hz, 0.1H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 0.9H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1.0H) 7.28-7.35 (m, 0.3H) 7.48-7.54 (m, 2.0H) 7.62-7.67 (m, 1.0H) 7.75 (d, J = 7.93 Hz, 0.1H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, J = 8.55 Hz, 1.0H) 8.21 (s, 0.9H) 8.31 (s, 0.2H) 8.48 (s, 1.0H) 8.94 (d, J = 9.15 Hz, 0.1H) 9.46 (s, 0.9H) 9.86 (s, 0.1H). LC-MS 滯留時間 1.26 分鐘；671 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 2 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 3 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

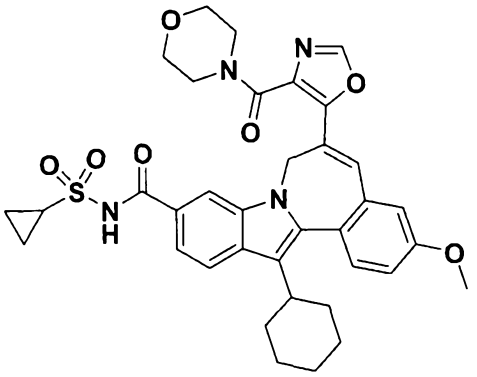


13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

使 13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-

基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸(40.8毫克，0.072毫莫耳)溶於THF (1毫升)中，並將CDI (26毫克，0.160毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌50分鐘，然後在60℃下之油浴中加熱1.5小時。使反應物冷卻，並將丙烷-2-磺醯胺(46毫克，0.373毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU (0.022毫升，0.144毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在65℃下加熱過夜(16小時)。使反應物於二氯甲烷與1.0N鹽酸水溶液之間作分液處理。將有機層相繼以1N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及真空中移除溶劑，而產生50毫克非晶質黃色固體。使標題物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為12分鐘，使用操作時間為15分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。移除溶劑，及在真空中乾燥，產生28.3毫克黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15-1.28 (m, 1.3H) 1.30-1.46 (m, 2.4H) 1.48-1.61 (m, J = 16.48 Hz, 1.2H) 1.77 (d, J = 9.77 Hz, 2.3H) 1.87-2.15 (m, 4.8H) 2.22-2.52 (m, 4.6H) 2.78-2.90 (m, 1.1H) 3.37-3.72 (m, 8.9H) 3.76 (s, 6.2H) 3.80-3.89 (m, 3.2H)

3.91 (s, 3.6H) 4.08 (s, 0.3H) 4.13-4.23 (m, 1.0H) 4.42 (d, J = 13.73 Hz, 0.9H) 4.65 (d, J = 14.95 Hz, 0.1H) 5.55 (d, J = 14.04 Hz, 1.0H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 1.0H) 7.07 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1.0H) 7.27-7.33 (m, 0.2H) 7.38 (s, 0.1H) 7.46-7.55 (m, 2.0H) 7.60 (d, J = 9.77 Hz, 1.0H) 7.78 (d, J = 8.24 Hz, 0.1H) 7.83 (s, 1.0H) 7.87 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.07 (s, 0.1H) 8.10 (d, J = 4.27 Hz, 0.1H) 8.31 (d, J = 8.54 Hz, 0.1H) 8.42 (s, 0.9H) 8.94 (d, J = 9.16 Hz, 0.1H) 9.55 (s, 0.9H) 9.60 (s, 0.1H). LC-MS 滯留時間 1.63 分鐘；714 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

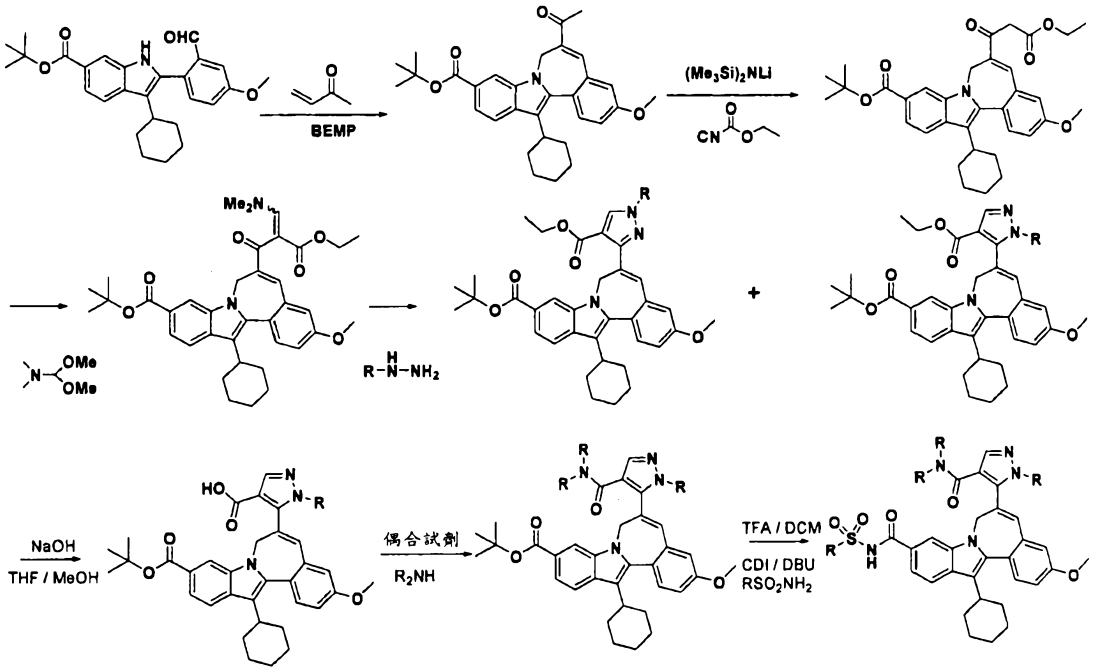


13-環己基-N-(環丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

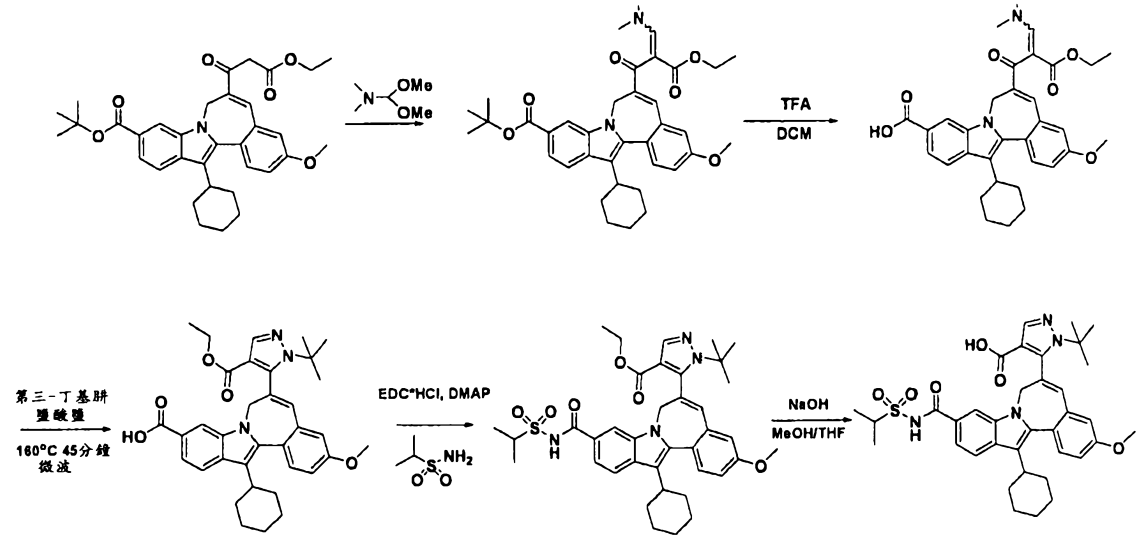
使 13-環己基-3-甲氧基-6-(4-(4-嗎福啉基羰基)-1,3-噁唑-5-基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸(40 毫克，0.070 毫莫耳)溶於 THF (1 毫升)中，並將 CDI (26 毫克，0.160 毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌 1 小時 50 分鐘，然後在 65℃ 下之油浴中加熱 1 小時 10 分鐘。使反應物冷卻，並將環丙烷磺醯胺(48 毫克，0.396 毫莫耳)、接著 DBU (0.022 毫升，0.146 毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且在 68℃ 下加熱過夜(18 小時)。使反應物於二氯甲烷與 1.0N 鹽酸水溶液之間作分液處理。將有機層相繼以 1N 鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4 水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及真空中移除溶劑，而產生 62 毫克非晶質黃色固體。使標題物於 Shimadzu 高壓液相層析法系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A 溶離份收集器形成界面之 Discovery VP 軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)中，使用 Waters Sunfire Prep C18 OBD，5 微米 19 毫米 x 100 毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器監測，採用溶離條件，流率為 25 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 15 分鐘，使用操作時間為 20 分鐘，使用 %A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA，%B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。移除溶劑，及在真空中乾燥，產生 30.8 毫克標題化合物，為黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.99-1.28 (m, 4.0H) 1.29-1.45 (m, 3.9H) 1.47-1.68 (m, 7.9H) 1.75 (m, 2.3H) 1.84-2.17 (m, 4.5H) 2.77-2.88 (m, 1.0H)

3.14-3.23 (m, 1.2H) 3.33-3.89 (m, 8.3H) 3.91 (s, 3.3H) 4.09 (s, 0.5H) 4.17 (s, 0.9H) 4.42 (d, J = 14.34 Hz, 0.9H) 5.54 (d, J = 15.56 Hz, 0.9H) 6.60 (d, 0.1H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 1.0H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1.0H) 7.27-7.35 (m, 0.3H) 7.49 (s, 1.0H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1.0H) 7.64 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1.0H) 7.75 (d, J = 7.94 Hz, 0.2H) 7.82 (s, 1.0H) 7.87 (d, J = 8.55 Hz, 1.0H) 8.21 (s, 0.1H) 8.31-8.36 (m, 0.3H) 8.43 (d, J = 1.53 Hz, 1.0H) 8.95 (d, J = 9.16 Hz, 0.2H) 9.61 (s, 1.0H) 9.82 (s, 0.1H). LC-MS 滯留時間 1.59 分鐘；669 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

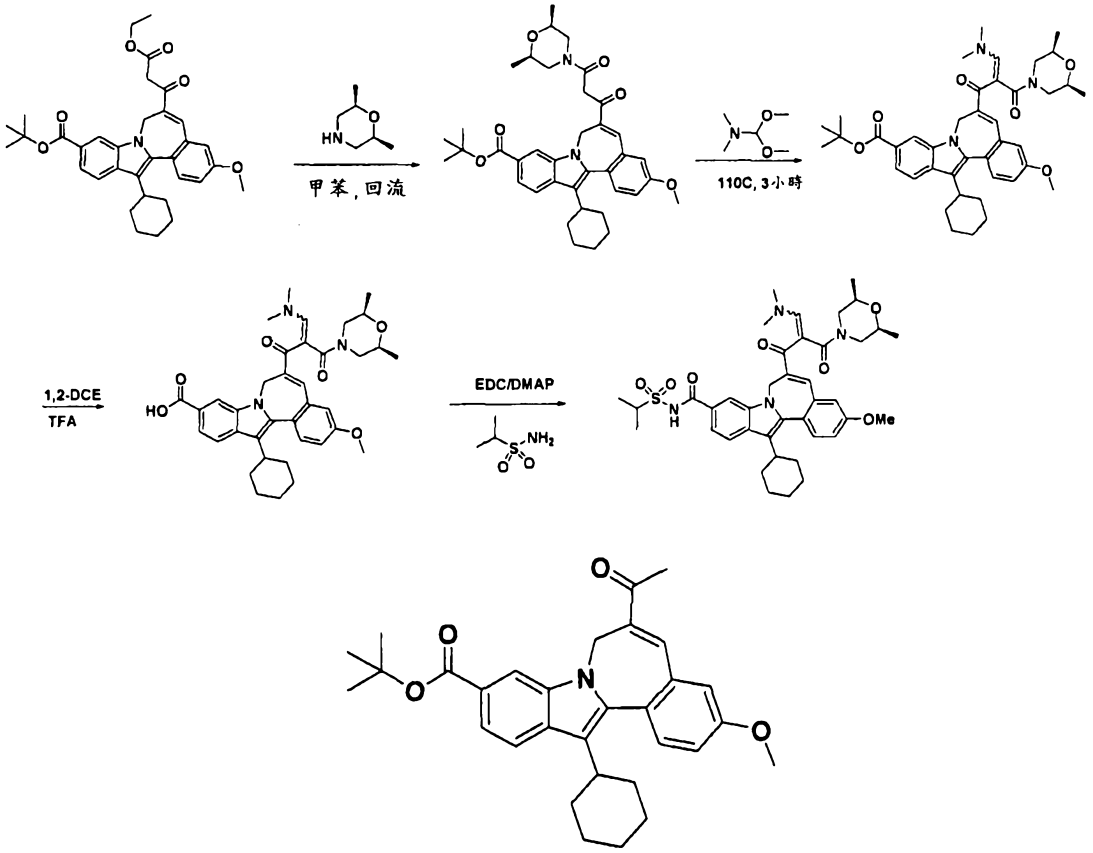
下文描繪之圖式為方法之說明例，其可用以製造中間物與化合物。



可採用操作法中之其他變型，以供中間物與化合物之合成係顯示於下文圖式中。



可使用操作法之其他變型，以供其他中間物與化合物之合成係描繪於下文所示之圖式。

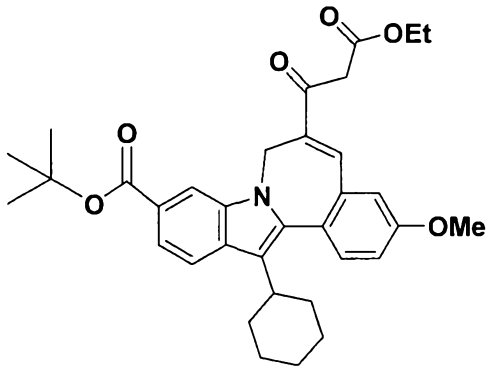


6-乙醯基-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圓烯-10-羧酸第三-丁酯.

在20毫升微波容器中，於3-環己基-2-(2-甲醯基-4-甲氧苯基)-1H-吲哚-6-羧酸第三-丁酯(2克，4.61毫莫耳)在二氧陸圓(9.2毫升)中之懸浮液內，添加2-第三-丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二-甲基全氫二氮磷烷(2.00毫升，6.92毫莫耳)，接著為丁-3-烯-2-酮(0.756毫升，9.23毫莫耳)。將非均質反應物於氮氣下加蓋，並在微波中，於120℃下加熱40分鐘。此反應係在上述規模下再重複兩次，且最後一次與3-環己基-2-(2-甲醯基-4-甲氧苯基)-1H-吲哚-6-羧酸第三-丁酯(2.51克，5.79毫莫耳)一起溶於二氧陸圓(11.5毫升)中，添加BEMP(2.5毫升，8.64毫莫耳)，接著為丁-3-烯-2-酮(0.95毫升，11.46毫莫耳)。處理各反應片段，同時下一順序係在微波中操作。處理包

括於250毫升分液漏斗中，使反應物在醋酸乙酯與1N鹽酸水溶液之間分配。以醋酸乙酯逆萃取一次水相，且合併有機相，及相繼以1N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4及鹽水洗滌。然後，將溶液與先前處理物在含有硫酸鎂之1升錐形瓶中合併。過濾，及移除揮發性物質，在真空中，於室溫下乾燥過夜，獲得10.67克黃色-橘色泡沫物。使粗產物吸附至25克矽膠上，使用二氯甲烷，在真空中移除揮發性物質。在以己烷中之20%醋酸乙酯填充之299克矽膠漿液上層析，並以己烷中之20%醋酸乙酯溶離。合併得自層析之純產物溶離份，及在真空中移除溶劑。使殘留物溶於苯中，並在真空中移除，以幫助移除微量醋酸乙酯。標題化合物為黃色泡沫物/非晶質固體，在真空中，於室溫下乾燥過夜，產生6.83克(71.7%)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12-1.29 (m, 1H) 1.30-1.61 (m, 4H) 1.64 (s, 10H) 1.67-2.00 (m, 4H) 1.98-2.19 (m, 3H) 2.43 (s, 3H) 2.75-2.87 (m, 1H) 3.85-4.01 (m, 4H) 5.86 (s, 1H) 7.00 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.11 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.35 (s, 1.8H, 苯) 7.69 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 8.24 (s, 1H). LC-MS滯留時間3.28分鐘；m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為30%溶劑A/70%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為6分鐘，其中溶劑A為10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸，且溶劑B為10%

H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

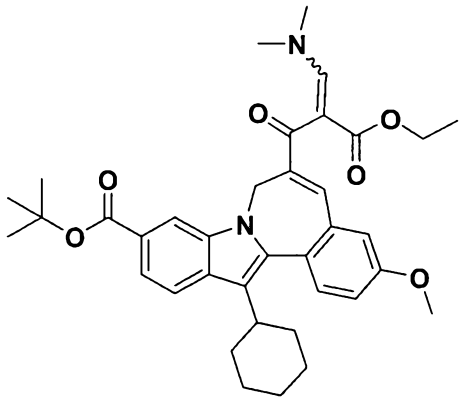


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-丙酸，13-環己基-10-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-甲氧基-β-酮基-，乙酯.

在-78℃下，於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-乙醯基-13-環己基-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(2.50克，5.15毫莫耳)在THF (15.0毫升)中之溶液內，添加LHMDS (5.41毫升，5.41毫莫耳)在THF中之1M溶液，並攪拌15分鐘。於-78℃下，將乙基氰基甲酸酯(0.510毫升，5.15毫莫耳)添加至所形成之溶液中，並持續攪拌30分鐘。添加飽和NH_4Cl水溶液(50毫升)，且以$CHCl_3$(2 x 50毫升)萃取水層。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。濃縮物之矽膠層析(2:1二氯甲烷：己烷)，獲得標題化合物(1.75克，61%)，為黃色油。MS m/z 558 (MH^+)。以類似上述反應之方式進行，且其中起始物質7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-乙醯基-13-環己基-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯仍然存在之先前反應，係於下述條件下分離：此程序係描述13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(所要之產物)自起始物質酮6-乙

醯基-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯之分離。物質之總重量係估計為2.6克。使作為橘色油之3.9克試樣混合物溶於二氯甲烷中，並吸附在10克矽膠上。使用迴轉蒸發器，在真空中移除揮發性物質。將被吸附於矽膠上之試樣施加至294克矽膠管柱，其為以己烷中之30%乙醚填充之漿液。將砂床置於被吸附之試樣頂部，以幫助溶劑添加。矽膠管柱填充物之約略尺寸為75毫米直徑x 175毫米高度。將產物使用30%乙醚在己烷中至35%乙醚在己烷中至40%乙醚在己烷中之梯度液溶離。以大約1升30% Et_2O/己烷，接著以1升35% Et_2O/己烷及最後使用40% Et_2O/己烷溶離。收集溶離份之體積為大約125毫升至150毫升。合併產物溶離份，並移除揮發性物質，及使標題酮基-酯在真空中乾燥，而產生1.63克黃色-橘色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12 (t, J = 7.02 Hz, 2.5H) 1.15-1.28 (m, 1.6H) 1.32 (q, J = 7.12 Hz, 1.0H) 1.35-1.43 (m, 1.5H) 1.59 (s, 1.5H) 1.61-1.69 (m, 9.4H) 1.72-1.82 (m, 2.0H) 1.94 (s, 1.2H) 2.04 (s, 2.9H) 2.76-2.85 (m, 1.0H) 3.64-3.79 (m, 0.8H) 3.88 (s, 0.7H) 3.90 (s, 0.7H) 3.92 (s, 2.6H) 3.94-4.06 (m, 0.7H) 4.12 (q, J = 7.22 Hz, 1.9H) 4.21-4.33 (m, 0.7H) 4.39 (q, J = 7.12 Hz, 0.2H) 5.67 (s, 0.2H) 5.71-5.90 (m, 0.7H) 6.95-7.02 (m, 1.0H) 7.06 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 0.2H) 7.12 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 0.82H) 7.46-7.57 (m, 1.2H) 7.64 (s, 0.8H) 7.69 (d, J = 8.55 Hz, 0.9H) 7.76-7.85 (m, 0.9H) 8.14 (s, 0.2H) 8.22 (s, 0.8H) 12.40 (s, 0.1H). LC-MS滯留時間2.78分鐘；556 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體

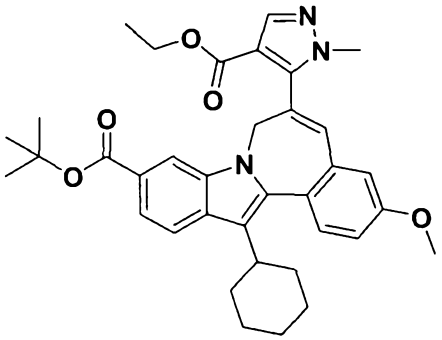
層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

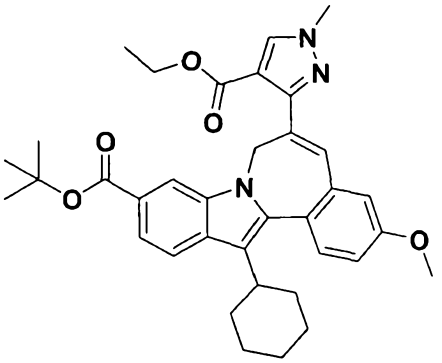


13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯.

於50毫升圓底燒瓶中，使13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(1.63克，2.92毫莫耳)溶於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(7.0毫升，52.7毫莫耳)中。使反應物保持在氮大氣下，並在油浴液中，於回流條件(110℃)下加熱2.75小時。然後，使反應物在氮大氣下冷卻，及在真空中蒸發揮發性物質，獲得橘色泡沫物。TLC分析(SiO_2板，溶離-50%乙醚在己烷中)確認反應已進行至完成。使此物質在真空中，於室溫下乾燥過夜，而產生1.87克烯胺中間物，為橘色琥珀色泡沫物，

將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。中間物烯胺之LC-MS：LC-MS滯留時間2.81分鐘；613 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為2分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為3分鐘，其中溶劑A為10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸，且溶劑B為10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。





7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯及7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯.

使中間物烯胺13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(1.83克，2.99毫莫耳)溶於無水乙醇(10毫升)中。在溶於乙醇中數分鐘內，反應物變成不均勻，伴隨著微細黃色/橘色沉澱物形成。將甲基肼(0.173毫升，3.29毫

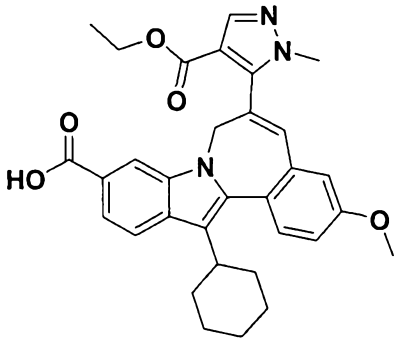
莫耳)添加至反應物中，並將反應物使用冷凝器，置於氮大氣下。將反應物加熱至80℃，且在80℃下仍然保持不均勻。添加另外5毫升無水乙醇，並將反應物在80℃下攪拌15分鐘。反應物仍然為不均勻，且添加1,4-二氧陸圜(5毫升)，及使反應物慢慢地變成均勻。將反應物加熱2小時，然後，於真空中移除揮發性物質，獲得橘色琥珀色泡沫物。使殘留物溶於苯中，接著在真空中移除揮發性物質，及使試樣在真空中，於室溫下乾燥過夜，而產生1.79克黃色非晶質固體/泡沫物。LC-MS分析顯示兩種可能異構物產物。使102毫克粗產物藉逆相預備HPLC純化。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (4毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為25%溶劑A/75%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為10分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。首先溶離產物為7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯，具有滯留時間為11.7分鐘，其中較少組份產物為7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯，具有滯

留時間為14.5分鐘。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯. 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13-1.27 (m, 1H) 1.30 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.34-1.55 (m, 3H) 1.58 (s, 9H) 1.61-1.84 (m, 3H) 1.85-2.00 (m, 1H) 1.99-2.18 (m, 3H) 2.86 (t, J = 11.75 Hz, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.27 (d, J = 4.27 Hz, 2H) 4.71 (s, 1H) 4.97 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.65 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.79-7.88 (m, 2H) 7.97 (s, 1H). LC-MS滯留時間3.92分鐘；596 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為6分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯. 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13-1.26 (m, 1H) 1.30 (t, J = 7.17 Hz, 3H) 1.33-1.60 (m, 3H) 1.61 (s, 9H) 1.64-1.83 (m, 3H) 1.91 (s, 2H) 1.98-2.16 (m, 3H) 2.82-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.20-4.30 (m, 2H) 4.41 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 5.76 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.96-7.03 (m, 2H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.64 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.79 (d, J = 8.55

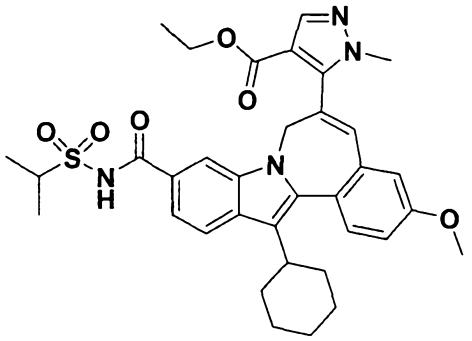
Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.26 (s, 1H). LC-MS 滯留時間 4.26 分鐘；596 m/z (MH+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 6 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。使試樣之其餘部份 (1.615 克) 吸附至 4 克矽膠上，使用二氯甲烷，及在使用二氯甲烷中之 2% 醋酸乙酯填充之 50 克矽膠漿液上層析，並以二氯甲烷中之 2% 醋酸乙酯溶離。溶離第一種組份為較少產物，經單離之 7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基 -1H-吡唑 -3-基]-3-甲氧基 -, 1,1-二甲基乙酯，179 毫克。溶離第二種組份 7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基 -1H-吡唑 -5-基]-3-甲氧基 -, 1,1-二甲基乙酯為主要組份，並產生 966 毫克。



7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基

-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-.

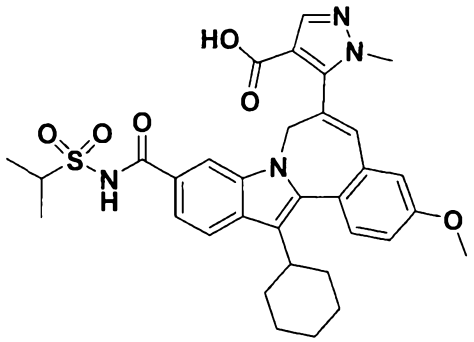
於氮大氣下，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(53毫克，0.089毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(2毫升)中。然後添加三氟醋酸(2毫升，26.0毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌2.5小時。接著，在真空中移除揮發性物質，且使殘留物溶於苯中，及使所形成之溶液在減壓下蒸發，以移除殘留TFA。將此程序重複一次。這獲得標題化合物，為黃色固體(46.2毫克)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12-1.26 (m, 1H) 1.31 (t, J = 7.02 Hz, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51-1.89 (m, 3H) 1.87-2.23 (m, 4H) 2.87 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.29 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (寬廣 s, 2H) 4.73 (寬廣 s, 1H) 4.97 (寬廣 s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.86-7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H) 8.36 (寬廣 s, 2H). LC-MS滯留時間1.84分鐘；538 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為0分鐘及分析時間為5分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-(981毫克，1.818毫莫耳)溶於THF (18毫升)中。將羰基二咪唑(649毫克，4.00毫莫耳)添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並於室溫下攪拌45分鐘，然後加熱至回流，歷經1小時。使反應物在氮大氣下冷卻，且將丙烷-2-磺醯胺(1164毫克，9.45毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU (0.548毫升，3.64毫莫耳)。然後，將反應物在氮大氣下，浸入80℃下之油浴液中，並在70-80℃下加熱過夜。接著以醋酸乙酯稀釋反應物，且將有機層相繼以1.0N鹽酸水溶液、0.1M NaH_2PO_4水溶液及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生黃色泡沫物，使其在真空中，於室溫下乾燥過夜，而產生1.170克黃色非晶質固體。質子NMR分析顯示丙烷-2-磺醯胺(1.41 ppm, d, 500 MHz, $CDCl_3$)存在於試樣中。使粗製試樣溶於大約200毫升二氯甲烷中，並以125毫升水2x，接著相繼以1N鹽酸水溶液，以0.1M NaH2PO4 2x，

然後再一次以1N鹽酸水溶液洗滌。使二氯甲烷溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及移除揮發性物質，並使產物在真空中，於室溫下乾燥過夜，而產生1.046克(89%)標題化合物，為黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.80-0.90 (m, 1H) 1.20-1.27 (m, 4H) 1.30 (t, J = 7.02 Hz, 4H) 1.32-1.43 (m, 3H) 1.46 (d, J = 7.02 Hz, 6H) 1.53-1.64 (m, 3H) 1.79 (d, J = 9.77 Hz, 3H) 1.85-2.13 (m, 5H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 1H) 4.24 (s, 2H) 4.71 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 4.99 (d, J = 16.48 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.38 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.86-7.92 (m, 2H) 8.26 (寬廣 s, 1H). LC-MS滯留時間1.79分鐘；643 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-.

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯(1.044克，1.619毫莫耳)溶於THF (11毫升)中，並加熱。然後添加DMF (5毫升)，並使混合物溫和地加熱，以確保溶解。接著，使混合物冷卻至室溫，且添加氫氧化四丁基銨(6.5毫升，6.50毫莫耳)(1.0M，在甲醇中)。然後，將所形成之混合物於室溫及氮氣下攪拌2.5小時，並藉LC-MS監測進展。結果顯示主要為甲基與乙基酯類。接著，將混合物再攪拌3小時，然後添加另外2.0毫升(2毫莫耳)氫氧化四丁基銨(1.0M，在甲醇中)，並將反應物於室溫及氮氣下再攪拌2天。後續分析顯示反應已進行至大約22%轉化成所要之酸產物。在真空(30℃)中，使用迴轉蒸發器，自反應物移除揮發性物質(甲醇、乙醇、THF)。於反應物中，添加200微升10N氫氧化鈉水溶液與4毫升THF。將反應物藉由置於迴轉蒸發器上混合，溫和地加熱(25℃，3小時)，接著添加大約6毫升DMF，並在35℃下加熱3小時，且使用罩框真空，以移除自水解作用產生之揮發性物質。反應藉LC-MS之分析顯示大約83%轉化成酸產物。將反應物在室溫下攪拌過夜，及後續分析未顯示另外轉化成產物。將另外4.0毫升在甲醇中之1.0M氫氧化四丁基銨添加至反應物中。將反應物置於迴轉蒸發器上，並於真空中移除揮發性物質，且

將反應物在40-45℃下繼續加熱大約6小時。然後，將反應物藉由將1N鹽酸水溶液(100毫升)添加至反應物中處理，接著，將混合物使用醋酸乙酯，沖洗至500毫升分液漏斗中，致使有機物體積至約200毫升。使反應物在醋酸乙酯與1.0N鹽酸水溶液之間分配。將有機層以1.0N鹽酸水溶液，然後以鹽水洗滌3x(各~300毫升)，且以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生1.03克黃色薄膜泡沫物。使試樣在真空中，於室溫下乾燥成0.92克(92%)標題化合物。LC-MS滯留時間1.48分鐘；615 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

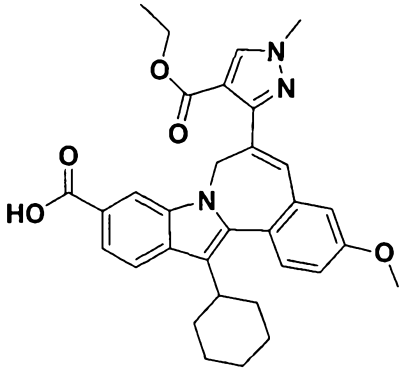
關於製備標題化合物之替代程序係描述於下文中。

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯(1.044克，1.619毫莫耳)溶於THF(20毫升)、MeOH(20毫升)及氫氧化鈉(20毫升，20.00毫莫耳)之預混合溶液中。反應物為均勻，並在室溫及氮大氣下攪拌26小時，然後在真空中，使用迴轉蒸發器濃縮，伴隨著20℃下之浴

溫。將反應物倒入1N鹽酸水溶液中，且使用醋酸乙酯萃取。將合併之有機層相繼以1N鹽酸水溶液與鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生1.68克橘色非晶質固體。使粗產物溶於氯仿(大約50毫升)中，並加熱，且添加己烷，直到一部份物質開始沉澱為止，但於漩渦打轉時，再溶解(大約10-12毫升己烷)。使混合物慢慢冷卻至室溫，然後，使其在室溫下靜置數小時。使用布氏漏斗過濾極微細粒子黃色沉澱物，及在真空中，於室溫下乾燥，產生819毫克(45%)純化產物，為鮮明黃色非晶質固體。使標題化合物4.6毫克溶於$CDCl_3$ (2毫升)中，並藉由添加大約5滴CD3OD，以幫助溶解，供1H NMR取得。1H NMR (500 MHz, 氯仿-D/CD3OD) δ ppm 1.11-1.39 (m, 3H) 1.41 (d, J = 7.02 Hz, 6H) 1.47-1.65 (m, 1H) 1.75 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 1.82-2.27 (m, 13H) 2.77-2.90 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.66 (s, 1H) 5.01 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.04 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.81 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H)

LC-MS滯留時間1.39分鐘；615 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑

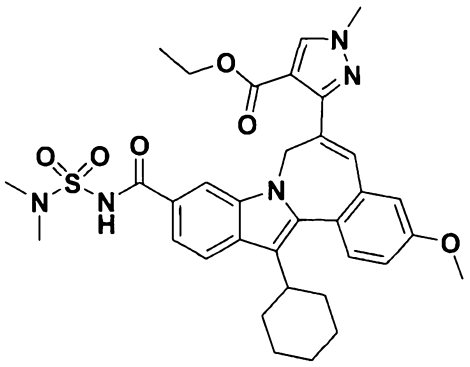
B 為 5% H_2O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基 -1H-吡唑 -3-基]-3-甲氧基 -.

使 7H-吲哚并 [2,1-a][2] 苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基 -1H-吡唑 -3-基]-3-甲氧基 -, 1,1-二甲基乙酯 (176 毫克，0.295 毫莫耳) 溶於 1,2-二氯乙烷 (3 毫升) 中，將反應物置於氮大氣下，然後添加三氟醋酸 (3 毫升，38.9 毫莫耳)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌 2 小時 20 分鐘，接著在真空中移除揮發性物質。使產物溶於苯與二氯甲烷之混合物中，然後在真空中移除揮發性物質。重複溶於苯與二氯甲烷中，並移除揮發性物質，以幫助移除微量三氟醋酸。使標題化合物在真空中，於室溫下乾燥，產生 164 毫克黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.01-1.29 (m, 3H) 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3H) 1.35-1.53 (m, 2H) 1.52-1.85 (m, 3H) 1.86-2.20 (m, 4H) 2.79-2.95 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.27 (q, J = 7.22 Hz, 2H) 4.41 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.84 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 6.97-7.08 (m, 2H) 7.54 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.85 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.50 (s, 1H). LC-MS 滯留時間 2.08 分

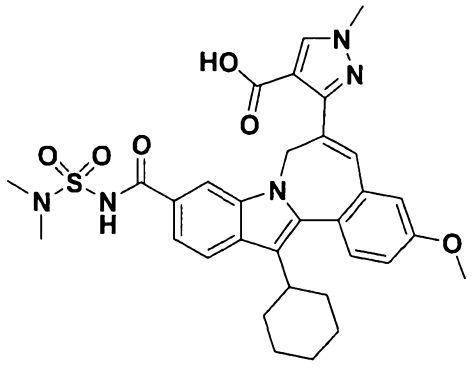
鐘；538 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 6 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，3-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯.

使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-(60 毫克，0.111 毫莫耳)溶於 THF (1.0 毫升)中，然後，將羰基二咪唑(42 毫克，0.259 毫莫耳)至添加反應物中。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌 1 小時。接著，將反應物在 70℃ 下加熱 1 小時，然後，將 N,N-二甲基磺醯胺(70 毫克，0.564 毫莫耳)添加至反應物中，接著為 DBU (0.034 毫升，0.222 毫莫耳)。將反應物於

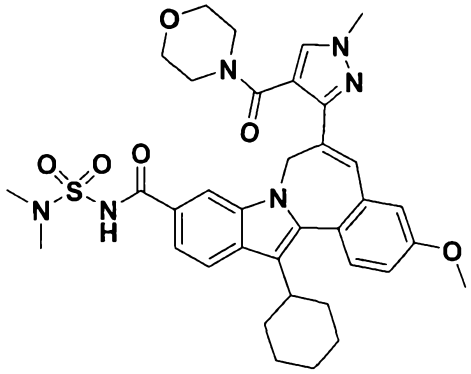
氮大氣下再一次加蓋，並在70℃下加熱16.5小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液，0.1M NaH2PO4水溶液，且再一次以1.0N鹽酸水溶液，及最後以鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，移除溶劑，及使產物在真空中，於室溫下乾燥，產生70毫克非晶質黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.76-0.95 (m, 2H) 1.12-1.26 (m, 5H) 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3H) 1.38 (s, 2H) 1.51-1.61 (m, 4H) 1.67-1.81 (m, 3H) 1.87-2.01 (m, 2H) 2.01-2.11 (m, 3H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.06 (s, 6H) 3.91 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.26 (d, J = 7.02 Hz, 2H) 4.42 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.75 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.99-7.05 (m, 2H) 7.38 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.85 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.89-7.96 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.36 (寬廣 s, 1H).LC-MS滯留時間2.34分鐘；644 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，3-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-.

使1H-吡唑-4-羧酸，3-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯(66毫克，0.102毫莫耳)溶於THF(1毫升)中，並將氫氧化四丁基銨(0.41毫升，0.410毫莫耳)在甲醇中之1.0M溶液添加至反應物中。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌4小時，然後藉LC-MS分析。在真空中，於迴轉蒸發器上濃縮反應物，接著，將1毫升THF添加至反應物中，並將反應物於氮大氣下再一次加蓋。將反應物置於40℃下之水浴中，且將其攪拌過夜。有時在水浴上之加熱元件過夜會失效，且隔天早上，發現反應係在室溫下。反應之LC-MS分析顯示反應已完成。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液，然後再一次以1.0N鹽酸水溶液，及最後以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使標題化合物在真空中乾燥，而產生63毫克非晶質黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.81-0.97 (m, 3H) 1.18-1.30 (m, 4H) 1.30-1.65 (m, 6H) 1.66-1.83 (m, 3H) 1.84-2.10

(m, 6H) 2.84-2.92 (m, 3H) 3.04 (s, 6H) 3.88 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.43 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.68 (d, J = 13.73 Hz, 1H) 6.99 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.02 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.35 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.83 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.71 (s, 1H). LC-MS 滯留時間 1.58 分鐘；616 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

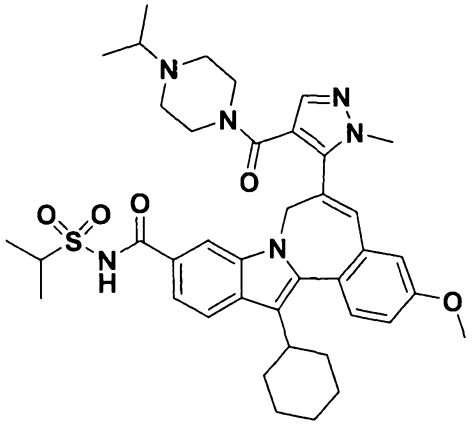


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-3-基]-.

使 1H-吡唑-4-羧酸，3-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(57 毫克，0.092 毫莫耳)溶於 DMF (1.0 毫升)中，並

將TBTU (55.8毫克，0.174毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，且在室溫下攪拌1小時，然後，將DMAP (47毫克，0.385毫莫耳)添加至反應物中，接著為嗎福啉(16微升，0.184毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，及相繼以1.0N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液及鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使標題化合物在真空中，於室溫下乾燥過夜，產生63毫克黃色非晶質固體。使標題化合物於Shimadzu高壓液相層析法系統上進一步純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)(總體積2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為60%溶劑A/40%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為12分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。試樣係以兩次1毫升注射進行。將第二次預備HPLC進行之操作時間截頭至15分鐘，以得自第一次進行之數據為基礎。合併產物溶離份(滯留時間=8.75分鐘)，及在真空中移除溶劑。使化合物在真空中，於室溫下乾燥，而產生38毫克標題化合物，為黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.23 (q, J = 12.21 Hz, 1H) 1.30-1.56 (m, 3H) 1.77 (d, J = 10.38 Hz, 2H) 1.90-2.14

(m, 4H) 2.54-2.81 (m, 4H) 2.82-2.95 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 2H) 3.07 (s, 6H) 3.09-3.39 (m, 5H) 3.90 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.45 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.45 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.95 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.04 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.46 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.89 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.94 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 9.13 (寬廣 s, 1H). LC-MS 滯留時間 1.82 分鐘；685 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-.

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

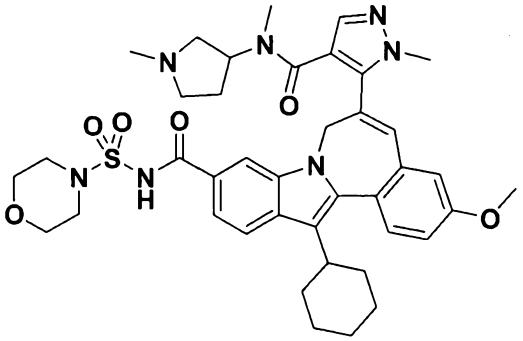
磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(0.92克，1.5毫莫耳)溶於DMF(25毫升)中，並添加HATU(1141毫克，3.0毫莫耳)，接著為二異丙基乙胺(1306微升，7.5毫莫耳)。將含有1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-/HATU/DIEA之反應溶液之1毫升溶液轉移至含有1-異丙基六氫吡啡(36.9毫克，0.288毫莫耳)之16x100毫米Wheaton小玻瓶。將反應物加蓋，並在室溫下振盪過夜。將反應物轉移至96井板，且以DMF(800微升)沖洗反應小玻瓶，致使最後反應體積至1.800毫升，使反應混合物藉逆相HPLC，於下述條件下純化。將預備HPLC藉由Dionex Chromeleon 6.70 sp1 LC軟體控制，使用具有50毫升/分鐘泵壓頭之Varian Prostar二元泵，並使用Sedex 75 ELS偵測器偵測，以供溶離份收集。Dionex UVD340U UV光譜儀係用以觀察HPLC進行之UV軌跡。採用Waters Sunfire C18 19毫米x25毫米10u，以供單離，使用溶劑系統為A＝水與20 mM醋酸銨，B＝乙腈。使用下述梯度液：80%A與20%B，保持3分鐘，接著為19分鐘梯度液至5%A與95%B，其中最後保持在5%A與95%B下為5分鐘。關於純化之流率為20毫升/分鐘。收集吾人感興趣之溶離份，及使用Zymark Turbo Vap蒸發器濃縮至乾涸。NMR分析係在吾人感興趣之吸收峰(分析滯留時間5.69分鐘與6.30分鐘)上進行。標題化合物係藉NMR分析，被測定為具有分析滯留時間為6.30分鐘之吸收峰(旋轉異構物)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.17 (s, 0.5H) 0.91 (t, J =

6.87 Hz, 3.3H) 1.10 (t, J = 14.95 Hz, 1.2H) 1.17-1.32 (m, 2.6H) 1.33-1.59 (m, 13.1H) 1.68-1.83 (m, 3.5H) 1.88-2.18 (m, 8.7H) 2.20-2.67 (m, 7.8H) 2.76-3.05 (m, 3.3H) 3.23 (d, J = 10.99 Hz, 1.3H) 3.29-3.53 (m, 1.6H) 3.63-3.86 (m, 2.7H) 3.88-3.98 (m, 6.0H) 4.02-4.10 (m, 1.0H) 4.61 (d, J = 14.65 Hz, 1.3H) 4.89 (d, J = 14.95 Hz, 0.9H) 6.76-6.86 (m, 0.8H) 6.91-7.00 (m, 1.9H) 7.06-7.13 (m, 1.3H) 7.51-7.57 (m, 1.4H) 7.57-7.66 (m, 1.6H) 7.66-7.75 (m, 1.9H) 7.89 (d, J = 8.55 Hz, 1.5H)。LCMS分析使用MassLynx 4.0 SP4 LC-MS軟體，CTC-Leap HTS-PAL自動取樣器，具有Agilent 1100二元泵、Agilent 1100光二極體陣列UV偵測器、Polymer Lab 2100 ELS偵測器(溫度= 45℃，霧化罐溫度35℃)及具有ESCi質譜儀之Waters ZQ。分析係使用Phenomenex Gemini 4.6x150毫米C18 3u管柱進行，其中流動相溶劑系統為A=水與20 mM醋酸銨，B=乙腈，伴隨著流率為1.0毫升/分鐘，且梯度液開始在70%A與30%B下，及最後組合物5%A與95%B，梯度液時間為11分鐘，且保持時間為2分鐘，獲得分析操作時間為13分鐘。

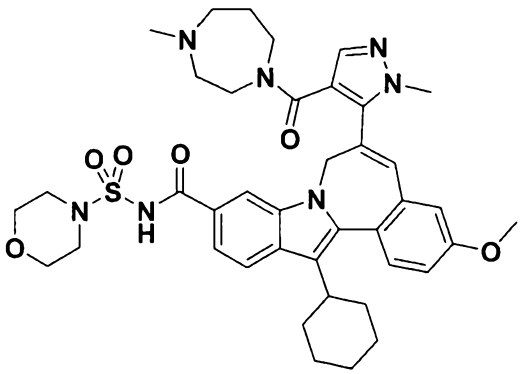
滯留時間= 6.63分鐘, m/z = 725 (MH+).

下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-3-基]-與7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-所述之類似方法合成。下述實例上之分析LCMS數據係使用下列管柱及條件獲得。方法1：

梯度液：3分鐘；流率：5毫升/分鐘；停止時間：梯度液時間+1分鐘；溶離劑A：5% CH_3CN/95% H_2O，具有10 mM NH_4OAc；溶離劑B：95% CH_3CN/5% H_2O，具有10 mM NH_4OAc；開始%B = 30；最後%B = 100；管柱：Waters Xterra，3毫米x 50毫米S7。方法2：梯度液：3分鐘；流率：5毫升/分鐘；停止時間：梯度液時間+1分鐘；溶離劑A = 10%甲醇，90%水，0.1%三氟醋酸；%B = 90%甲醇，10%水，0.1%三氟醋酸；開始%B = 40；最後%B = 100；管柱：Phenomenex Luna 3.0毫米x 50毫米S10。

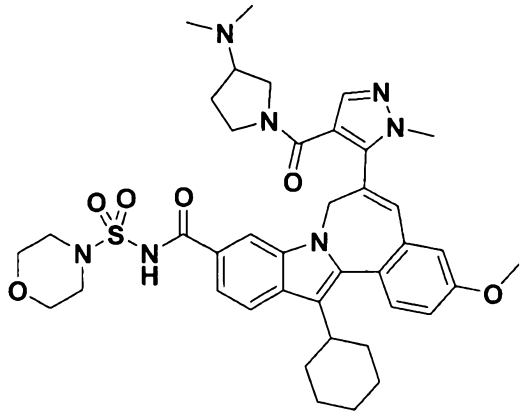


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[甲基(1-甲基-3-四氫吡咯基)胺基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 756 (M+H)，滯留時間2.30分鐘.

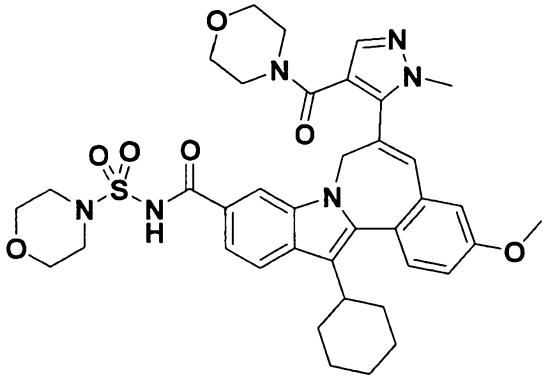


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮七圜-1-基)羰基]-1-甲基-1H-吡

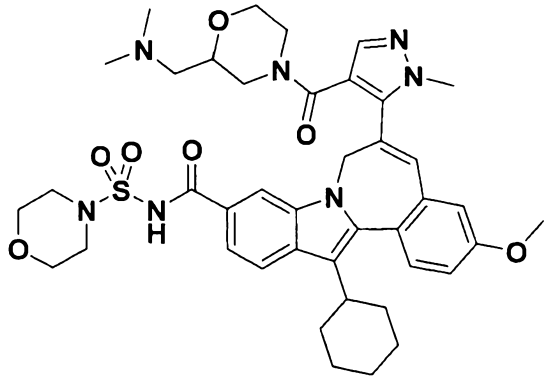
唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 756 (M+H)，滯留時間2.10分鐘.



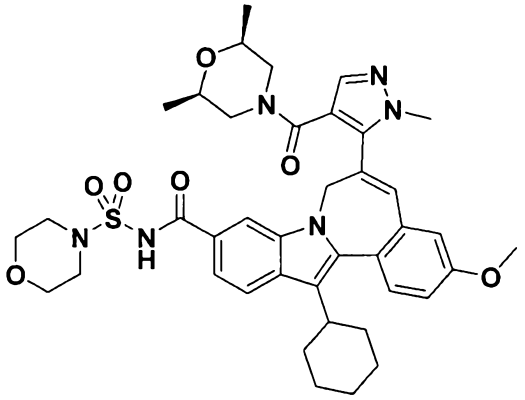
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-四氫吡咯基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 756 (M+H)，滯留時間2.40分鐘.



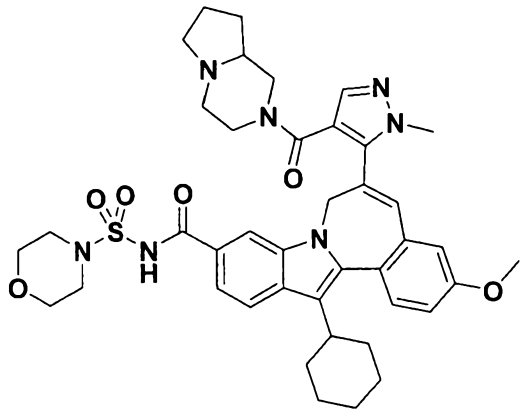
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 729 (M+H)，滯留時間2.60分鐘.



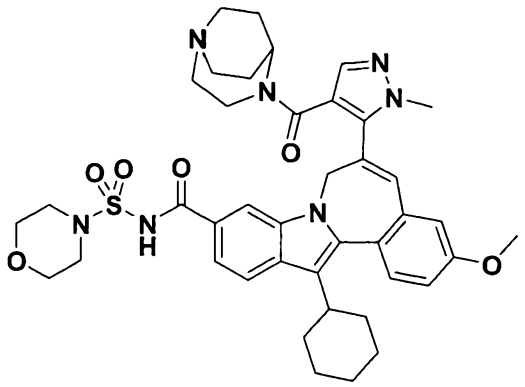
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[2-[(二甲胺基)甲基]-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 787 (M+H)，滯留時間2.40分鐘.



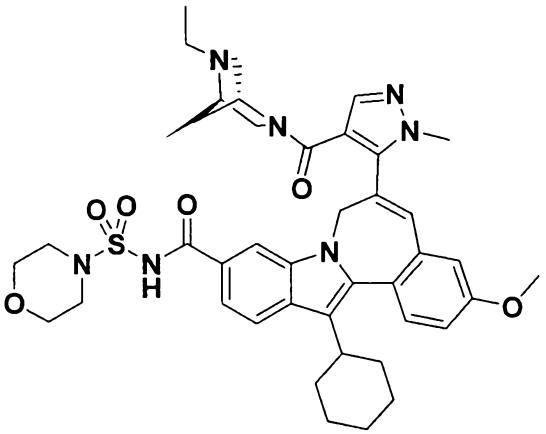
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 757 (M+H)，滯留時間2.80分鐘.



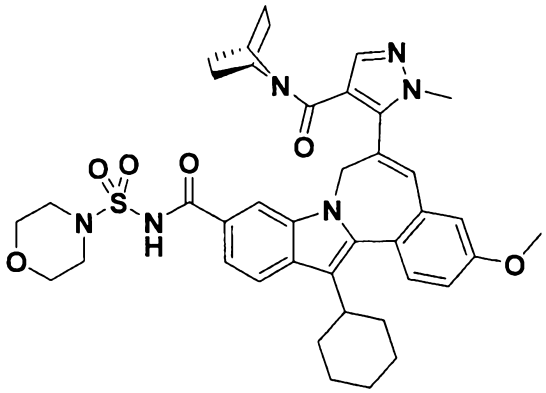
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.40分鐘.



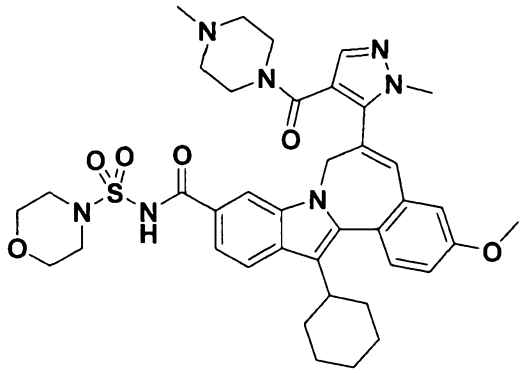
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(1,4-二氮雙環并[3.2.2]壬-4-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.10分鐘.



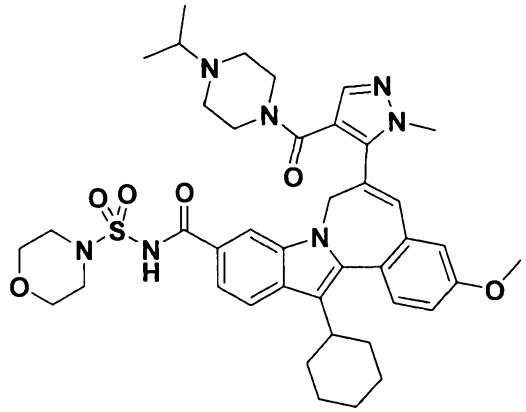
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.30分鐘.



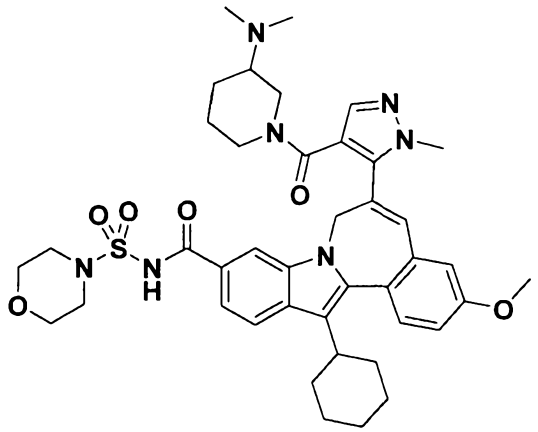
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，6-[4-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 739 (M+H)，滯留時間3.10分鐘.



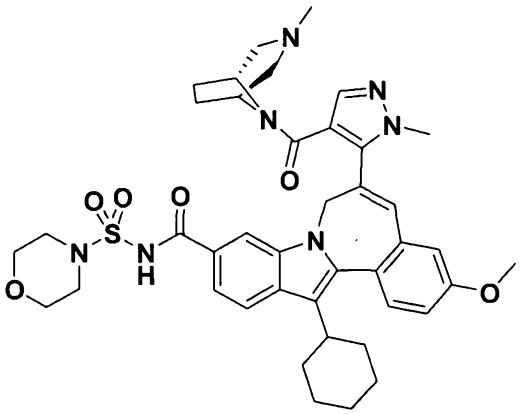
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 742 (M+H)，滯留時間2.30分鐘.



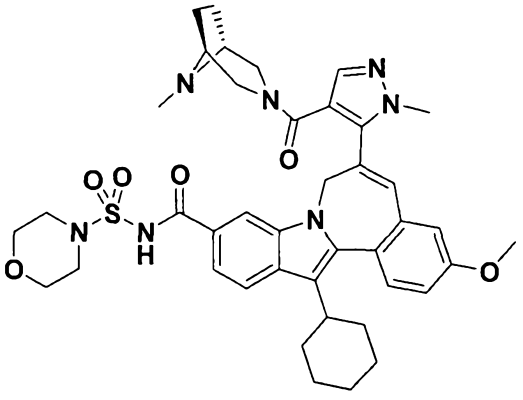
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 771 (M+H)，滯留時間2.40分鐘.



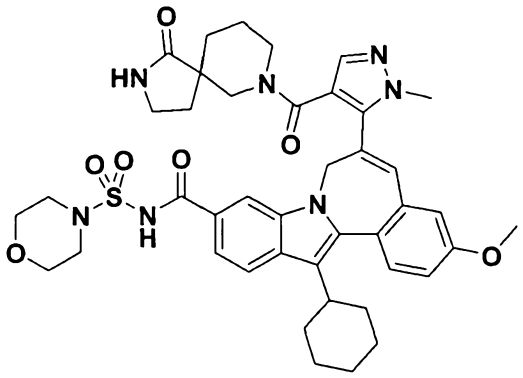
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 771 (M+H)，滯留時間2.20分鐘.



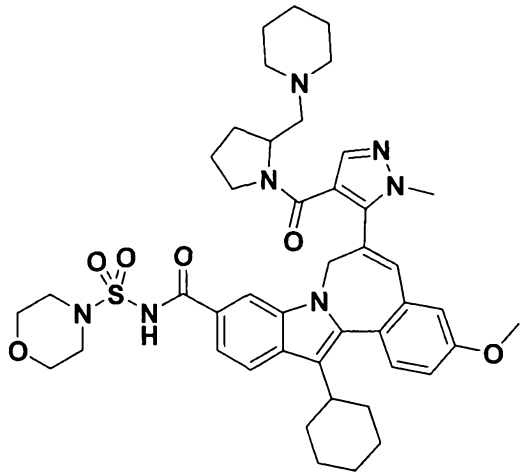
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.60分鐘.



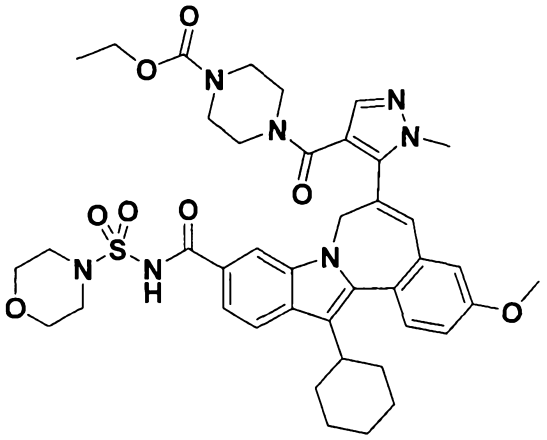
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.60分鐘.



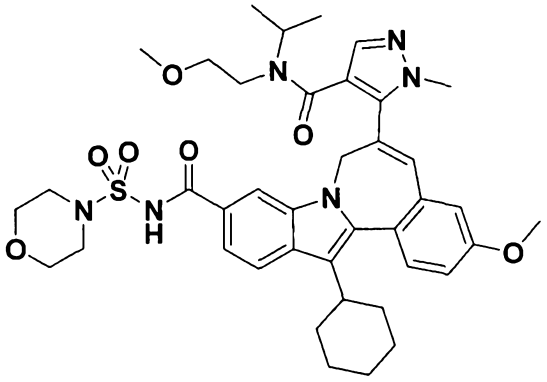
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(1-酮基-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 797 (M+H)，滯留時間2.40分鐘.



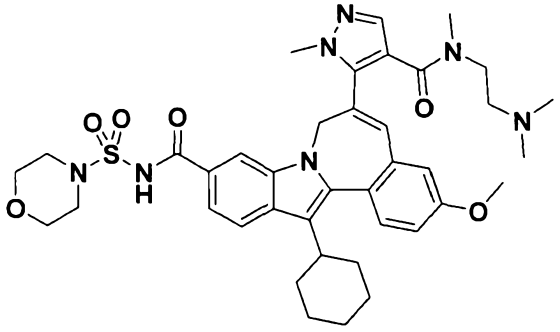
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[2-(1-六氫吡啶基甲基)-1-四氫吡咯基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 811 (M+H)，滯留時間2.50分鐘.



1-六氫吡啡羧酸，4-[[5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[(4-嗎福啉基磺醯基)胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]羰基]-，乙酯. LCMS：m/e 800 (M+H)，滯留時間2.60分鐘.

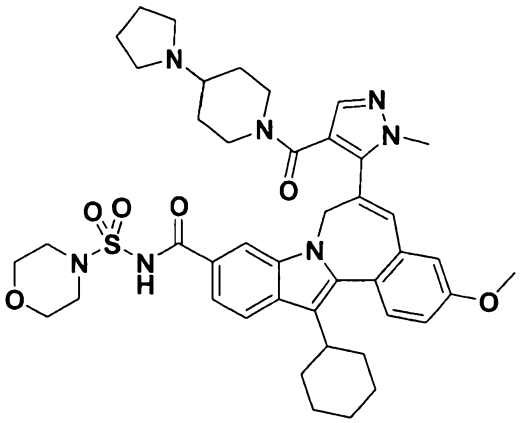


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2-甲氧基乙基)(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 759 (M+H)，滯留時間2.80分鐘.

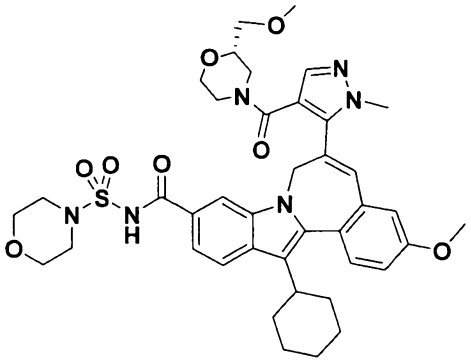


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

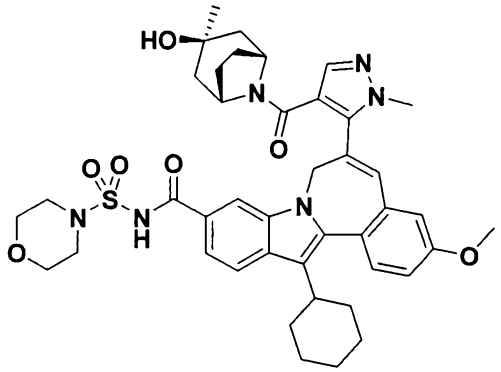
-6-[4-[[[2-(二甲胺基)乙基]甲胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 744 (M+H), 滯留時間2.20分鐘.



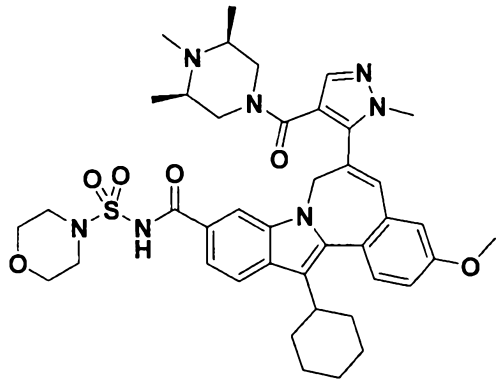
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[4-(1-四氫吡咯基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 797 (M+H), 滯留時間2.30分鐘.



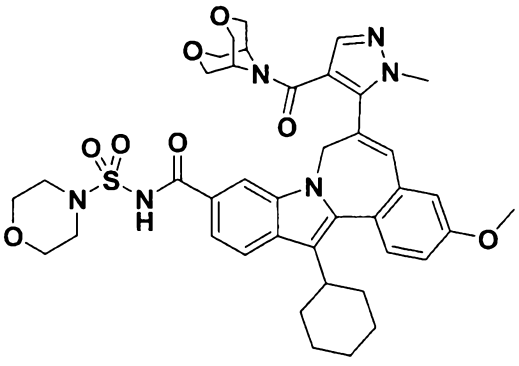
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 773 (M+H), 滯留時間2.60分鐘.



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 784 (M+H)，滯留時間2.70分鐘.

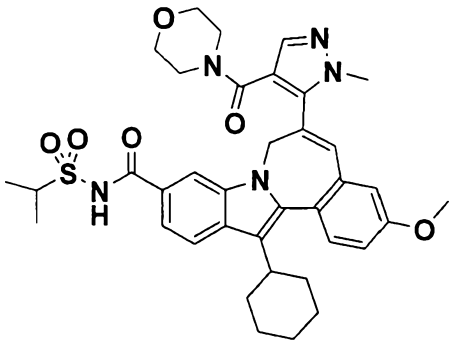


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-. LCMS：m/e 771 (M+H)，滯留時間2.30分鐘.

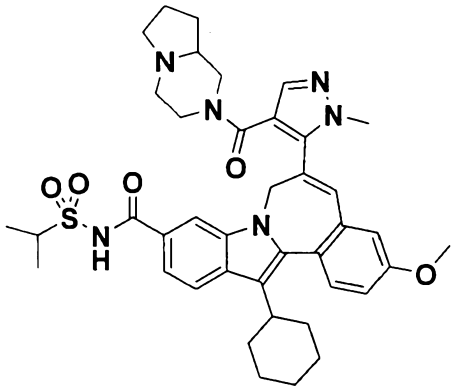


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑

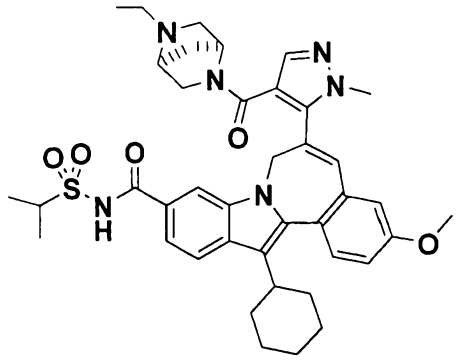
-5-基]-3-甲 氧 基 -N-(4-嗎 福 啉 基 磺 醯 基)-. LCMS： m/e 771 (M+H), 滯 留 時 間 2.60 分 鐘 .



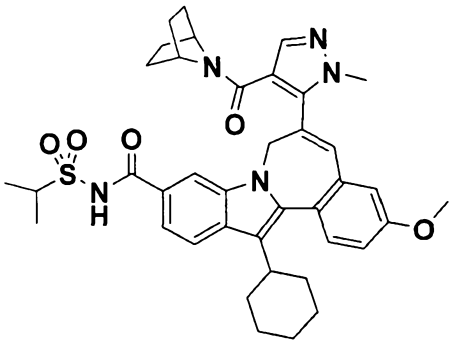
7H-吲 哚 并 [2,1-a][2]苯 并 一 氮 七 圜 烯 -10-羧 醯 胺 , 13-環 己 基 -3-甲 氧 基 -N-[(1-甲 基 乙 基)磺 醯 基]-6-[1-甲 基 -4-(4-嗎 福 啉 基 羰 基)-1H-吡 唑 -5-基]-： LCMS： m/e 686 (M+H), 滯 留 時 間 3.49 分 鐘 (方 法 2).



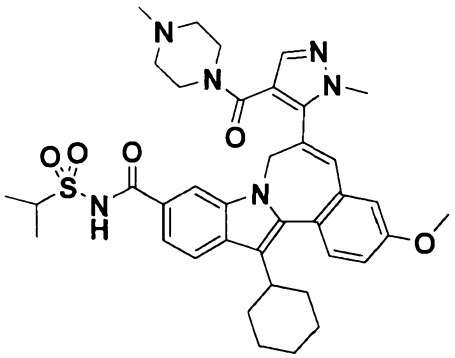
*7H-吲 哚 并 [2,1-a][2]苯 并 一 氮 七 圜 烯 -10-羧 醯 胺 , 13-環 己 基 -6-[4-[(六 氫 吡 咯 并 [1,2-a]吡 咁 -2(1H)-基)羰 基]-1-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基]-3-甲 氧 基 -N-[(1-甲 基 乙 基)磺 醯 基]-：*LCMS：m/e 725 (M+H), 滯 留 時 間 2.99 分 鐘 (方 法 2).



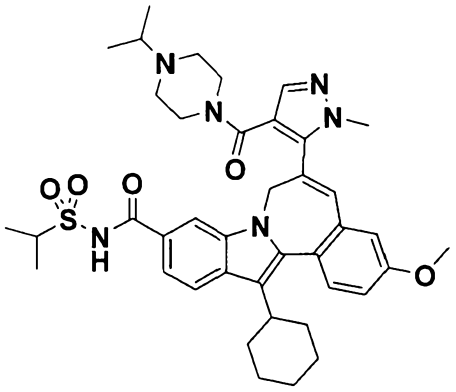
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 725 (M+H)，滯留時間3.11分鐘(方法2).



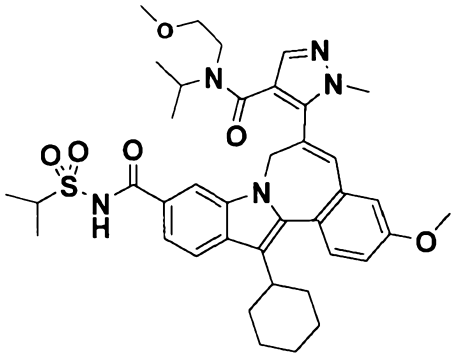
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，6-[4-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 696 (M+H)，滯留時間3.32分鐘(方法2).



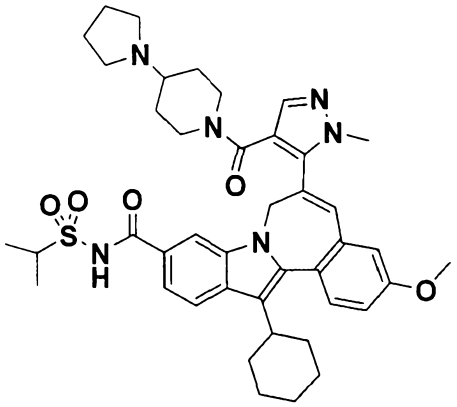
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 699 (M+H)，滯留時間3.05分鐘(方法2).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 727 (M+H)，滯留時間3.19分鐘(方法2).

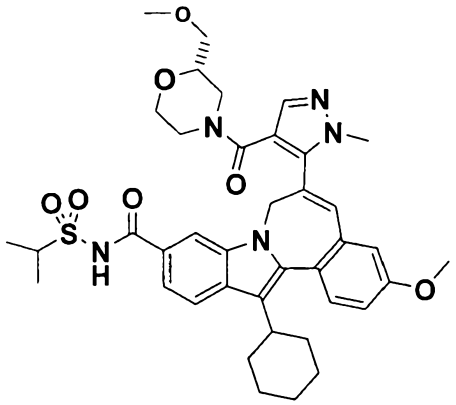


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2-甲氧基乙基)(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 716 (M+H)，滯留時間3.37分鐘(方法2).

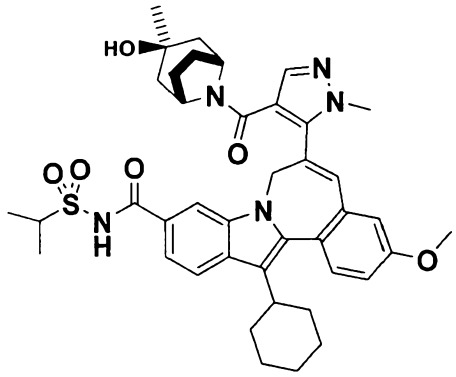


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

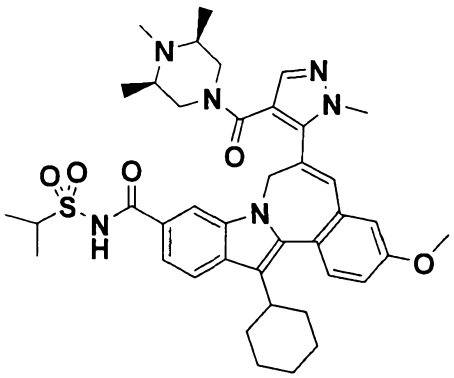
-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-四氫吡咯基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS： m/e 753 (M+H), 滯留時間3.22分鐘(方法2).



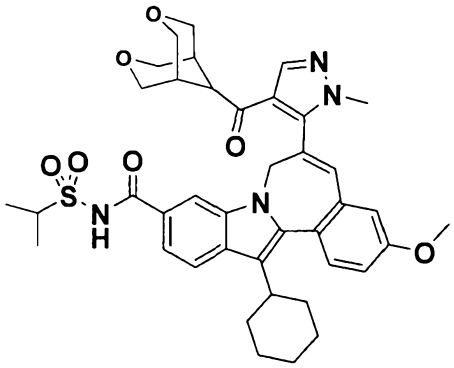
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS： m/e 730 (M+H), 滯留時間3.51分鐘(方法2).



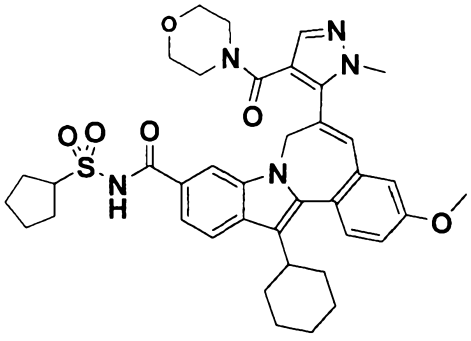
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS： m/e 740 (M+H), 滯留時間2.53分鐘(方法2).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 727 (M+H)，滯留時間2.26分鐘(方法2).

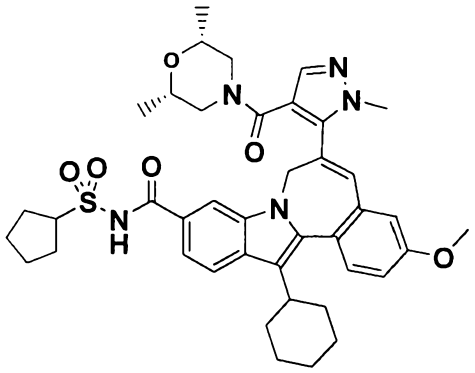


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 727 (M+H)，滯留時間3.50分鐘(方法2).

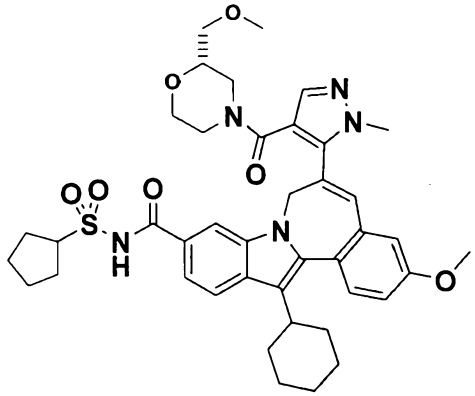


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-

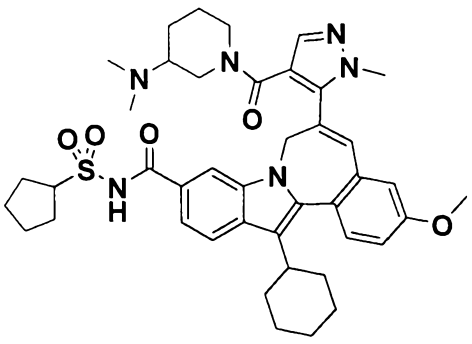
吡唑-5-基]-：LCMS： m/e 712 (M+H), 滯留時間2.65分鐘(方法1).



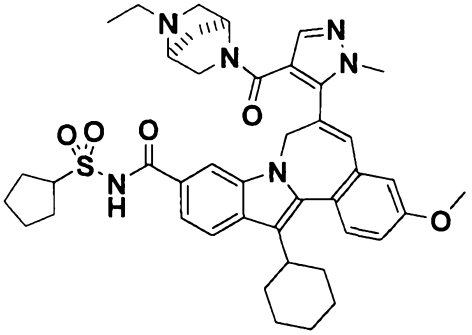
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS： m/e 740 (M+H), 滯留時間2.84分鐘(方法1).



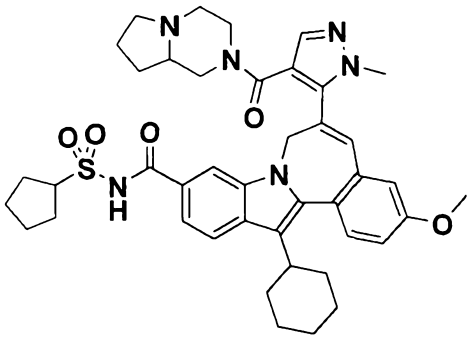
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-：LCMS： m/e 756 (M+H), 滯留時間2.79分鐘(方法1).



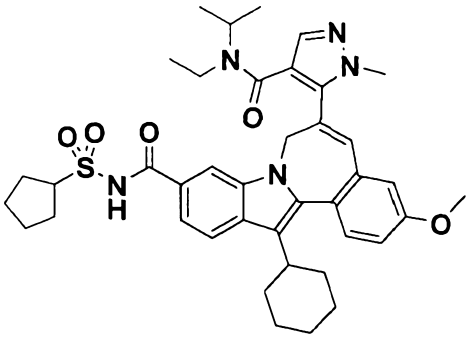
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS： m/e 753 (M+H)，滯留時間2.41分鐘(方法1).



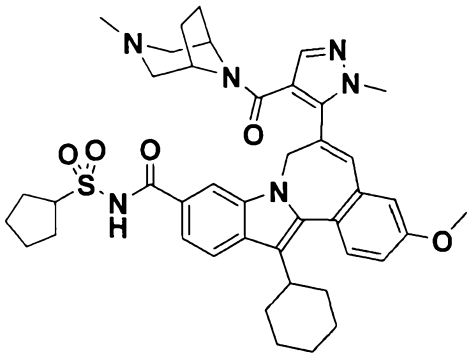
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS： m/e 751 (M+H)，滯留時間2.51分鐘(方法1).



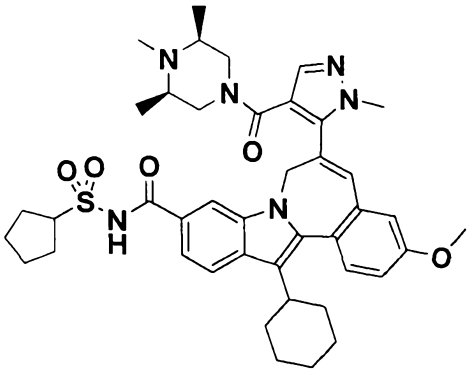
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS： m/e 751 (M+H)，滯留時間2.29分鐘(方法1).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[乙基(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS：m/e 712 (M+H)，滯留時間2.45分鐘(方法1).

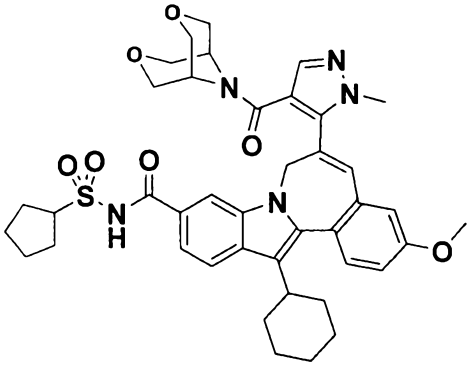


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS： m/e 751 (M+H)，滯留時間2.36分鐘(方法1).

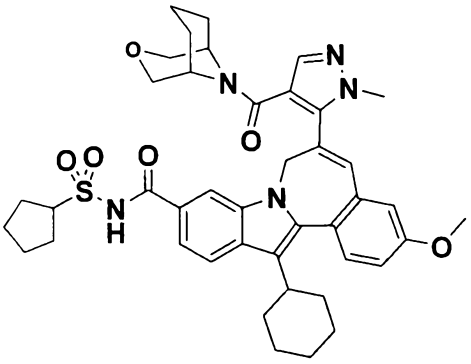


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基

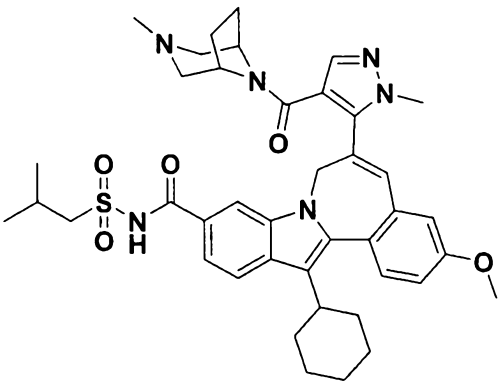
-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 753 (M+H)，滯留時間2.39分鐘(方法1).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-：LCMS：m/e 754 (M+H)，滯留時間2.87分鐘(方法1).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 752 (M+H)，滯留時間2.92分鐘(方法1).

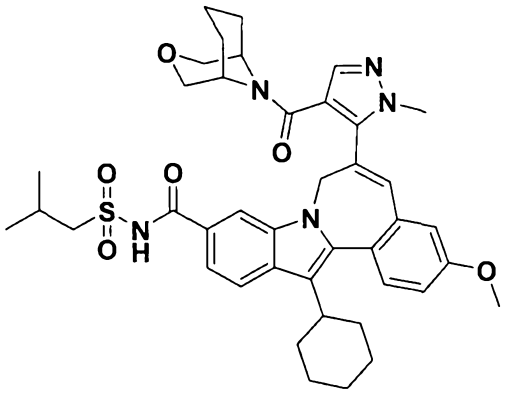


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷，2HCl(14.21毫克，0.071毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及濃縮，而得標題化合物，為褐色固體(36.3毫克，0.043毫莫耳，89%產率)。

MS m/z 739 (MH^+)，滯留時間：2.070分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.18-2.19 (m, 14H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.81-3.28 (m, 7H) 3.45-3.52 (m, 2H) 3.63-3.83 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.61 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.90-4.94 (m, 1H) 7.07-7.19 (m, 3H) 7.54-7.60 (m, 2H) 7.81 (s, br, 2H) 7.93 (d, J = 8.54 Hz, 1H).

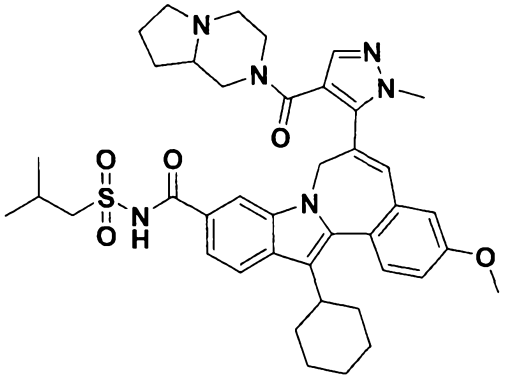


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷，HCl(11.67毫克，0.071毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為褐色固體(29.5毫克，0.040毫莫耳，84%產率)。

MS m/z 738 ($M-H^-$)，滯留時間：1.928分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.04-2.40 (m, 23H) 2.72-3.05 (m, 3H) 3.41-4.02 (m, 12H) 4.61-4.69 (m, br, 1H) 4.99-5.08 (m, br, 1H) 7.09-7.25 (m, 3H) 7.55-7.66 (m, 2H) 7.66-7.73 (m, 1H) 7.85-8.03 (m, 2H).



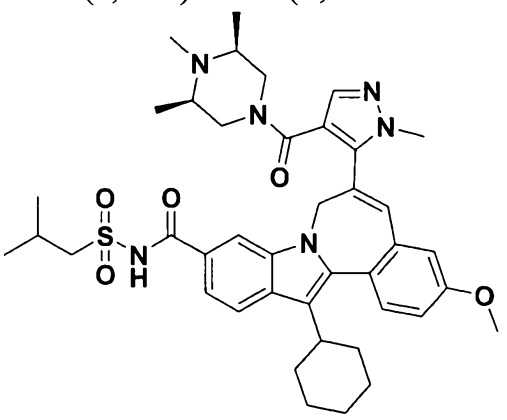
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑

-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加八氫吡咯并[1,2-a]吡哄(9.00毫克，0.071毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC管柱純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在速度真空下濃縮。獲得標題化合物之TFA鹽，為褐色固體(35.5毫克，0.042毫莫耳，88%產率)。

MS m/z 737 ($M-H^-$)，滯留時間：1.722分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.19-2.23 (m, 14H) 2.26-2.40 (m, 1H) 2.88-3.05 (m, 1H) 3.11-3.58 (m, 11H) 3.72 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.60-4.70 (m, br, 1H) 5.00-5.16 (m, br, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.16 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.54, 2.75 Hz, 1H) 7.58-7.64 (m, 2H) 7.76 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.99 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



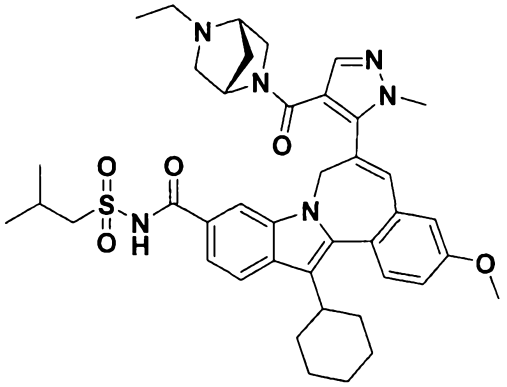
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[順式-3,4,5-三

甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加順式-1,2,6-三甲基六氫吡啡(9.15毫克，0.071毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物之TFA鹽，為褐色固體(39.1毫克，0.046毫莫耳，96%產率)。

MS m/z 739 ($M-H^-$)，滯留時間：1.723分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J = 7.02 Hz, 6H) 1.21-1.65 (m, 10H) 1.77-2.22 (m, 6H) 2.28-2.40 (m, 1H) 2.54-3.05 (m, 8H) 3.51 (d, J = 6.41 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.03-4.42 (m, br, 2H) 4.59-4.70 (m, br, 1H) 5.01-5.12 (m, br, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.16 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 8.85, 2.75 Hz, 1H) 7.59-7.66 (m, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.00 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



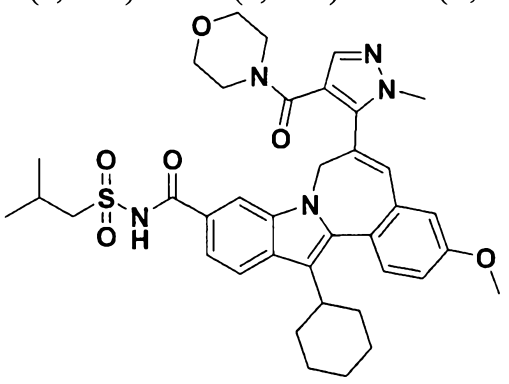
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加(1S,4S)-2-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，2TFA(25.3毫克，0.071毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。LC/MS分析顯示反應已進展至完成。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物之TFA，為褐色固體(35.30毫克，0.041毫莫耳，87%產率)。

MS m/z 737 ($M-H^-$)，滯留時間：1.850分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.21-2.22 (m, 15H) 2.25-2.39 (m, 1H) 2.89-3.02 (m, 1H) 3.05-3.80 (m, 12H) 3.95 (s, 3H) 4.09-4.48 (m, 1H) 4.57-4.70 (m, 1H) 4.99-5.12 (m, 1H) 6.97-7.08 (s, br, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.20 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 1H).

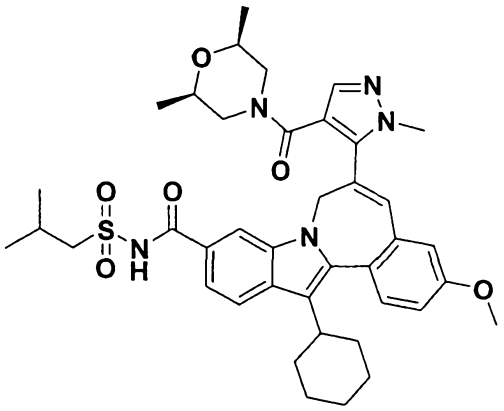


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(6.22毫克，0.071毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。LC/MS分析顯示反應已進展至完成。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為黃色固體(28.4毫克，0.041毫莫耳，85%產率)。

MS m/z 698 ($M-H^-$)，滯留時間：1.618分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.21-1.36 (m, 1H) 1.40-1.64 (m, 3H) 1.75-1.87 (m, 2H) 1.94-2.25 (m, 4H) 2.27-2.41 (m, 1H) 2.70-3.12 (m, 9H) 3.49-3.55 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.69 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.10 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.16 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.62 (d, J = 8.54 Hz, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.99 (d, J = 8.55 Hz, 1H).

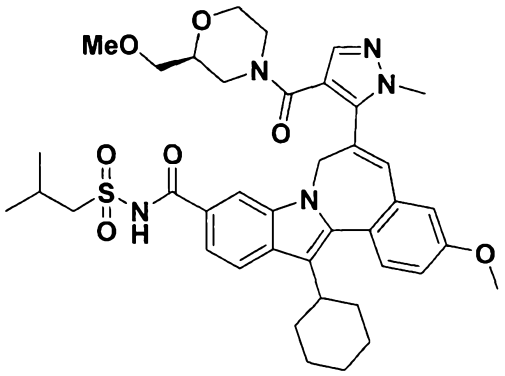


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[順式-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加順式-2,6-二甲基嗎福啉(8.22毫克，0.071毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。接著LC/MS顯示反應已進展至完成。然後，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為黃色固體(29.6毫克，0.041毫莫耳，85%產率)。

MS m/z 726 ($M-H^-$)，滯留時間：1.753分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.50-2.56 (m, 23H) 2.68-3.06 (m, 2H) 3.21-3.63 (m, 7H) 3.83-4.02 (m, 6H) 4.67 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 5.04 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 7.11-7.25 (m, 3H) 7.56-7.69 (m, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.99 (d, J = 8.24 Hz, 1H).



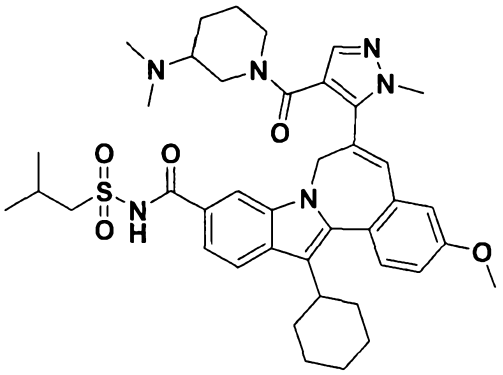
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加(S)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉，HCl(11.96毫克，0.071毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。接著LC/MS分析顯示反應已進展至完成。然後，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為黃色固體(28.6毫克，0.038毫莫耳，81%產率)。

MS m/z 742 ($M-H^-$)，滯留時間：1.598分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.22-1.65 (m, 4H) 1.75-2.24 (m, 6H) 2.28-2.42 (m, 1H) 2.88-3.63 (m, 15H) 3.81 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.61-4.72 (m, 1H) 5.02-5.14 (m, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.17 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.56-7.65 (m, 2H)

7.66 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.96-8.03 (m, 1H).



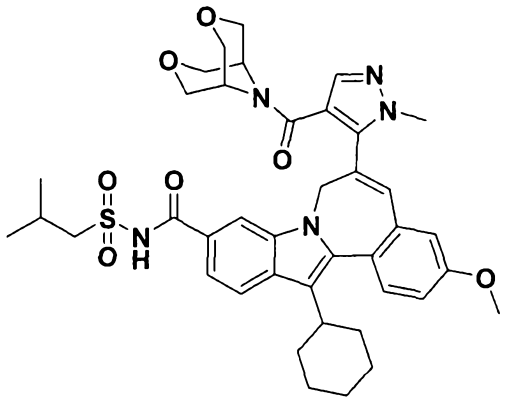
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO(1毫升)中之溶液內，添加TBTU(22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA(0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加N,N-二甲基六氫吡啶-3-胺，2HCl(14.35毫克，0.071毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。接著LC/MS顯示反應已進展至完成。然後，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物之TFA鹽，為黃色固體(36.3毫克，0.042毫莫耳，89%產率)。

MS m/z 739 ($M-H^-$)，滯留時間：1.810分鐘(鹼性)

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.22-1.64 (m, 6H) 1.75-2.24 (m, 8H) 2.29-2.39 (m, 1H) 2.46-3.13 (m, 11H) 3.51 (d, J = 6.41 Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.16 (s, br, 1H) 4.61-

4.73 (m, br, 1H) 5.00-5.12 (m, br, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.16 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.64 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.01 (d, J = 8.24 Hz, 1H).

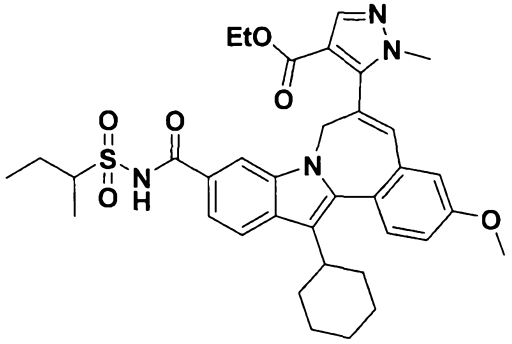


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(30毫克，0.048毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (22.91毫克，0.071毫莫耳)與DIPEA (0.042毫升，0.238毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷(9.21毫克，0.071毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。接著LC/MS顯示僅40% SM已反應。然後添加更多當量之TBTU，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。接著LC/MS顯示反應已進展至完成。然後，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下蒸發，而得標題化合物，為淡黃色固體(26.7毫克，0.036毫莫耳，76%產率)。

MS m/z 740 ($M-H^-$)，滯留時間：1.887分鐘(鹼性)

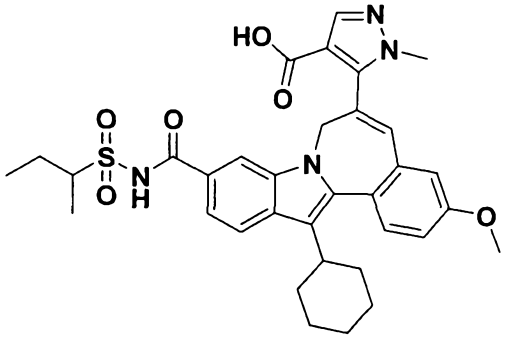
1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.21-1.64 (m, 4H) 1.71-3.15 (m, 10H) 3.43-3.88 (m, 13H) 3.96 (s, 3H) 4.63-4.72 (m, 1H) 5.01-5.11 (m, 1H) 7.13-7.18 (m, 2H) 7.22 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.64 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.98 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基)-, 乙基酯

將CDI (451毫克，2.78毫莫耳)添加至7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (750毫克，1.39毫莫耳)之THF (10毫升)溶液中，並將所形成之混合物在60℃下攪拌1小時。然後，使反應物冷卻至室溫，且添加丁烷-2-磺醯胺(572毫克，4.17毫莫耳)與DBU (0.419毫升，2.78毫莫耳)。接著，將混合物在60℃下加熱過夜，然後移除溶劑，及使殘留物溶於EtOAc中。將有機層相繼以1N HCl溶液(3 x 20毫升)與鹽水(3 x 20毫升)洗滌，接著以Na_2SO_4脫水乾燥。然後過濾混合物，及在真空中蒸發濾液。將殘留物使用Shimadzu預備HPLC純化，採用ACN/水與0.1% TFA緩衝劑，使用Xterra管柱，30毫米x 100

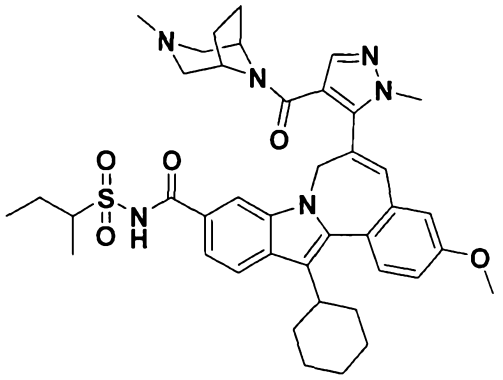
毫米梯度液，歷經15分鐘；開始濃度：10%B；終止濃度：100%B。合併均質溶離份，及在減壓下蒸發，而得標題化合物，為淡黃色固體(450毫克，49%)。ESI-MS m/e 659 (MH^+).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-

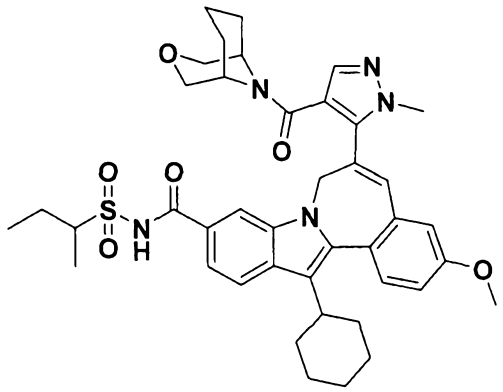
將NaOH (1N，5毫升)添加至1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-, 乙酯(250毫克，0.379毫莫耳)在THF：MeOH (10毫升)之1:1混合物中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌48小時。然後添加HCl (1N，5毫升)，及使所形成之混合物在減壓下蒸發。使殘留物溶於EtOAc中，並以鹽水(3 x 20毫升)洗滌。接著以Na_2SO_4脫水乾燥。然後過濾混合物，及在真空中蒸發濾液，而得標題產物，為黃色固體(235毫克，98%)。ESI-MS m/e 631 (MH^+).

使用對於相關實例所述之標準醯胺偶合條件，可製成下述實例。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

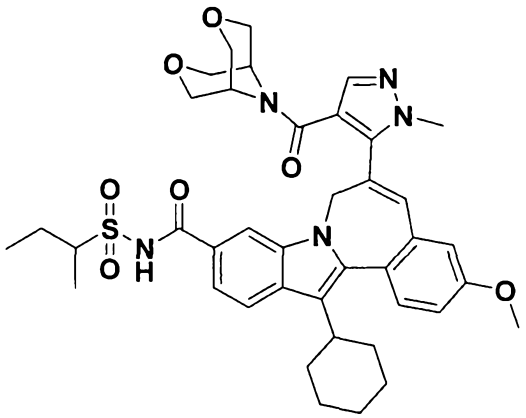
ESI-MS m/e 739 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.08 (t, J = 7.32 Hz, 3H) 1.16-1.56 (m, 9H) 1.58-1.85 (m, 4H) 1.90-2.24 (m, 6H) 2.48-2.62 (m, 3H) 2.81-2.99 (m, 3H) 3.15-3.45 (m, 3H) 3.73-4.05 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.58-4.69 (m, 1H) 4.80-5.02 (m, 1H) 6.92-7.01 (m, 2H) 7.13 (dd, J = 8.70, 2.29 Hz, 1H) 7.53-7.82 (m, 4H) 7.92 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 10.14 (s, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

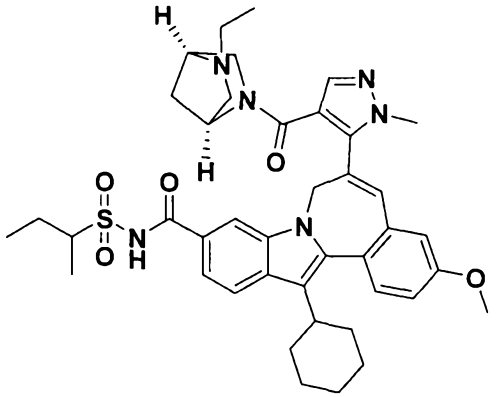
ESI-MS m/e 740 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.00-1.57 (m, 12H) 1.68-1.84 (m, 3H) 1.91-2.48 (m, 9H) 2.81-2.94 (m, 1H) 3.03-

3.16 (m, 1H) 3.18-3.72 (m, 5H) 3.76-4.02 (m, 7H) 4.53-4.68 (m, 1H) 4.94 (d, J = 15.87 Hz, 1H) 6.81-6.91 (m, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.54-7.62 (m, 1H) 7.62-7.85 (m, 3H) 7.87-7.96 (m, 1H).



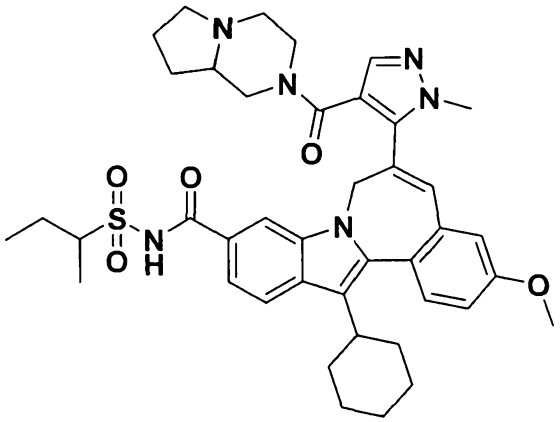
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 742 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.02-1.13 (m, 3H) 1.15-1.27 (m, 1H) 1.31-1.56 (m, 6H) 1.69-1.84 (m, 2H) 1.92-2.39 (m, 6H) 2.62-2.70 (m, 1H) 2.83-2.93 (m, 1H) 3.25 (s, 1H) 3.30-3.49 (m, 3H) 3.52-3.59 (m, 1H) 3.66-3.76 (m, 3H) 3.80-3.86 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.63 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 4.93 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.95 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 5.49 Hz, 2H) 7.94 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.08-10.26 (m, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

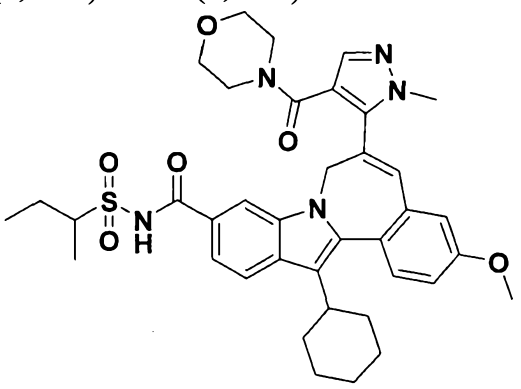
ESI-MS m/e 739 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.85-1.56 (m, 15H) 1.58-2.39 (m, 8H) 2.68-2.96 (m, 4H) 3.03-3.38 (m, 3H) 3.55 (d, J = 5.19 Hz, 1H) 3.72-4.03 (m, 5H) 4.05-4.43 (m, 2H) 4.51-5.04 (m, 3H) 6.68-6.86 (m, 1H) 6.88-7.18 (m, 2H) 7.49-7.97 (m, 5H) 8.17-8.28 (m, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡咔-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

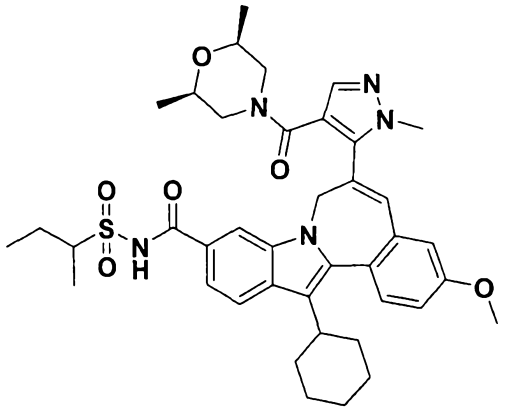
ESI-MS m/e 739 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.00-1.13 (m, 3H) 1.21-1.58 (m, 7H) 1.59-1.85 (m, 4H) 1.90-2.49 (m, 11H) 2.80-

2.99 (m, 2H) 3.34-3.88 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 4.54-4.69 (m, 1H) 4.76-5.00 (m, 1H) 6.83-6.94 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.06-7.15 (m, 1H) 7.48-7.68 (m, J = 35.71 Hz, 3H) 7.75 (s, 1H) 7.89 (s, 1H).



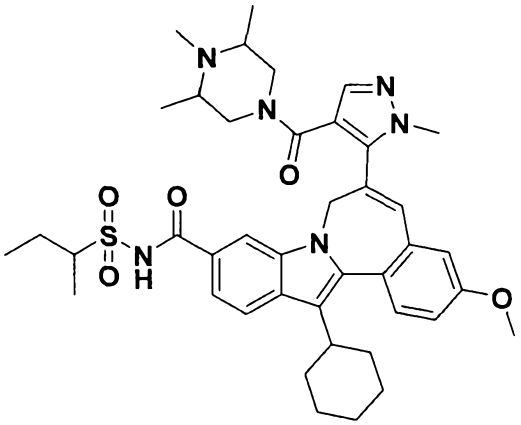
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 700 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.02-1.14 (m, 3H) 1.16-1.30 (m, 1H) 1.49 (dd, J = 20.91, 6.87 Hz, 6H) 1.34-1.45 (m, 1H) 1.93-2.40 (m, 7H) 2.58-2.71 (m, 1H) 2.77-2.97 (m, 4H) 3.04-3.25 (m, 2H) 3.35-3.65 (m, 2H) 3.79-3.88 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.61 (d, J = 15.87 Hz, 1H) 4.90 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 7.93 Hz, 1H) 7.65-7.74 (m, 2H) 7.94 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 10.20-10.44 (m, 1H).



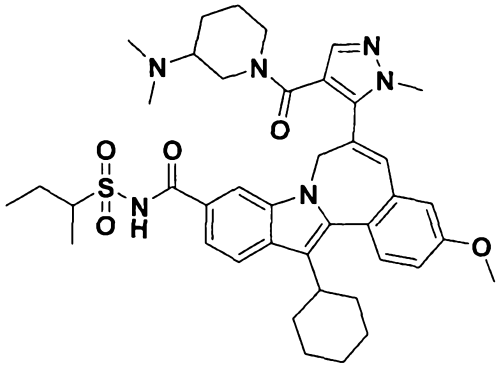
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 728 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.98-1.13 (m, 3H) 1.14-1.31 (m, 2H) 1.34-1.59 (m, 6H) 1.70-1.86 (m, 3H) 1.88-2.32 (m, 12H) 2.81-2.98 (m, 1H) 2.95-3.14 (m, 1H) 3.13-3.34 (m, 2H) 3.36-3.67 (m, 1H) 3.83-3.93 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.61 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 4.91 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.13 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.51-7.81 (m, 4H) 7.92 (d, J = 7.32 Hz, 1H) 10.33-10.59 (m, 1H).



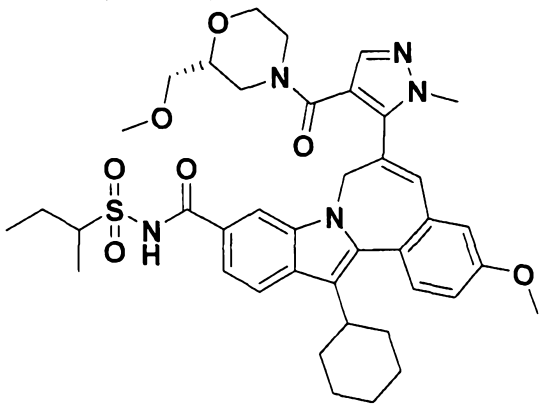
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-

ESI-MS m/e 741 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.85-2.25 (m, 25H) 2.27-2.64 (m, 3H) 2.93 (s, 1H) 3.28-3.69 (m, 4H) 3.71-3.87 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.53-4.69 (m, 1H) 4.83-5.01 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08-7.15 (m, 1H) 7.50-7.66 (m, 3H) 7.79 (d, J = 1.53 Hz, 1H) 7.93 (d, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

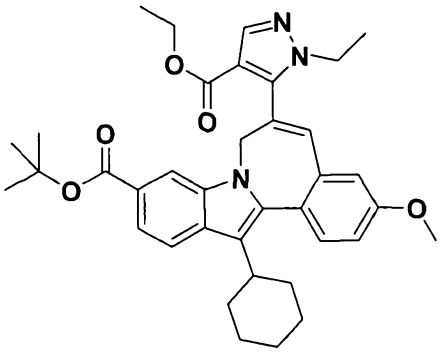
ESI-MS m/e 741 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.01-1.15 (m, 3H) 1.19-1.61 (m, 7H) 1.64-2.28 (m, 15H) 2.41-2.76 (m, 5H) 2.82-2.96 (m, 1H) 3.35-3.83 (m, 3H) 3.78-3.91 (m, 3H) 3.90-3.98 (m, 3H) 4.19-4.40 (m, 1H) 4.54-4.71 (m, 1H) 4.78-4.98 (m, 1H) 6.84-6.96 (m, 1H) 6.95-7.01 (m, 1H) 7.07-7.15 (m, 1H) 7.50-7.58 (m, 1H) 7.59-7.87 (m, 3H) 7.90-7.99 (m, 1H) 10.02-10.36 (m, 1H).



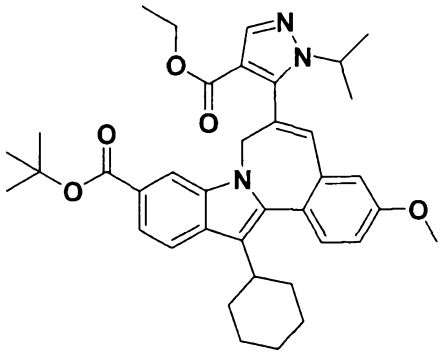
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-

ESI-MS m/e 744 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.01-1.15 (m, 2H) 1.23 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 1.33-1.59 (m, 5H) 1.70-2.31 (m,

13H) 2.36-2.53 (m, 1H) 2.83-3.49 (m, 10H) 3.81-3.93 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.60 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 4.79-5.00 (m, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.50-7.81 (m, 4H) 7.86-7.99 (m, 1H) 10.29-10.54 (m, 1H).

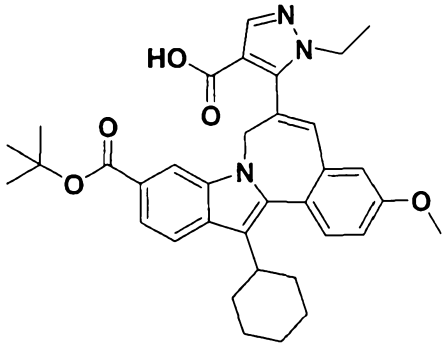


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-乙基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙酯. 使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(370毫克，0.604毫莫耳)溶於乙醇(1.7毫升)中，並於室溫下，將乙基肼之含氧酸鹽(100毫克，0.664毫克)添加至反應物中。將反應物加熱至80度C，歷經3小時。將反應物以氯仿稀釋，並以水洗滌。使有機相在減壓下濃縮，及藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA；%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液=12分鐘；操作時間=20分鐘；流率=40毫升/分鐘；管柱= Waters Sunfire 30 x 100毫米S5。這獲得標題化合物(265毫克，72%)，為黃色糊劑。MS m/z 610 (MH^+).



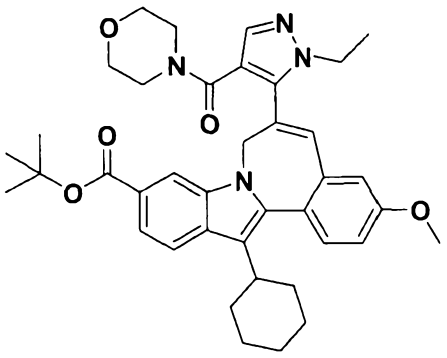
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯.

使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(180毫克，0.294毫莫耳)溶於乙醇(1毫升)、三乙胺(82.0微升，0.588毫莫耳)及2-丙基肼之鹽酸鹽(36毫克，0.323毫莫耳)之溶液中。將反應物在微波中，於160℃下加熱2小時，然後濃縮。使所形成之固體藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC: %A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA；%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液 = 12分鐘；操作時間 = 20分鐘；流率 = 40毫升/分鐘；管柱 = Waters Sunfire 30 x 100毫米S5。合併均質溶離份，及在真空中蒸發，而得標題化合物(127毫克，69%)，為黃色糊劑。MS m/z 624 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(4-羧基-1-乙基-1H-吡唑-5-基)-13-環己基-3-甲氧基-，10-(1,1-二甲基乙基)酯.

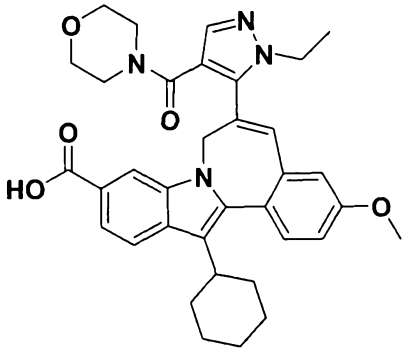
使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-乙基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(250毫克，0.410毫莫耳)溶於12毫升甲醇/THF (1:1，v/v)中，並將1M氫氧化鈉水溶液(6毫升，6毫莫耳)添加至反應物中。將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時，然後以1M鹽酸水溶液稀釋，且以氯仿萃取產物。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物(251毫克，100%)，將其使用於後續步驟，無需進一步純化。MS m/z 612 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯.

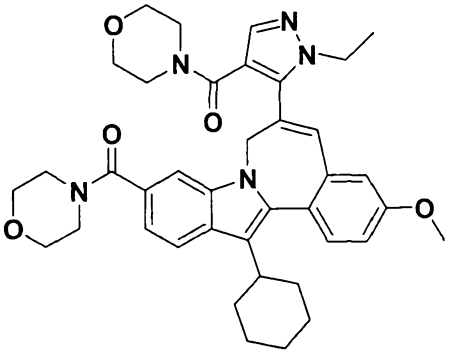
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(4-羧基-1-乙基-1H-吡唑-5-基)-13-環己基-3-甲氧基-，10-(1,1-二甲基乙基)酯(120毫克，0.206毫莫耳)在THF (1毫升)中之溶液內，在60℃下，添加羰基二咪唑(47毫克，0.288毫莫耳)，並將溶液攪拌1小時。然後添加嗎福啉(36毫克，0.412毫莫耳)與DBU

(33 毫克，0.268 毫莫耳)，且將反應物再加熱 1 小時，接著，將其攪拌至室溫過夜。然後，將反應物以 1M 鹽酸水溶液稀釋，並以氯仿萃取所形成之混合物。使萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，接著在真空中濃縮，以提供標題化合物，定量產率。MS m/z 651 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-.

使 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(61 毫克，0.094 毫莫耳)溶於三氟醋酸(2 毫升)中，並於室溫下攪拌 3 小時，然後，使混合物在真空中濃縮。殘留三氟醋酸係藉由與苯一起共沸而移除，及使最後產物在真空中乾燥，以提供標題化合物(56 毫克，100%)，使用之而無需進一步純化。MS m/z 595 (MH^+).

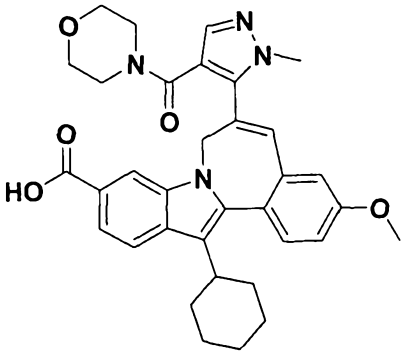


嗎福啉，4-[[13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡

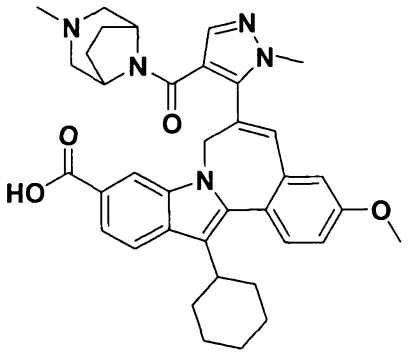
唑-5-基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-10基]羰基]-.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (60毫克，0.092毫莫耳)溶於THF (0.9毫升)中，並添加羰基二咪唑(21毫克，0.130毫莫耳)。然後，將所形成之混合物在60℃下攪拌1小時。在氮大氣下冷卻至室溫後，添加嗎福啉(40毫克，0.460毫莫耳)與DBU (0.012毫升，0.120毫莫耳)。將反應物加熱1小時，接著，將其攪拌至室溫過夜。過濾所形成之混合物，及使所形成之濾液藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA；%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液 = 12分鐘；操作時間 = 20分鐘；流率 = 40毫升/分鐘；管柱 = Waters Sunfire 30 x 100毫米S5。這獲得標題化合物(31毫克，51%)，為黃色糊劑。MS m/z 664 (MH^+).

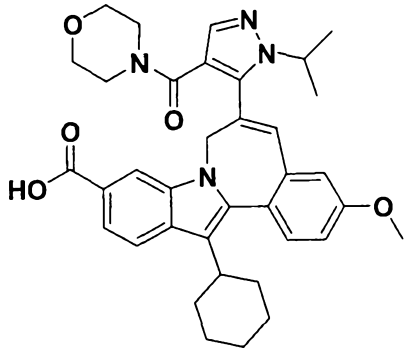
下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-所述之類似順序合成：



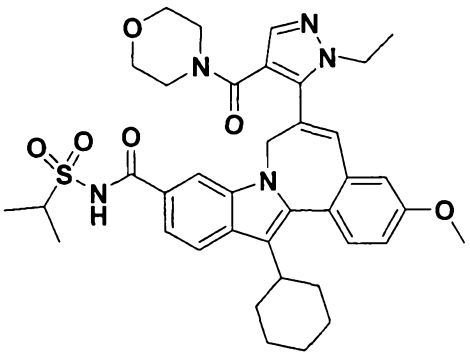
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 581 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 620 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 609 (MH^+).

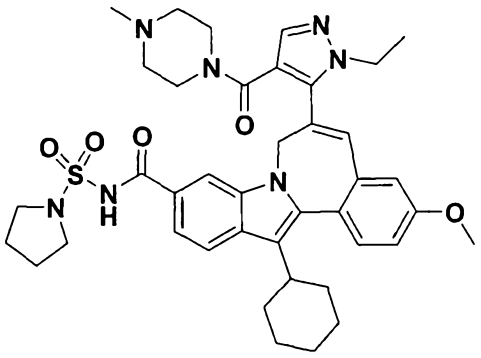


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

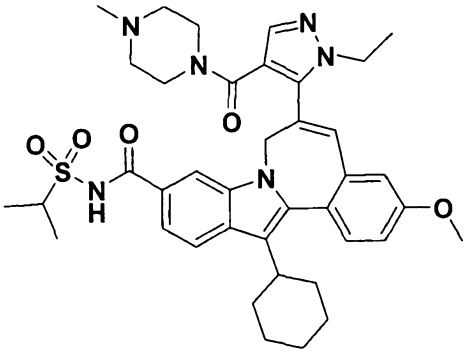
-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (56毫克，0.094毫莫耳)溶於THF (0.9毫升)中，並於60℃下，將羰基二咪唑(21毫克，0.129毫莫耳)添加至反應物中，且將所形成之混合物攪拌1小時。然後，將丙烷-2-磺醯胺(57毫克，0.246毫莫耳)與DBU (15毫克，0.120毫莫耳)添加至反應物中，並將混合物再加熱1小時，接著，將其攪拌至室溫，歷經18小時。過濾所形成之混合物，及使濾液藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA；%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液 = 12分鐘；操作時間 = 20分鐘；流率 = 40毫升/分鐘；管柱 = Waters Sunfire 30 x 100毫米S5。這獲得標題化合物(40毫克，61%)，為黃色糊劑。MS m/z 700 (MH^+).

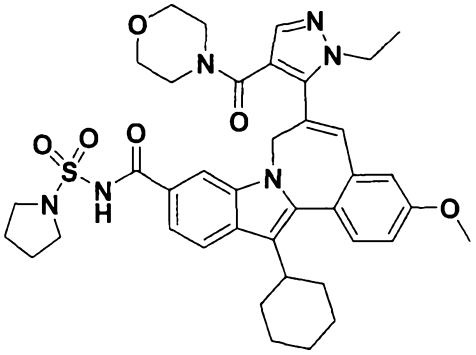
下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-所述之類似方法合成：



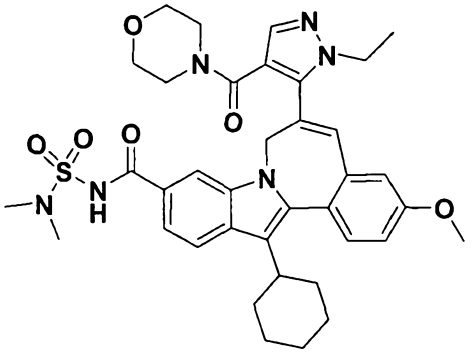
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-. MS m/z 740 (MH^+).



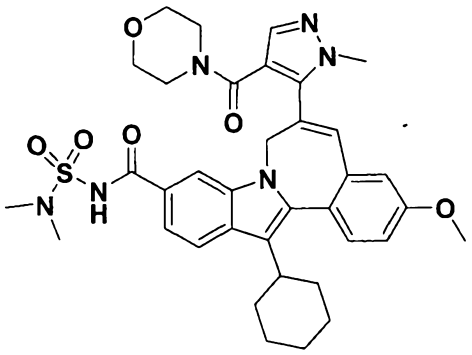
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-. MS m/z 713 (MH^+).



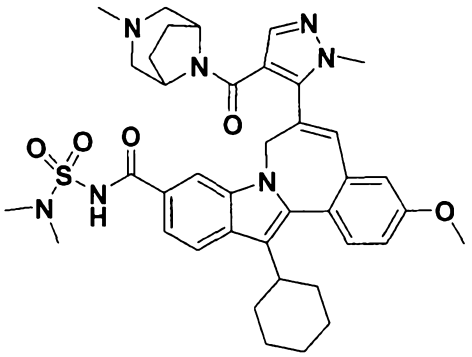
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-. MS m/z 727 (MH^+).



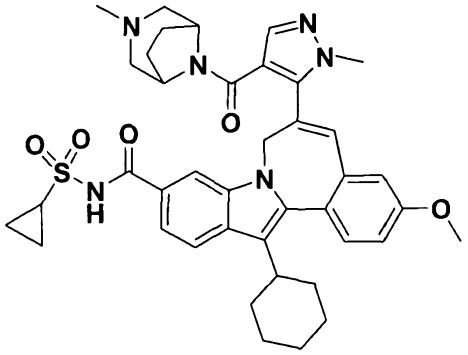
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-. MS m/z 701 (MH^+).



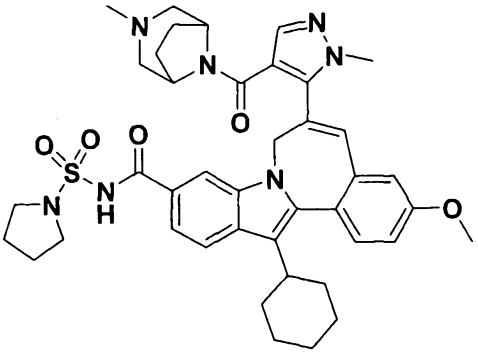
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 687 (MH^+).



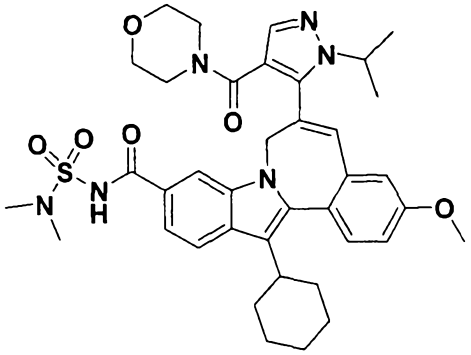
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 726 (MH^+).



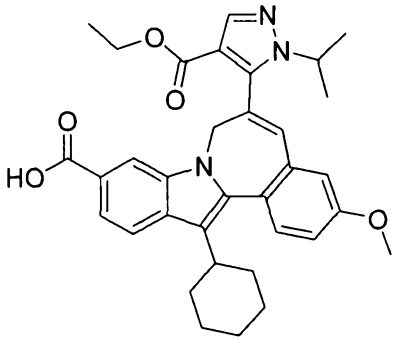
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 723 (MH^+).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-. MS m/z 752 (MH^+).

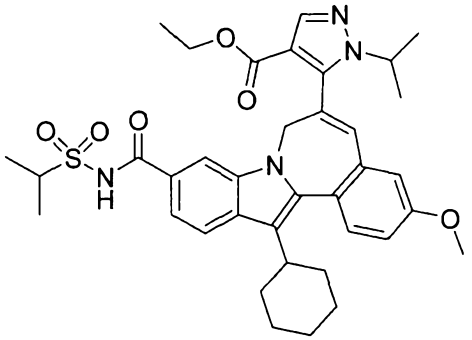


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 715 (MH^+).



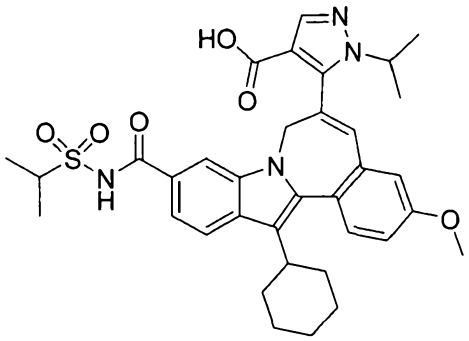
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(2.00克，3.21毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(6.41毫升)中，將反應物置於氮大氣下，然後添加三氟醋酸(6.41毫升)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌2小時。在真空中移除揮發性物質，並使反應產物溶於苯中，且在真空中移除，以幫助移除微量TFA。重複溶於苯中，及在真空中移除。使試樣在真空中於室溫下乾燥，獲得標題化合物(1.92克，100%產率)，為黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.48 (br s, 3H) 1.12-1.65 (m, 9H) 1.72-2.19 (m, 7H) 2.87 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.22 (m, 1H) 4.32 (寬廣s, 2H) 4.73 (寬廣s, 1H) 4.97 (寬廣s, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.64 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.96 (s, 1H). LCMS 566 m/z (MH-).

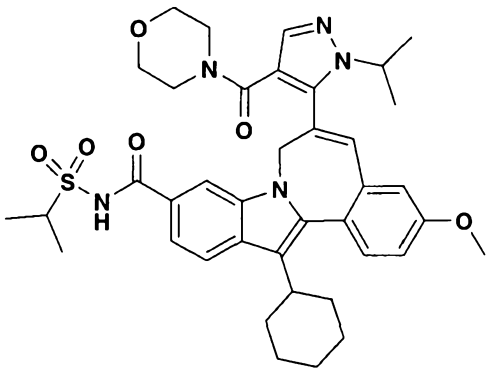


1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-1-(1-甲基乙基)-, 乙酯. 使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (1.00克, 1.76毫莫耳)溶於THF (5.87毫升)中。將羰基二咪唑(857毫克, 5.28毫莫耳)添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下, 並於室溫下攪拌45分鐘, 然後加熱至回流, 歷經1小時。使反應物在氮大氣下冷卻, 並將丙烷-2-磺醯胺(868毫克, 7.05毫莫耳)添加至反應物中, 接著為DBU (0.797毫升, 5.28毫莫耳)。將反應物在氮大氣下浸入80度C下之油浴液中, 並在70-80度C下加熱過夜。以醋酸乙酯(50毫升)稀釋反應物, 且將有機層相繼以1.0N鹽酸水溶液(50毫升)、0.1M NaH2PO4水溶液 (50毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥, 過濾, 及在真空中移除揮發性物質, 而產生黃色泡沫物, 使其在真空中, 於室溫下乾燥過夜, 而產生1.03克(1.57毫莫耳, 87%)標題化合物, 為黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.40 (br s, 3H) 1.12-1.70 (m, 15H) 1.72-2.18 (m, 7H) 2.84 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.11 (m, 1H) 4.26 (m, 3H) 4.66 (寬廣s, 1H) 4.97 (寬廣s,

1H) 6.68 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (m, 2H) 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.67 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.80 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H). LCMS 671 m/z (MH-).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-. 使1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-, 乙酯(1.20克, 1.78毫莫耳)溶於THF (15.0毫升)中, 並將甲醇(15.0毫升)添加至反應物中, 接著為1N氫氧化鈉水溶液(15.0毫升)。將反應物在氮大氣下加蓋, 並於室溫下攪拌18小時。將反應物以醋酸乙酯(25.0毫升)稀釋, 且以1.0N鹽酸水溶液(2 x 20毫升)洗滌。使用迴轉蒸發器, 在真空中濃縮有機層, 產生標題化合物, 為黃色固體(1.15克, 100%)。MS m/z 645 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.46 (br s, 3H) 1.12-1.70 (m, 12H) 1.72-2.15 (m, 7H) 2.85 (t, J = 11.29 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.26 (m, 1H) 4.62 (寬廣s, 1H) 4.99 (寬廣s, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.06 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.50 (m, 2H) 7.80 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 9.09 (br s, 1H).

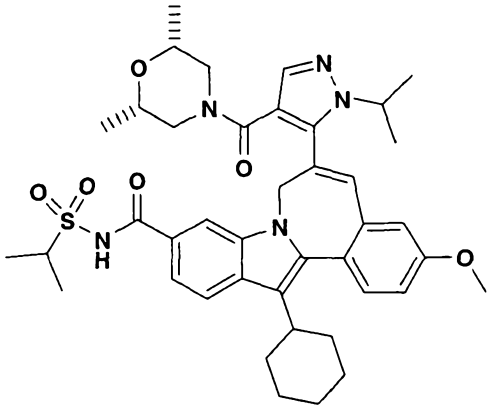


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：

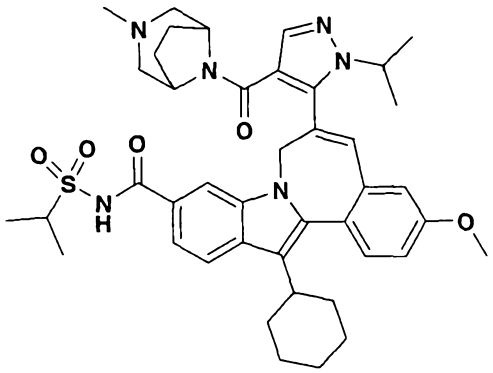
於DMSO (1.94毫升)中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-(125毫克，0.194毫莫耳)內，添加TBTU (124毫克，0.388毫莫耳)與DIPEA (0.100毫克，0.775毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(68毫克，0.775毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。使反應混合物藉預備HPLC管柱純化，使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜，產生標題化合物，為黃色固體(82毫克，0.114毫莫耳，59%產率)。MS m/z 714 ($M-H^+$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 (m, 1H) 1.32-1.65 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.63-3.24 (m, 7H) 3.50 (br m, 2H) 3.93 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.58 (m, 2H) 4.90 (m, br, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H) 7.71 (m, 2H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.15 (s, br, 1H).

下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一

氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-所述之類似方法合成：

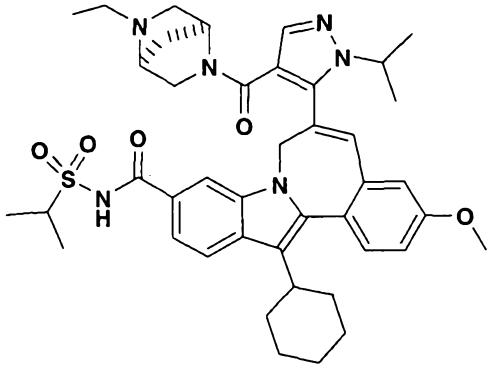


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.61-0.92 (m, 6H) 1.23 (m, 1H) 1.35-1.70 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.88 (m, 1H) 3.12-3.70 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.09 (m, 1H) 4.58 (m, 2H) 4.91 (m, br, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.68 (m, 2H) 7.75 (m, 2H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS： m/e 742 (M+H).

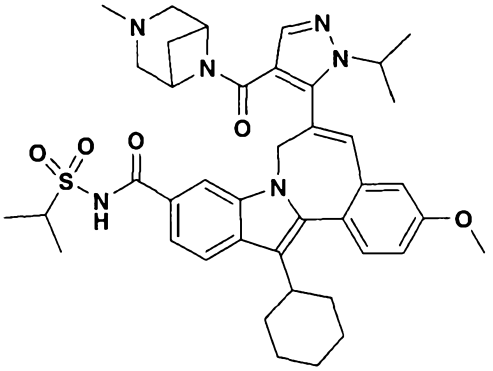


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-： 1H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.02 (m, 2H) 0.82 (m, 2H) 1.20-1.82 (m, 16H) 1.91-2.18 (m, 6H) 2.39-2.70 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 2.96-3.59 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.62 (m, 2H) 4.85 (m, br, 1H) 6.92 (m, 2H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.69 (m, 3H) 7.86 (br s, 1H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS： m/e 753 (M+H).

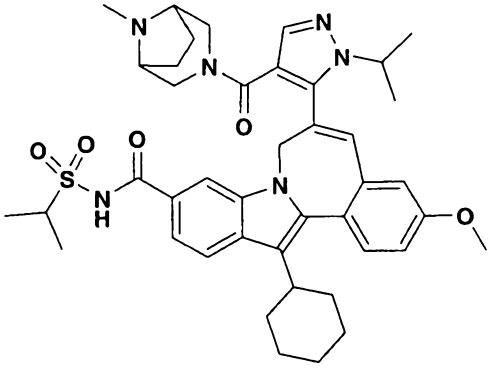


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.02 (m, 1H) 1.10-1.59 (m, 19H) 1.91-2.49 (m, 8H) 2.80-3.69 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 3.81-4.41 (s, 7H) 4.62 (m, 2H) 4.90 (m, br, 1H) 6.97 (m, 2H) 7.10 (m, 1H) 7.53-7.67 (m, 2H) 7.71-7.95 (m, 3H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS： m/e 753 (M+H).

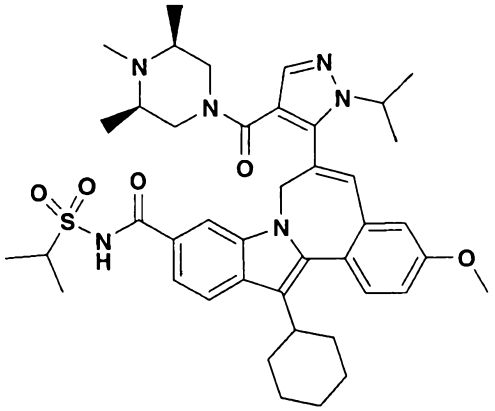


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,6-二氮雙環并[3.1.1]庚-6-基)羰

基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17-1.85 (m, 15H) 1.90-2.18 (m, 9H) 2.59-2.99 (m, 6H) 3.35-4.10 (m, 8H) 4.66-5.00 (m, 3H) 6.92 (m, 2H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.50-7.69 (m, 3H) 7.75-8.01 (m, 2H) 10.00 (s, br, 1H). LCMS： m/e 739 (M+H).

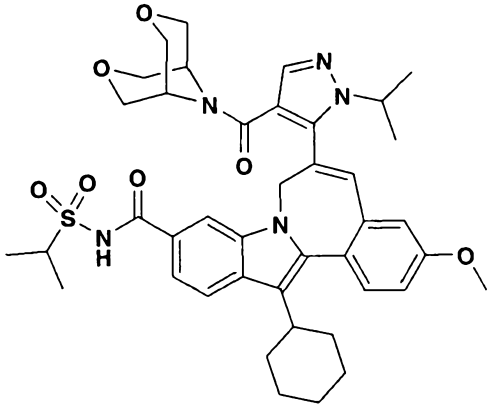


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.021 (m, 2H) 0.81 (m, 2H) 1.20-1.86 (m, 16H) 1.91-2.17 (m, 6H) 2.41-2.71 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 2.97-3.70 (m, 5H) 3.94 (s, 3H) 4.08 (m, 1H) 4.62 (m, 2H) 4.85 (m, br, 1H) 6.94 (m, 2H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.52-7.69 (m, 3H) 7.80-7.95 (m, 2H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS： m/e 753 (M+H).

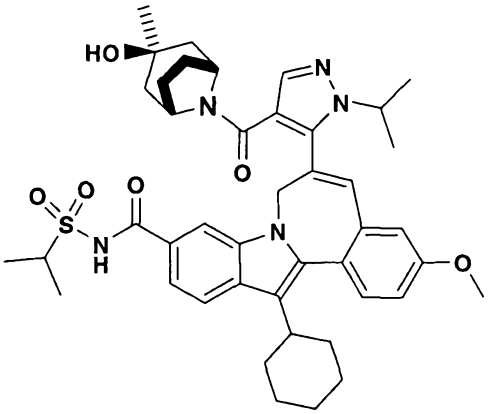


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

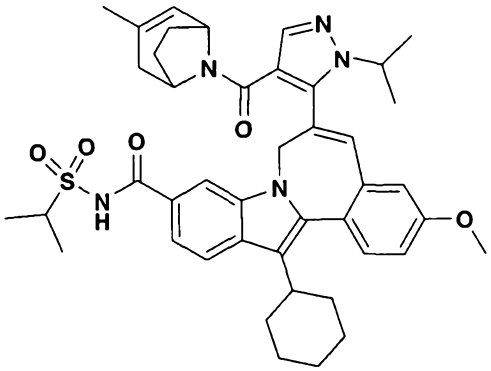
-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基乙基)-4-[(3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20-1.82 (m, 22H) 1.91-2.18 (m, 6H) 2.50 (br s, 3H) 2.90 (m, 1H) 3.35-3.69 (m, 7H) 3.92 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.61 (br m, 1H) 4.93 (br m, 1H) 6.80 (br s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.11 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.51-7.65 (m, 3H) 7.80 (br s, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS： m/e 755 (M+H).



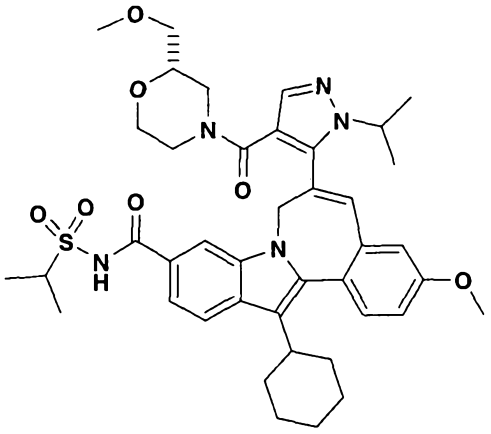
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15-1.82 (m, 19H) 1.91-2.18 (m, 3H) 2.88 (m, 1H) 3.12-3.80 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.40 (m, 2H) 4.61 (br d, 1H) 4.92 (br d, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.91 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.59-7.65 (m, 2H) 7.77 (m, 2H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS： m/e 756 (M+H).



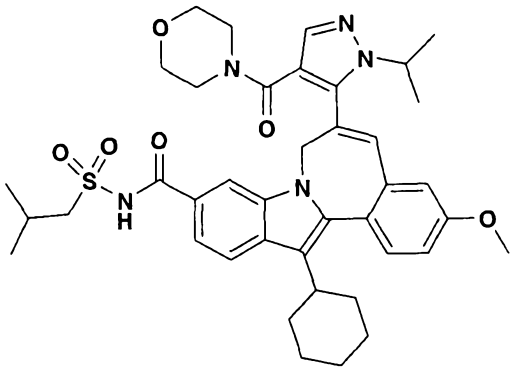
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.25 (m, 1H) 0.52 (m, 1H) 1.04 (s, 3H) 1.15-1.82 (m, 24H) 1.91-2.18 (m, 4H) 2.89 (m, 1H) 3.29 (m, 1H) 3.62 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.54-4.71 (m, 2H) 5.00 (br d, 1H) 6.82 (br s, 1H) 6.91 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.50-7.60 (m, 2H) 7.70 (m, 1H) 7.80-7.95 (m, 2H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS：m/e 768 (M+H)，滯留時間2.75分鐘(方法1).



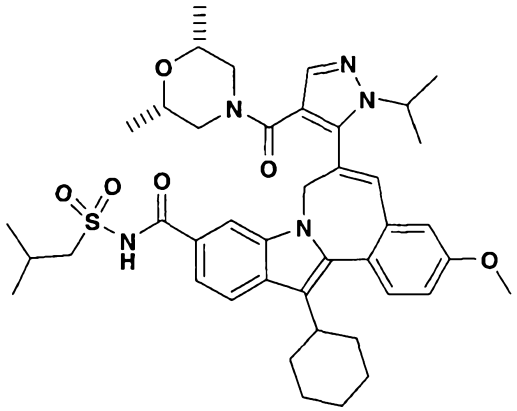
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-2-烯-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：m/e 750 (M+H)，滯留時間2.89分鐘(方法1).



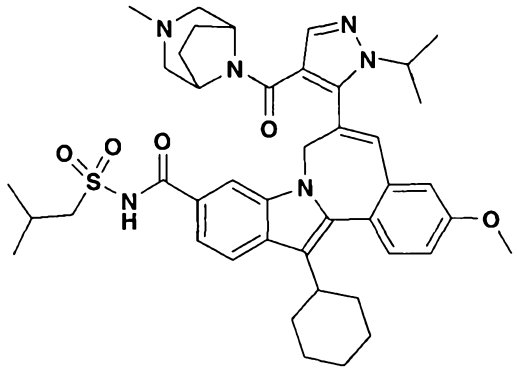
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (m, 1H) 1.32-1.70 (m, 15H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.72-3.47 (m, 8H) 3.88-4.17 (m, 10H) 4.61 (m, 1H) 4.95 (m, br, 1H) 6.80 (br d, 1H) 6.93 (br s, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H) 7.71-7.96 (m, 3H) 10.15 (s, br, 1H). LCMS： m/e 758 (M+H).



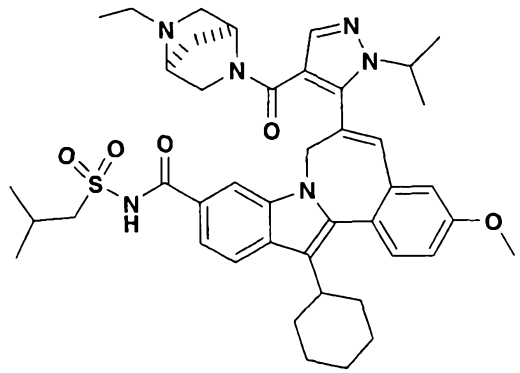
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS： m/e 728 (M+H)，滯留時間 3.59 分鐘 (方法 2).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 756 (M+H)，滯留時間3.71分鐘(方法2).

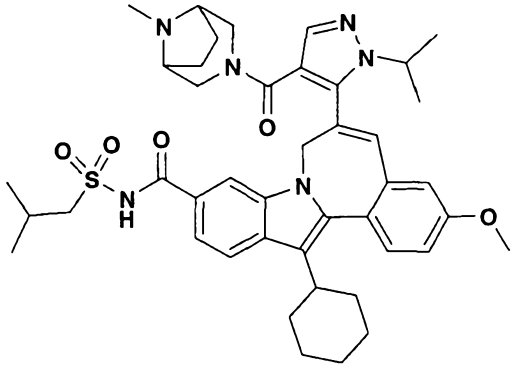


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 767 (M+H)，滯留時間3.35分鐘(方法2).

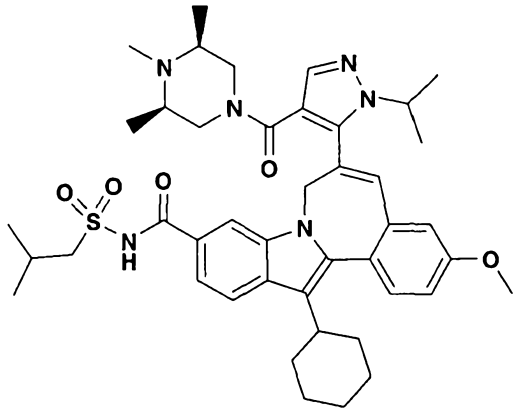


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

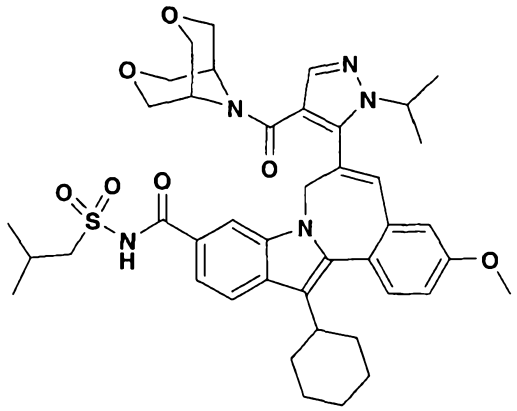
-6-[4-[[(1S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 767 (M+H)，滯留時間3.31分鐘(方法2).



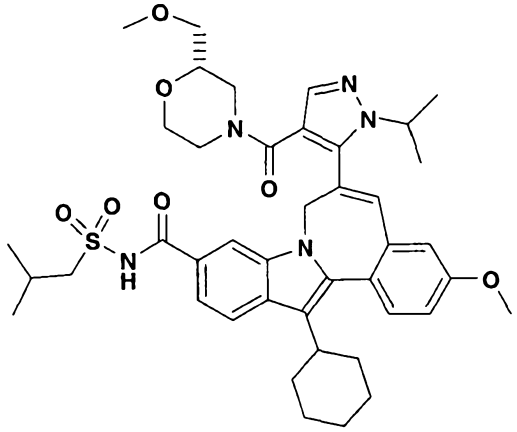
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 767 (M+H)，滯留時間3.38分鐘(方法2).



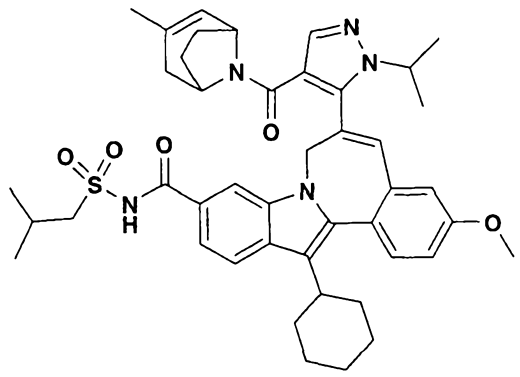
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基乙基)-4-[(3,4,5-三甲基-1-六氫吡啉基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-：LCMS：m/e 769 (M+H)，滯留時間3.32分鐘(方法2).



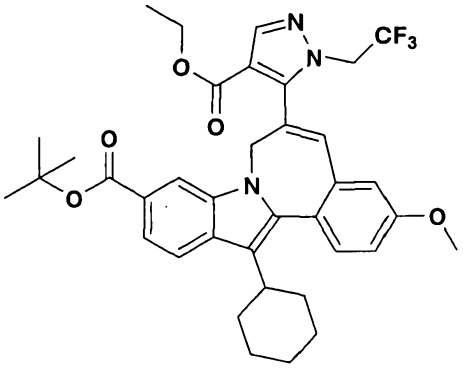
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 770 (M+H)，滯留時間3.65分鐘(方法2).



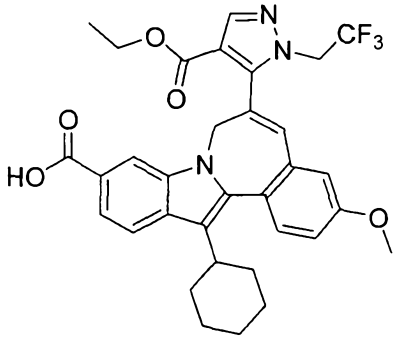
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 772 (M+H)，滯留時間3.61分鐘(方法2).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-2-烯-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-：LCMS：m/e 764 (M+H)，滯留時間3.69分鐘(方法2).

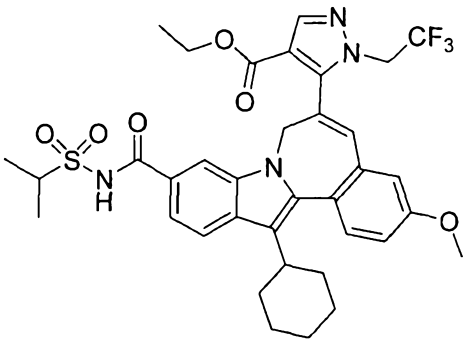


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-,1,1-二甲基乙酯. 使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(1.20克，1.96毫莫耳)溶於乙醇(6.53毫升)、三乙胺(0.396克，3.92毫莫耳)及(2,2,2-三氟乙基)肼(0.246克，2.15毫莫耳)之溶液中。將反應物在微波中，於160度C下加熱2小時，並濃縮。使所形成之固體藉預備HPLC，於下述條件下純化：使用Discovery VP軟體之Shimadzu預備HPLC：%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA；%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA；開始%B = 30；最後%B = 100；梯度液 = 12分鐘；操作時間 = 20分鐘；流率 = 40毫升/分鐘；管柱 = Waters Sunfire 30 x 100毫米S5。這獲得標題化合物(1.09克，84%)，為黃色糊劑。MS m/z 664 (MH^+).



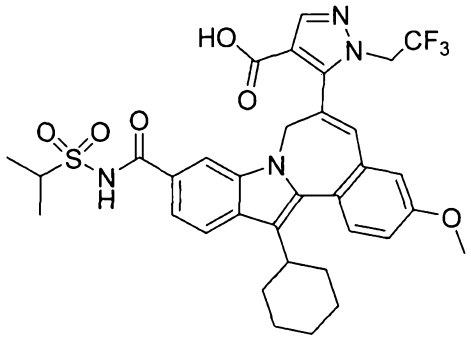
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-.

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(1.20克，1.81毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(3.62毫升)中，將反應物置於氮大氣下，然後添加三氟醋酸(3.62毫升)。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌2小時。在真空中移除揮發性物質，並使反應產物溶於苯中，且在真空中移除，以幫助移除微量TFA。重複溶於苯中，及在真空中移除。使試樣在真空中，於室溫下乾燥，獲得標題化合物(0.923克，100%產率)，為黃色固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 7H) 1.70-2.19 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.12-4.45 (m, 4H) 4.76 (寬廣s, 1H) 4.97 (寬廣s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.90 (m, 2H) 8.11 (s, 1H). LCMS 608 m/z (MH+).

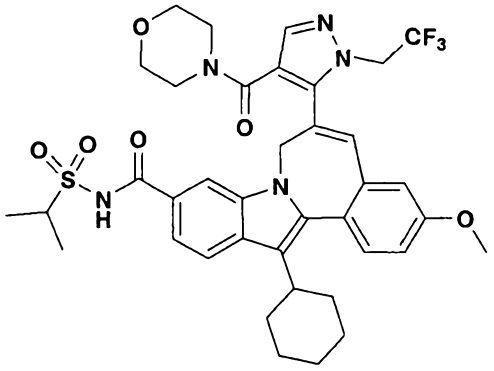


1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(2,2,2-三氟乙基), 乙酯. 使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (800毫克，1.32毫莫耳)溶於THF (4.39毫升)中。將羰基二咪唑(640毫克，3.95毫莫耳)添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並於室溫下攪拌45分鐘，然後加熱至回流，歷經1小時。使反應物在氮大氣下冷卻，且將丙烷-2-磺醯胺(649毫克，5.27毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU (0.595毫升，3.95毫莫耳)。將反應物在氮大氣下浸入80度C下之油浴液中，並在70-80度C下加熱過夜。以醋酸乙酯(50毫升)稀釋反應物，且將有機層相繼以1.0N鹽酸水溶液(50毫升)、0.1M NaH2PO4水溶液 (50毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生黃色泡沫物，使其在真空中，於室溫下乾燥過夜，產生標題化合物(949毫克，100%)，為黃色非晶質固體。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 13H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.10-4.40 (m, 4H) 4.73 (寬廣s, 1H) 4.99 (寬廣s, 1H) 6.82 (s, 1H)

6.93 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.45 (br d, 1H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.88 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H). LCMS 713 m/z (MH+).



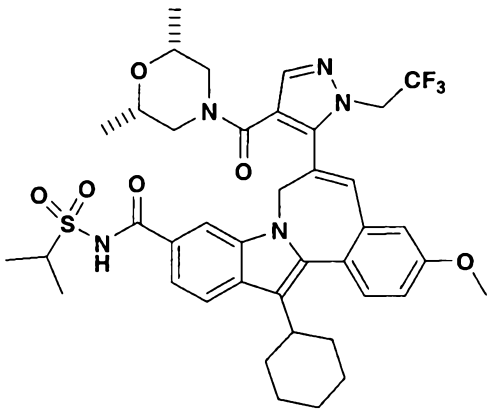
1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(2,2,2-三氟乙基). 使1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(2,2,2-三氟乙基), 乙酯(0.816克, 1.15毫莫耳)溶於THF (2.86毫升)中, 並將甲醇(2.86毫升)添加至反應物中, 接著為1N氫氧化鈉水溶液(2.29毫升)。將反應物在氮大氣下加蓋, 並於室溫下攪拌18小時。將反應物以醋酸乙酯(25.0毫升)稀釋, 且以1.0N鹽酸水溶液(2 x 20毫升)洗滌。使用迴轉蒸發器, 在真空中濃縮有機層, 產生標題化合物, 為黃色固體(0.784克, 100%)。1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.62 (m, 10H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.87 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.05 (m, 1H) 4.27 (br m, 2H) 4.73 (寬廣s, 1H) 4.99 (寬廣s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.45 (br d, 1H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.88 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H). LCMS 685 m/z (MH+).



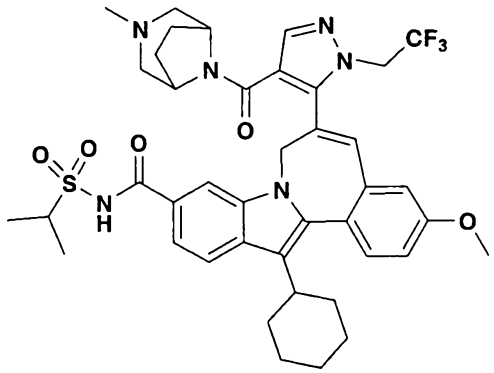
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-：於DMSO (1.31毫升)中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)(90毫克，0.131毫莫耳)內，添加TBTU (84毫克，0.263毫莫耳)與DIPEA (68毫克，0.526毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(46毫克，0.526毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。使反應混合物藉預備HPLC管柱純化，使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮過夜，產生標題化合物，為黃色固體(53毫克，0.070毫莫耳，53%產率)。MS m/z 754 ($M\text{-}H^+$)；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.22 (m, 1H) 1.33-1.57 (m, 9H) 1.70-2.18 (m, 6H) 2.59 (br m, 1H) 2.70-2.95 (m, 6H) 3.05-3.21 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.73 (寬廣d, 1H) 4.76 (br m, 2H) 4.86 (寬廣d, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.93 (d, J = 8.85 Hz, 1H).

下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一

氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-所述之類似方法合成：

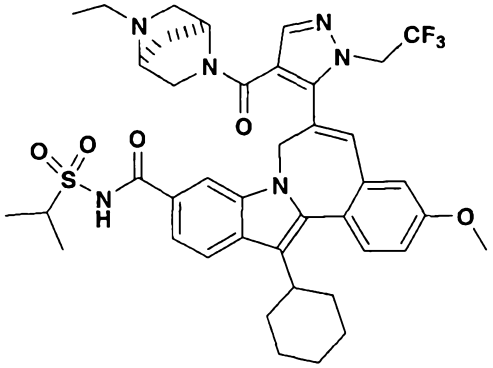


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.64-0.90 (m, 5H) 1.16-1.28 (m, 2H) 1.33-1.57 (m, 9H) 1.73-2.18 (m, 8H) 2.30 (br m, 1H) 2.87 (m, 2H) 3.05-3.29 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.58 (寬廣 d, 1H) 4.72 (br m, 2H) 4.93 (寬廣 d, 1H) 6.87-6.96 (m, 1H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.52-7.68 (m, 2H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 8.48 (br s, 1H). LCMS： m/e 782 (M+H).

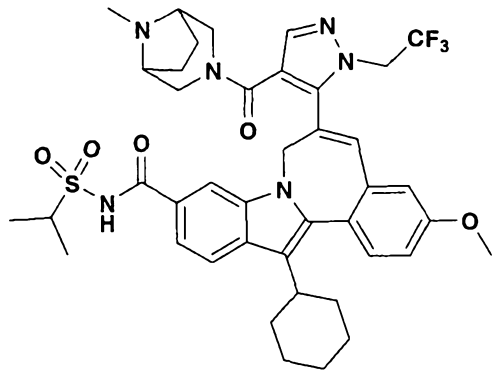


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯

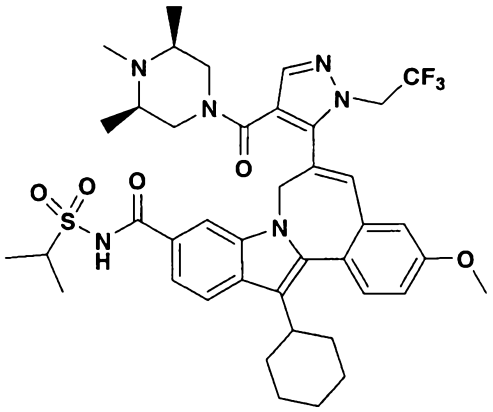
基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.19 (br s, 1H) 0.80 (br s, 1H) 1.25-1.62 (m, 11H) 1.76-2.18 (m, 7H) 2.48 (br m, 1H) 2.62 (br s, 3H) 2.88 (m, 2H) 2.95-3.50 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.59 (寬廣 d, 1H) 4.86 (br m, 3H) 6.93 (s, 1H) 7.05 (br s, 1H) 7.17 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.65 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.86 (br s, 1H) 7.96 (m, 2H) 10.0 (br s, 1H). LCMS： m/e 793 (M+H).



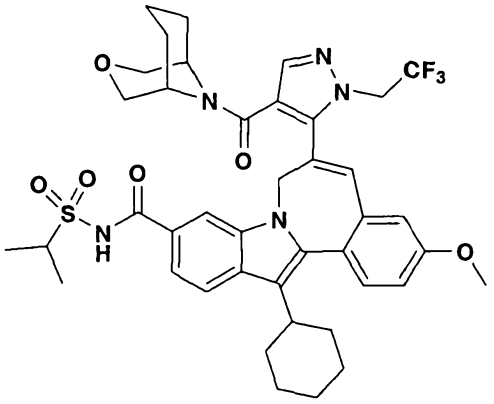
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.10-1.59 (m, 14H) 1.70-2.18 (m, 7H) 2.38 (m, 1H) 2.80-3.85 (m, 8H) 3.95 (s, 3H) 4.03 (m, 1H) 4.58 (寬廣 d, 1H) 4.98 (寬廣 m, 3H) 6.87-6.96 (m, 1H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.52-7.68 (m, 2H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 8.48 (br s, 1H). LCMS： m/e 793 (M+H).



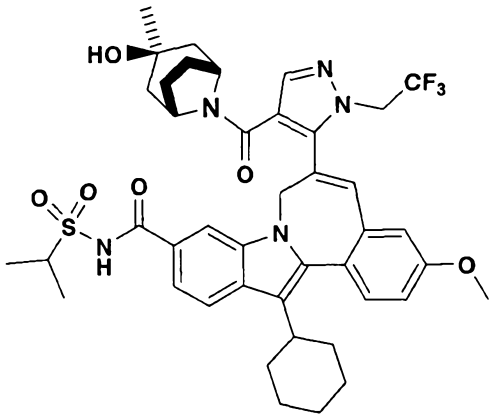
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.18 (br s, 1H) 0.81 (br s, 1H) 1.26-1.62 (m, 11H) 1.80 (m, 2H) 1.94-2.18 (m, 5H) 2.44 (br m, 1H) 2.62 (br s, 3H) 2.90 (m, 2H) 2.95-3.55 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (m, 1H) 4.59 (寬廣 d, 1H) 4.86 (br m, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.03 (br s, 1H) 7.17 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.58-7.65 (m, 1H) 7.86 (br s, 1H) 7.96 (m, 2H) 10.0 (br s, 1H). LCMS： m/e 793 (M+H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.05-1.57 (m, 15H) 1.70-2.12 (m, 7H) 2.30-2.99 (m, 6H) 3.20-3.65 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 4.03 (m, 1H) 4.60 (寬廣 d, 1H) 4.65-4.98 (寬廣 m, 3H) 6.95 (m, 2H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.82 (br s, 1H) 7.93 (d, J = 8.85 Hz, 1H). LCMS： m/e 795 (M+H).

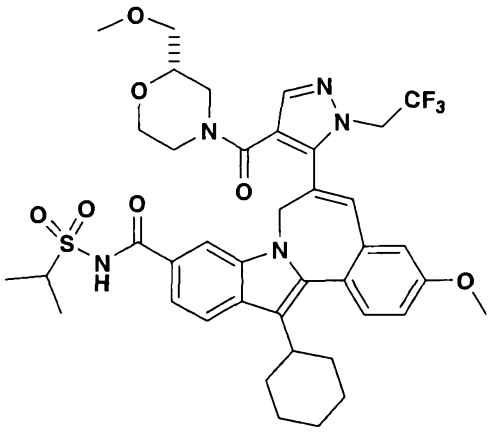


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-：1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.12-1.53 (m, 13H) 1.70-2.40 (m, 9H) 2.87 (m, 1H) 3.03-3.62 (m, 6H) 3.92 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.73 (寬廣 d, 1H) 4.76 (br m, 2H) 4.86 (寬廣 d, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.93 (d, J = 8.85 Hz, 1H). LCMS： m/e 794 (M+H).

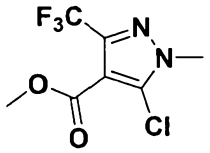


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.25 (m, 1H) 0.52 (m, 1H) 1.06 (s, 3H)

1.15-1.82 (m, 18H) 1.91-2.18 (m, 4H) 2.88 (m, 1H) 3.32 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.07 (m, 1H) 4.56 (br d, 1H) 4.82 (m, 2H) 4.97 (br d, 1H) 6.82 (br s, 2H) 7.16 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.70 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.84-7.92 (m, 3H). LCMS： m/e 808 (M+H).



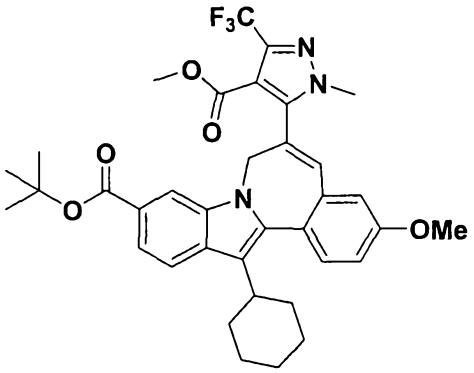
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-：1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (m, 1H) 1.32-1.70 (m, 9H) 1.73-2.20 (m, 6H) 2.72-3.40 (m, 13H) 3.92 (m, 3H) 4.10 (m, 1H) 4.60 (m, 1H) 4.82 (m, br, 3H) 6.85-6.96 (m, 2H) 7.17 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.72 (m, 3H) 7.80-7.96 (m, 2H). LCMS： m/e 798 (M+H).



5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯.

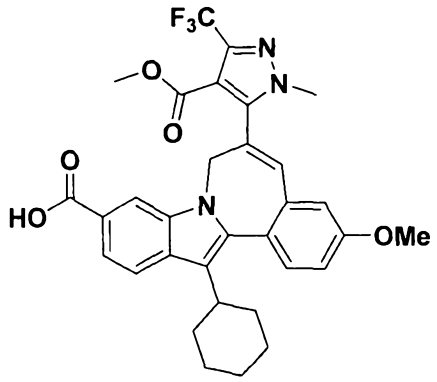
於5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(1.00克，4.38毫莫耳)在苯(5.83毫升)與甲醇(2.92毫升)中之溶液內，在室溫下，添加2M三甲基矽烷基重氮甲烷(8.75毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時。將溶劑在迴轉式蒸發器上，

於減壓下移除，產生標題化合物(1.06克，4.38毫莫耳，100%產率)，為白色固體。MS m/z 243 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.82 (s, 3H) 3.89 (s, 3H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-, 1,1-二甲基乙酯. 於微波管件中，添加7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-, 1,1-二甲基乙酯(1.00克，1.37毫莫耳)、5-氯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(497毫克，2.05毫莫耳)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(78毫克，0.136毫莫耳)。然後，將其密封，脫氣，並以氮沖洗。添加1,4-二氧陸圜(6.83毫升)。將反應混合物於微波條件下，在160℃下加熱3小時。接著，將其過濾，且使濾液濃縮。使殘留物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (8毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為25%溶劑A/75%溶劑B

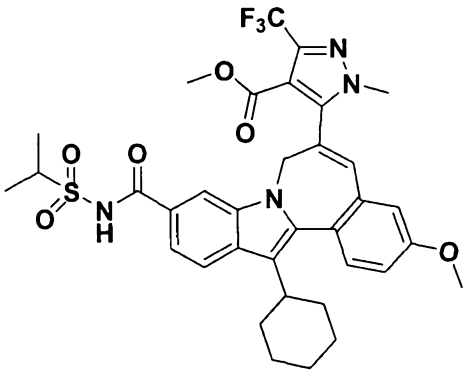
至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為10分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。收集含產物之溶離份，及濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(547毫克，0.842毫莫耳，61%產率)。MS m/z 650 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.06-2.29 (m, 19H) 2.85 (m, 1H) 3.30 (s, br, 3H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.76 (m, br, 1H) 4.97 (m, br, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.11 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.82 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H) 7.98 (s, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-.

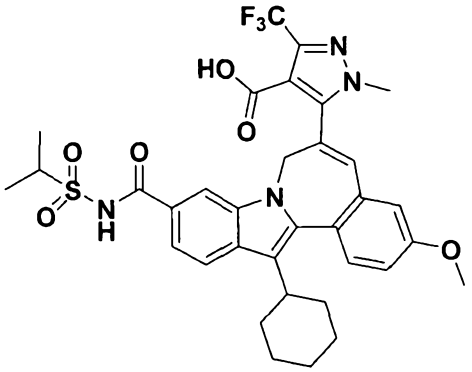
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-, 1,1-二甲基乙酯(547毫克，0.842毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(5毫升)中之溶液內，添加TFA(5毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。於迴轉式蒸發器上移除揮發性物質，而得標題化合物，為褐色濃稠油，為粗產物(500毫克，0.842毫莫耳，100%產率)。MS m/z 594 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm

1.06-2.28 (m, 10H) 2.86 (m, 1H) 3.30 (s, br, 3H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.75 (m, br, 1H) 4.96 (m, br, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.81 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H) 7.97 (s, 1H).



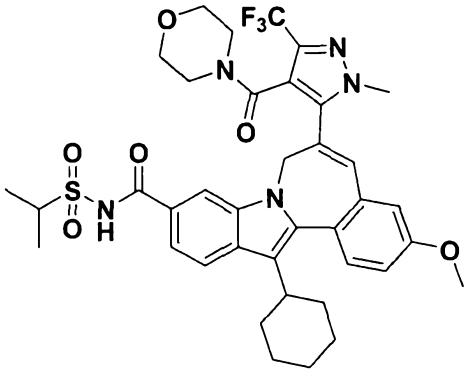
1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-, 甲酯. 於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-(480毫克, 0.809毫莫耳)在四氫呋喃(2.70毫升)中之溶液內, 添加羰基二咪唑(393毫克, 2.43毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時, 然後使其冷卻。在室溫下添加丙烷-2-磺醯胺(398毫克, 3.23毫莫耳)與DBU (0.366毫升, 2.43毫莫耳), 接著, 將反應混合物在60℃下加熱4小時。然後, 以1N HCl (50毫升)溶液稀釋所形成之混合物, 並以醋酸乙酯(2 x 40毫升)萃取。合併有機層, 及在迴轉式蒸發器上濃縮, 獲得產物, 為橘色油。接著, 使此物質藉預備HPLC管柱純化, 使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份, 及在減壓下濃縮。獲得標題化合物, 為黃色固體(492毫克, 0.704毫莫耳, 87%產率)。MS m/z

699 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.86 (m, 1H) 3.34 (s, br, 3H) 3.67 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.19 (m, 1H) 4.70 (m, br, 1H) 4.97 (m, br, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.51 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.68 (s, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-. 使1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-, 甲酯(0.300克, 0.429毫莫耳)溶於THF (1.07毫升)中, 並添加甲醇(1.07毫升), 接著為1N氫氧化鈉水溶液(0.900毫升)。然後, 將反應物置於氮大氣下, 且在室溫下攪拌18小時。接著, 將混合物以醋酸乙酯(50.0毫升)稀釋, 及以1.0N鹽酸水溶液(2 x 50毫升)洗滌。使用迴轉式蒸發器, 在真空中濃縮有機層, 產生標題化合物, 為黃色固體(282毫克, 0.412毫莫耳, 96%)。MS m/z 685 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.86 (m, 1H) 3.34 (s, br, 3H) 3.91 (s,

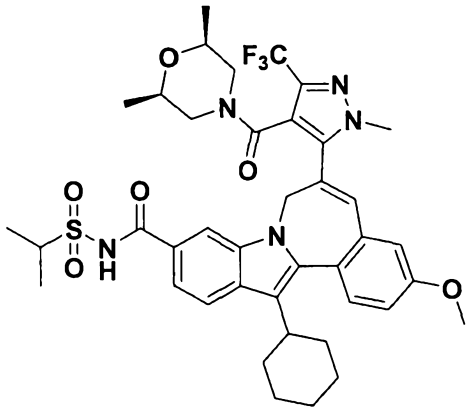
3H) 4.01-4.19 (m, 1H) 4.70 (m, br, 1H) 4.99 (m, br, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.51 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 9.00 (s, 1H).



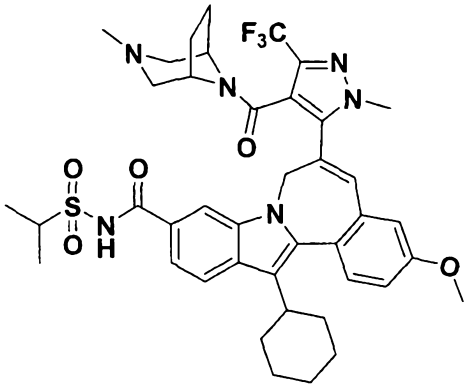
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-. 於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-(75毫克，0.11毫莫耳)在DMSO (1.1毫升)中之溶液內，添加TBTU (70毫克，0.22毫莫耳)與DIPEA (0.057毫升，0.4444毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(38毫克，0.44毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在減壓下濃縮，產生標題化合物，為黃色固體(67毫克，0.089毫莫耳，81%產率)。MS m/z 754 ($M-H^+$). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18-1.52 (m, 10H) 1.75-2.25 (m, 6H) 2.63-3.26 (m, 9H) 3.50 (s, br, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, br, 1H) 4.98 (m, br, 1H) 6,88 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.15

(dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.80 (s, br, 1H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.30 (s, br, 1H).

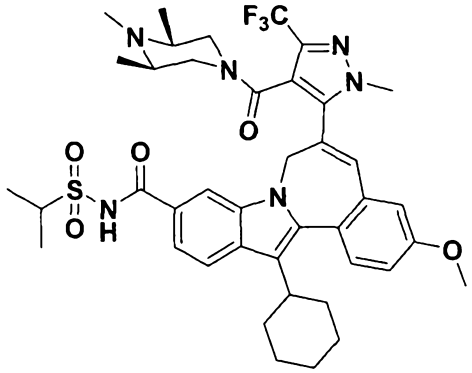
下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-所述之類似方法合成：



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-. MS m/z 782 ($M-H^+$). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.71 (s, br, 3H), 0.75 (s, br, 3H) 1.18-1.52 (m, 10H) 1.75-2.21 (m, 9H) 2.35 (m, 1H) 2.83-3.21 (m, 3H) 3.50 (s, br, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, br, 1H) 5.02 (d, br, 1H) 6.81 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.80 (s, br, 1H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.50 (s, br, 1H).

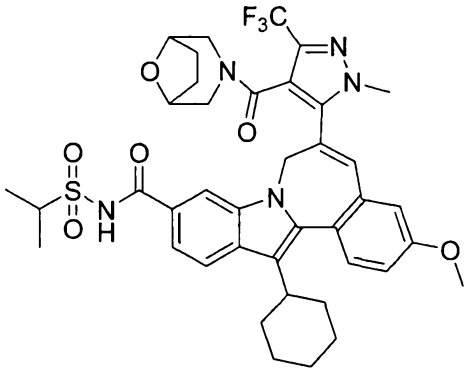


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 793 ($M-H^+$). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16-2.20 (m, 20H) 2.40-2.99 (m, 7H) 3.22-3.71 (m, 3H) 3.90-4.11 (m, 7H) 4.63 (m, br, 1H) 4.98 (m, br, 1H) 6.98 (m, 1H) 7.03 (m, 1H) 7.23 (m, 1H) 7.52-7.73 (m, 3H) 7.82 (s, br, 1H) 10.10 (s, br, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-. MS m/z 795 ($M-H^+$). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.10-1.51 (m, 16H) 1.71-2.50 (m, 11H) 2.59-2.94 (m, 5H) 3.50 (s, br, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.63 (m, br, 2H) 4.95 (m, br, 1H) 6.93 (m, 2H) 7.13 (m, 1H) 7.49-7.65 (m, 2H) 7.82 (s, br, 1H) 7.93 (m, 1H) 10.10 (s, br, 1H).

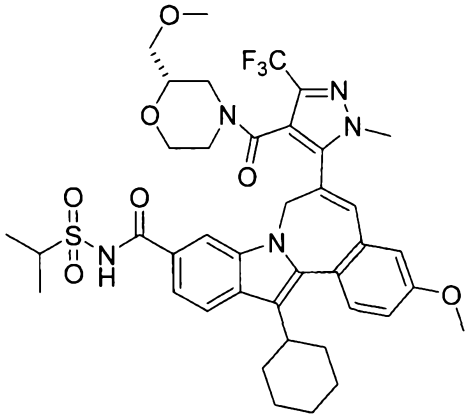
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基羰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-



MS m/z 780 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.70 (m, 1H) 1.21-1.52 (m, 13H) 1.75-2.20 (m, 8H) 2.30 (m, 1H) 2.79-2.98 (m, 3H) 3.11 (m, 1H) 3.87 (m, 1H) 3.98 (s, br, 3H) 4.05 (s, 3H) 4.61 (d, br, 1H) 4.89 (m, br, 1H) 6.85-6.98 (m, 2H) 7.17 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.55-7.70 (m, 2H) 7.84-8.03 (m, 1H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.45 (s, br, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

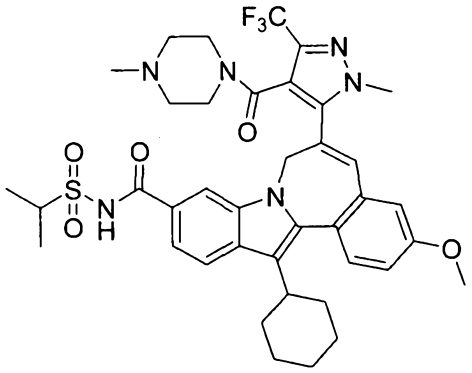


MS m/z 798 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11-1.61 (m, 10H) 1.75-2.52 (m,

10H) 2.81-3.60 (m, 9H) 3.95 (s, br, 3H) 4.03 (s, 3H) 3.95-4.03 (m, 1H) 4.65 (d, br, 1H) 5.01 (m, br, 1H) 6.85 (br s, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.50-7.71 (m, 2H) 7.79-7.93 (m, 2H) 10.40 (s, br, 1H).

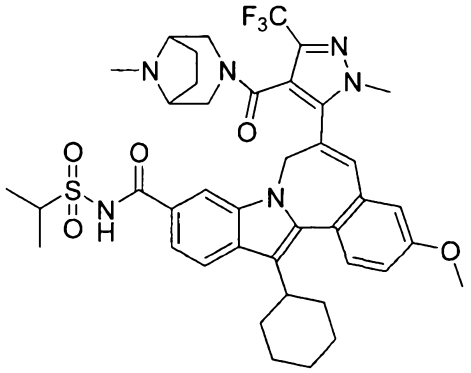
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咁基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-



MS m/z 767 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13-1.58 (m, 10H) 1.75-2.12 (m, 6H) 2.20-2.97 (m, 5H) 3.19-3.79 (m, 7H) 3.95 (s, 3H) 3.99 (br s, 3H) 3.95-4.03 (m, 1H) 4.50 (m, br, 1H) 4.92 (m, br, 1H) 6.87-7.01 (m, 2H) 7.11 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.50 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.59-7.80 (m, 2H) 7.91 (br s, 1H) 10.50 (s, br, 1H).

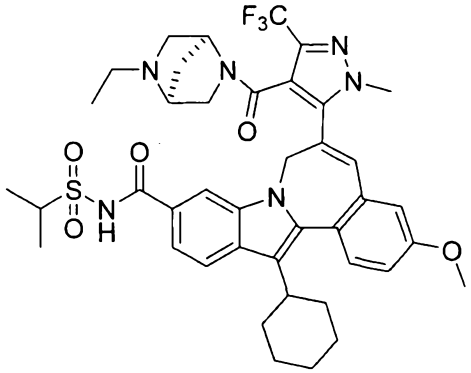
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-



MS m/z 793 ($M-H^+$)

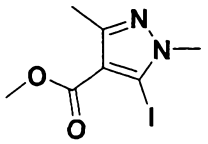
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.37 (br m, 1H) 0.83 (br m, 1H) 1.14-1.70 (m, 11H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.35-2.70 (m, 4H) 2.86 (m, 2H) 3.20-3.79 (m, 4H) 3.90-4.11 (m, 7H) 4.63 (d, br, 1H) 4.94 (m, br, 1H) 6.95-7.10 (m, 2H) 7.15 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.53-7.70 (m, 3H) 7.81 (s, br, 1H) 10.10 (s, br, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-



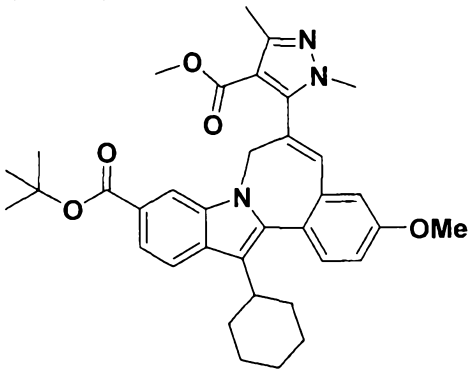
MS m/z 793 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 (br m, 1H) 1.14-1.70 (m, 13H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.52-3.70 (m, 9H) 3.89-4.11 (m, 7H) 4.69 (d, br, 1H) 5.00 (m, br, 1H) 6.95-7.15 (m, 3H) 7.50-7.81 (m, 4H) 10.20 (s, br, 1H).



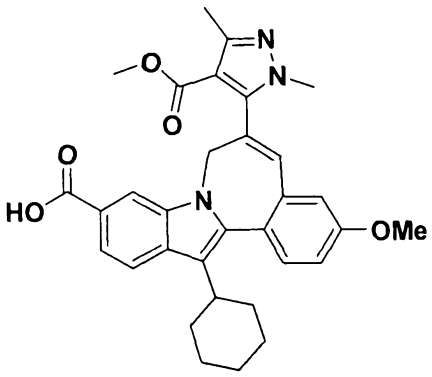
5-碘基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯.

於1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(154毫克，1毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在-78℃下，逐滴添加BuLi(0.550毫升，1.100毫莫耳)在戊烷中之2M溶液。然後，使反應混合物溫熱至-45℃，並攪拌1小時。接著，使其冷卻至-78℃，並添加碘(279毫克，1.100毫莫耳)在THF(2毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。然後，以飽和NH_4Cl溶液使其淬滅，並以醋酸乙酯(2 x 25毫升)萃取。合併有機層，以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，接著在真空中濃縮。獲得粗產物，為褐色濃稠油。然後，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空中濃縮。接著將濃縮液以醋酸乙酯萃取，且合併萃液，及以$MgSO_4$脫水乾燥。然後過濾此懸浮液，並使濾液在減壓下蒸發，而得標題化合物，為白色固體(137毫克，0.460毫莫耳，46.0%產率)。MS m/z 281 (MH^+), 滯留時間：1.107分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 3.91 (s, 3H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-，1,1-二甲基乙酯.

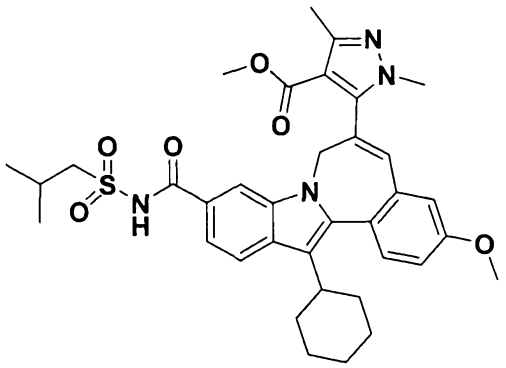
將7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯(50毫克，0.068毫莫耳)、5-碘基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(38.2毫克，0.136毫莫耳)及雙(三苯膦)-氯化鈀(II)(4.79毫克，6.82微莫耳)添加至標準微波管件中。然後，將容器密封，脫氣，並以氮沖洗。添加1,4-二氧陸圜(2.0毫升)，且將所形成之混合物在120℃下，於微波條件下加熱2小時。接著，將其過濾，並濃縮濾液。使殘留物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為橘色固體(9.1毫克，0.015毫莫耳，21.26%產率)。MS m/z 596 (MH^+)，滯留時間：2.893分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.06-2.28 (m, 19H) 2.47 (s, 3H) 2.77-2.93 (m, 1H) 3.19 (s, 3H) 3.53-3.83 (s, br, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.58-4.73 (m, br, 1H) 4.86-5.03 (m, br, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.06 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.65 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H) 7.80-7.85 (m, 2H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-.

於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-，1,1-二甲基乙酯(601毫克，1.009毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(10毫升)中之溶液內，添加TFA (5毫升，64.9毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。然後，使溶劑與TFA蒸發，獲得褐色濃稠油(650毫克，1.144毫莫耳，113%產率)。使10毫克此粗產物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在減壓下濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(3.5毫克，35%回收率)。MS m/z 540 (MH^+)，滯留時間：1.925分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15-1.59 (m, 4H) 1.68-2.24 (m, 6H) 2.41 (s, 3H) 2.84-2.97 (m, 1H) 3.11-3.50 (m, br, 6H) 3.90 (s, 3H) 4.55-4.69 (m, br, 1H) 4.94-5.06 (m, br, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.07 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.14 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.67 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.87 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H).

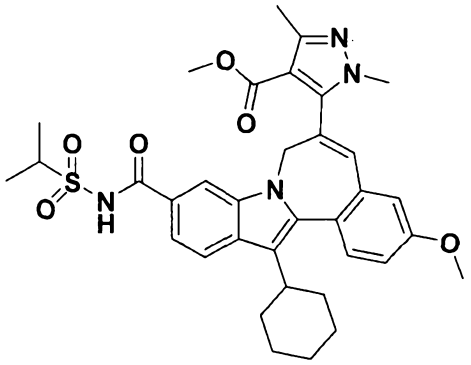
註：將殘留粗產物使用於後續步驟，無需進一步純化。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺

醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-, 甲酯.

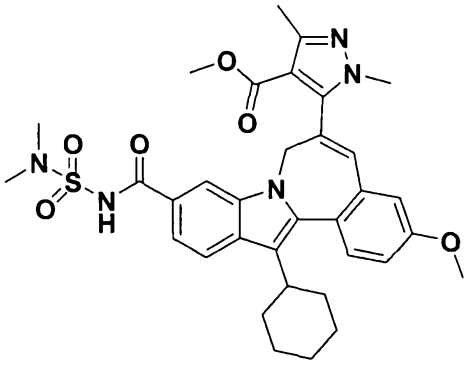
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]- (225毫克，0.417毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加CDI (101毫克，0.625毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時，然後，使其冷卻至室溫。接著添加2-甲基丙烷-1-磺醯胺(172毫克，1.251毫莫耳)與DBU (0.126毫升，0.834毫莫耳)，並將所形成之混合物在60℃下加熱4小時。然後，以1N HCl溶液使反應淬滅，且以醋酸乙酯(2 x 40毫升)萃取產物。合併有機層，以1N HCl溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，接著過濾。蒸發濾液，獲得產物，為橘色油。然後，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空中濃縮，以提供標題化合物，為黃色固體(46.6毫克，0.067毫莫耳，16.12%產率)。MS m/z 659 (MH^+), 滯留時間：2.197分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.14 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.19-1.60 (m, 4H) 1.70-2.15 (m, 6H) 2.34-2.43 (m, 1H) 2.49 (s, 3H) 2.80-2.92 (m, 1H) 3.12-3.75 (m, 8H) 3.91 (s, 3H) 4.63-4.74 (m, br, 1H) 4.85-4.99 (m, br, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.39 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.75 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.52 (s, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-, 甲酯.

於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]- (225毫克，0.417毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加CDI (101毫克，0.625毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時，然後，使其冷卻至室溫。接著添加丙烷-2-磺醯胺(154毫克，1.251毫莫耳)與DBU (0.126毫升，0.834毫莫耳)，並將所形成之混合物在60℃下加熱4小時。接著，以1N HCl溶液使反應淬滅，且以醋酸乙酯(2 x 40毫升)萃取產物。合併有機層，以1N HCl溶液、鹽水洗滌，然後脫水乾燥($MgSO_4$)，及過濾。蒸發溶劑，獲得產物，為橘色濃稠油。接著，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空中濃縮，提供標題化合物，為黃色固體(42.5毫克，0.066毫莫耳，15.81%產率)。MS m/z 645 (MH^+), 滯留時間：2.105分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16-1.61 (m, 10H) 1.69-2.21 (m, 6H) 2.48 (s, 3H) 2.81-2.92 (m, 1H) 3.24 (s, 3H) 3.66 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 1H) 4.63-4.75

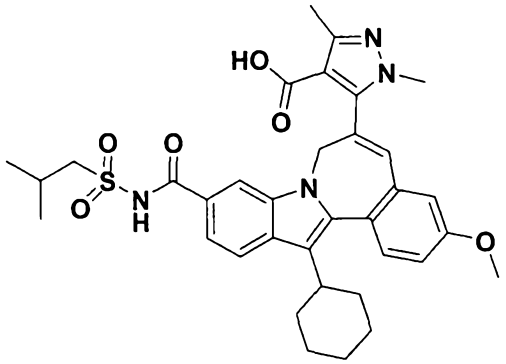
(m, br, 1H) 4.84-4.98 (m, br, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.39 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.74 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.28 (s, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯.

於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-(120毫克，0.222毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液內，添加CDI (54.1毫克，0.334毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時，然後，使其冷卻至室溫。接著添加N,N-二甲基磺醯胺(83毫克，0.667毫莫耳)與DBU (0.067毫升，0.445毫莫耳)，並將所形成之混合物在60℃下加熱過夜。然後，以1N HCl溶液使反應淬滅，且以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取產物。合併有機層，以1N HCl溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，接著過濾。蒸發溶劑，獲得粗產物，為橘色濃稠油。然後，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮，以提供標題化合物，為橘色固體(31.4

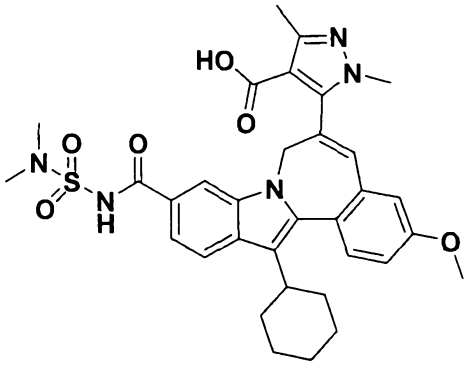
毫克，0.049毫莫耳，21.87%產率)。MS m/z 646 (MH^+)，滯留時間：2.245分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18-1.60 (m, 4H) 1.70-2.14 (m, 6H) 2.49 (s, 3H) 2.80-2.91 (m, 1H) 3.05 (s, 6H) 3.24 (s, 3H) 3.68 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.64-4.74 (m, br, 1H) 4.86-5.00 (m, br, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.85, 2.75 Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.75 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.44 (s, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-.

於1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-, 甲酯(44.2毫克，0.067毫莫耳)在四氫呋喃(2.0毫升)與MeOH (2.000毫升)中之溶液內，添加1N NaOH (0.537毫升，0.537毫莫耳)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4天。LC/MS顯示僅使~25%起始酯水解。添加0.5毫升更多1N NaOH溶液。然後，將反應混合物於室溫下再攪拌三天。使反應混合物濃縮，並使用1N HCl溶液使殘留物酸化。接著，將所形成之混合物以醋酸乙酯(2 x 20毫升)萃取，且合

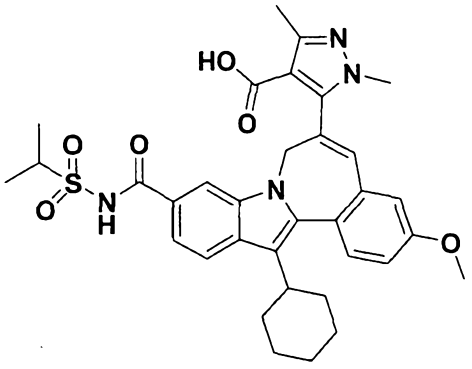
併有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，然後過濾。蒸發濾液，獲得粗產物，為黏稠橘色油。接著，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，在減壓下濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(12.2毫克，0.019毫莫耳，28.2%產率)。MS m/z 645 (MH^+), 滯留時間：1.847分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.08-1.53 (m, 4H) 1.64-2.09 (m, 6H) 2.08-2.20 (m, 1H) 2.36 (s, 3H) 2.71-2.85 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.45 (d, J = 6.71 Hz, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.42-4.62 (m, br, 1H) 4.96-5.18 (m, br, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 8.85, 2.75 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.60 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 11.76 (s, 1H) 12.37 (s, br, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-.

於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯(29.4毫克，0.046毫莫耳)在THF (1.5毫升)與MeOH (1.500毫升)中之溶液內，添加1N NaOH (0.364毫

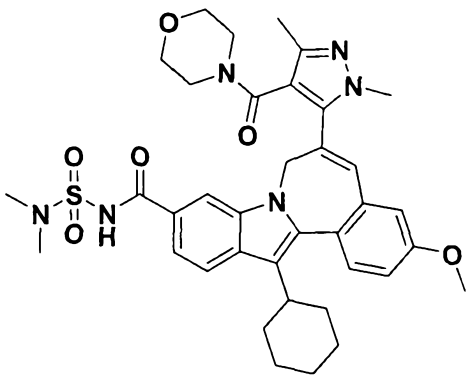
升，0.364毫莫耳)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4天。LC/MS顯示僅使~40%酯水解。添加0.5毫升更多1N NaOH溶液。然後，將反應混合物於室溫下再攪拌三天。使反應混合物濃縮，並使用1N HCl溶液使殘留物酸化。接著，將產物以醋酸乙酯(2 x 20毫升)萃取。合併有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，然後過濾。蒸發濾液，獲得粗產物，為橘色油。接著，使此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(9.5毫克，0.015毫莫耳，33.0%產率)。MS m/z 632 (MH^+), 滯留時間：1.853分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06-1.53 (m, 4H) 1.58-2.07 (m, 6H) 2.35 (s, 3H) 2.74-2.83 (m, 1H) 2.87 (s, 6H) 3.02-3.16 (s, br, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.41-4.61 (m, br, 1H) 4.96-5.20 (m, br, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.60 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 11.51 (s, 1H) 12.35 (s, br, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-.

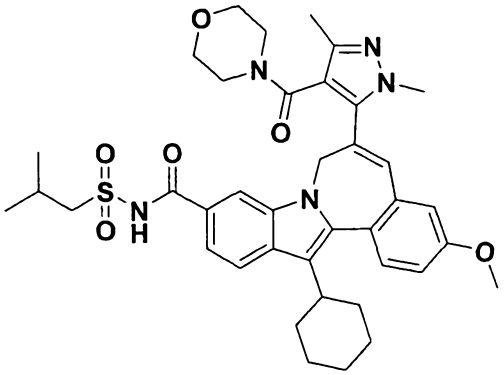
在圓底燒瓶中，於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯(80毫克，0.124毫莫耳)與三甲基矽烷醇化鉀(TMSOK) (31.8毫克，0.248毫莫耳)之混合物中，添加四氫呋喃(8毫升)。然後，將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。LC/MS顯示僅40% SM反應。添加更多當量之TMSOK，且持續攪拌48小時。接著濃縮反應混合物，並添加1N HCl溶液。分離黃色固體(85毫克)，然後，使10毫克此物質藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下蒸發，而得標題化合物，為黃色固體(7.6毫克，76%回收率)。MS m/z 631 (MH^+)，滯留時間：1.648分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 丙酮) δ ppm 1.11-1.61 (m, 10H) 1.63-2.21 (m, 6H) 2.38 (s, 3H) 2.85-3.00 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 3.83-3.97 (m, 4H) 4.54-4.72 (m, br, 1H) 5.09-5.29 (m, br, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.11 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.17 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.68 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.96 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 9.96 (s, 1H).

註：可使用上述粗產物，無需進一步純化，以供本發明羧醯胺實例之製備。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-.

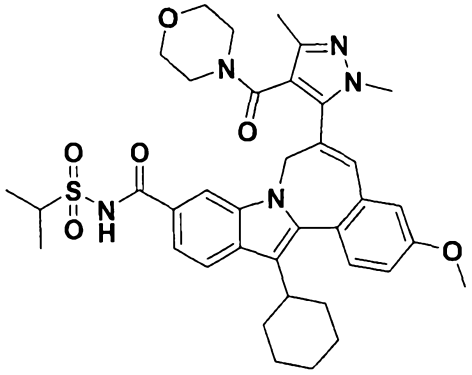
於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-(9.5毫克，0.015毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (9.66毫克，0.030毫莫耳)與DIPEA (0.013毫升，0.075毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(1.965毫克，0.023毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌48小時。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為黃色固體(8.0毫克，0.011毫莫耳，74.4%產率)。MS m/z 699 ($M-H^-$)，滯留時間：1.990分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18-1.64 (m, 4H) 1.73-2.26 (m, 9H) 2.59-3.09 (m, 15H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.67 (d, J = 14.96 Hz, 1H) 5.02-5.15 (m, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.15 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.56-7.64 (m, 2H) 7.92 (s, 1H) 7.98 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-.

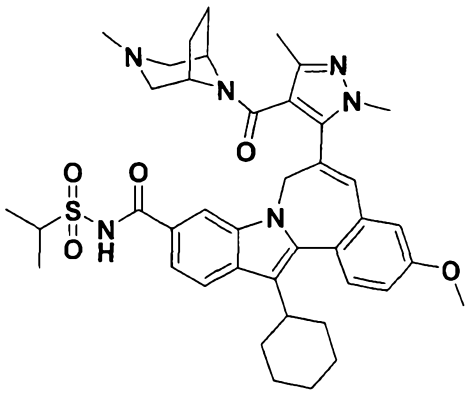
於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-(10毫克，0.016毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (9.96毫克，0.031毫莫耳)與DIPEA (0.014毫升，0.078毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(1.351毫克，0.016毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。收集均質溶離份，及在真空下濃縮，以提供標題化合物，為黃色固體(10.7毫克，0.015毫莫耳，95%產率)。MS m/z 712 ($M-H^-$), 滯留時間：1.895分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J = 6.71 Hz, 6H) 1.20-1.64 (m, 4H) 1.73-2.27 (m, 9H) 2.29-2.43 (m, 1H) 2.56-3.14 (m, 9H) 3.49-3.55 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.67 (d, J = 14.96 Hz, 1H) 4.98-5.16 (m, br, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.15 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.20 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.55-7.66 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.98 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-.

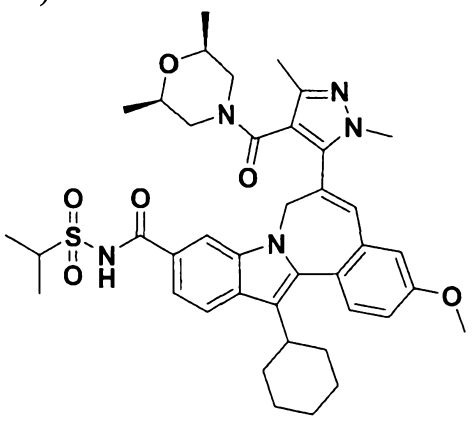
於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-(20毫克，0.032毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (20.36毫克，0.063毫莫耳)與DIPEA (0.028毫升，0.159毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(4.14毫克，0.048毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜。接著，使反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮。獲得標題化合物，為黃色固體(16.8毫克，0.024毫莫耳，74.2%產率)。MS m/z 698 ($M-H^-$)，滯留時間：1.798分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18-1.62 (m, 10H) 1.72-2.25 (m, 9H) 2.53-3.23 (m, 9H) 3.84 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96-4.03 (m, 1H) 4.64 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, br, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.14 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.19 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.98 (d, J = 8.55 Hz, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1,3-二甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰

基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基.

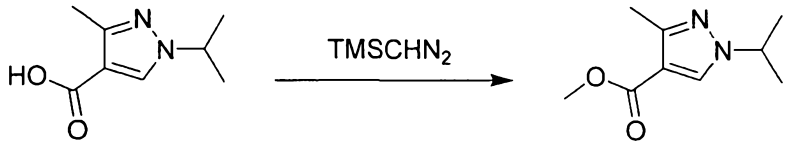
於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-(20毫克，0.032毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (20.36毫克，0.063毫莫耳)與DIPEA (0.028毫升，0.159毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷.2 HCl (9.47毫克，0.048毫莫耳)。接著，將溶液於室溫下攪拌過夜。然後，使粗製反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(19.7毫克，0.023毫莫耳，71.4%產率)，為TFA鹽。MS m/z 737 ($M-H^-$), 滯留時間：2.040分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16-1.67 (m, 14H) 1.74-2.25 (m, 6H) 2.38 (s, 3H) 2.51-2.66 (m, 1H) 2.72 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 1H) 3.16-3.39 (m, 5H) 3.84 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.98-4.05 (m, 1H) 4.59-4.71 (m, br, 1H) 4.94-5.05 (m, br, 1H) 7.14-7.28 (m, 3H) 7.62-7.66 (m, 2H) 7.91 (s, 1H) 8.00 (d, J = 8.54 Hz, 1H).



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1,3-二甲基-4-[[順式-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡唑

-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-. 於1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-(13毫克，0.021毫莫耳)在DMSO (1毫升)中之溶液內，添加TBTU (13.24毫克，0.041毫莫耳)與DIPEA (0.018毫升，0.103毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加順式-2,6-二甲基嗎福啉(3.56毫克，0.048毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。使粗製反應混合物藉預備HPLC純化，使用CH_3CN-H_2O-TFA作為溶劑系統。合併均質溶離份，及在真空下濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(10.1毫克，0.014毫莫耳，67.3%產率)。MS m/z 326 ($M-H^-$)，滯留時間：1.958分鐘(鹼性). 1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.57-2.33 (m, 25H) 2.81-3.60 (m, 5H) 3.77-3.99 (m, 8H) 4.03-4.12 (m, 1H) 4.57 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 4.76-4.94 (m, 1H) 6.75-6.88 (m, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.50-7.67 (m, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1H).

1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯



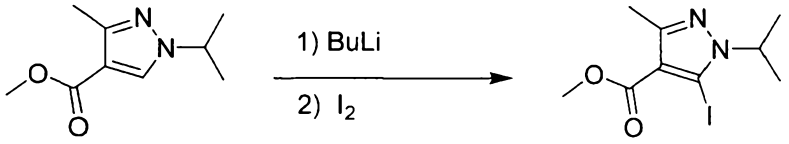
於1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2.00克，11.9毫莫耳)在苯(15.9毫升)與甲醇(7.93毫升)中之溶液內，在室溫下，添加2M三甲基矽烷基重氮甲烷(23.8毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時。在迴轉式蒸發器上，於減壓下移除溶劑，產生標題化合物(2.17克，11.89毫莫耳，100%產

率)，為白色固體。

MS m/z 183 (MH^+)

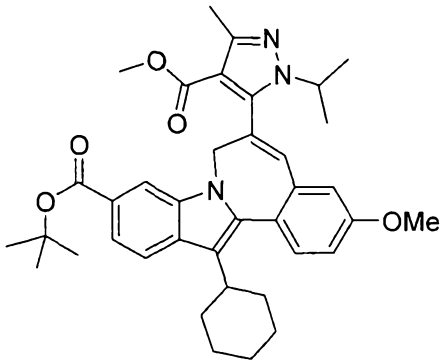
1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.49 (d, 6H) 2.48 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.42 (m, 1H) 7.86 (s, 1H).

5-碘基-1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯



於1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(2.00克，11.0毫莫耳)在無水四氫呋喃(22.0毫升)中之溶液內，在-78℃下，逐滴添加丁基鋰(6.04毫升，12.1毫莫耳)在戊烷中之2M溶液。然後，使反應混合物溫熱至-45℃，並攪拌1小時。接著，使其冷卻至-78℃，且添加碘(3.06克，12.1毫莫耳)在THF(11.0毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌1小時。然後以飽和NH_4Cl溶液使其淬滅，且以醋酸乙酯(2 x 25毫升)萃取。合併有機層，以鹽水洗滌，及脫水乾燥($MgSO_4$)。溶劑蒸發，獲得黃褐色固體，為標題化合物(3.38克，11.0毫莫耳，100%粗產率)。MS m/z 309 (MH^+)；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.41 (d, 6H) 2.47 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.77 (m, 1H).

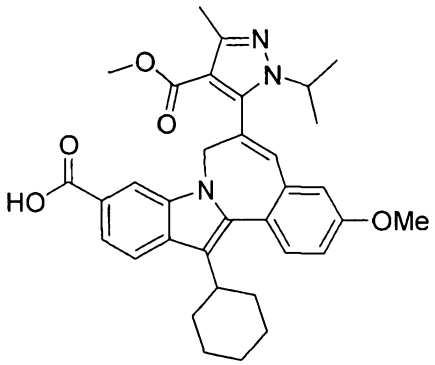
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-，1,1-二甲基乙基酯



於微波管件中，添加7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯(611毫克，0.834毫莫耳)、5-碘基-1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(360毫克，1.17毫莫耳)及雙(三苯膦)氯化鈀II (58.5毫克，0.083毫莫耳)。然後，將其密封，脫氣，並以氮沖洗。添加1,4-二氧陸圜(4.17毫升)。將反應混合物在160℃下，於微波條件下加熱1小時。接著，將其過濾，且濃縮濾液。使殘留物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (8毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為25%溶劑A/75%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為10分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。收集含產物之溶離份，及濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(156毫克，0.250毫莫耳，30%產率)。

MS m/z 624 (MH^+)；1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.59 (m, 16H) 1.72-2.20 (m, 6H) 2.49 (s, 3H) 2.86 (m, 1H) 3.68 (m, 1H) 3.85 (br s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.69 (寬廣 d, 1H) 4.97 (寬廣 d, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.06 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.73 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1(1-甲基乙基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-基]-



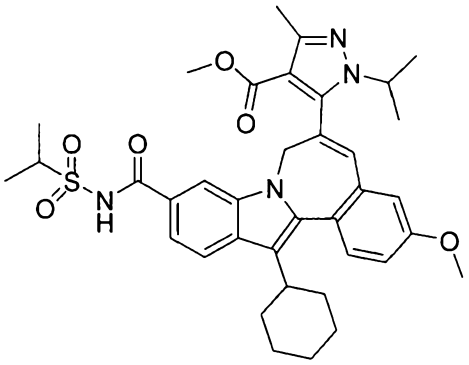
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1-(1-甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-, 1,1-二甲基乙酯(156毫克，0.250毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(4毫升)中之溶液內，添加TFA(4毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。於迴轉式蒸發器上，移除揮發性物質，而得標題化合物，為褐色濃稠油，為粗產物(142毫克，0.8250毫莫耳，100%產率)。

MS m/z 568 (MH^+)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.59 (m, 7H) 1.72-2.20 (m, 6H) 2.52 (s, 3H) 2.87 (m, 1H) 3.63 (m, 1H) 3.85 (br s,

3H) 3.91 (s, 3H) 4.71 (寬廣 d, 1H) 4.96 (寬廣 d, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.87 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.97 (s, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1(1-甲基乙基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-基]-

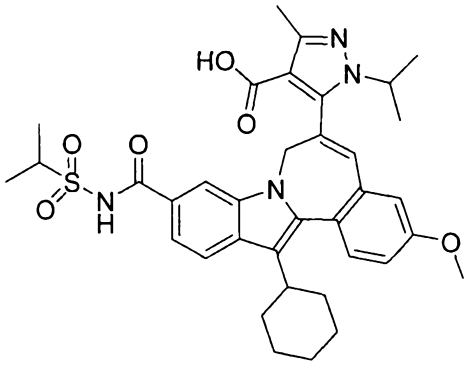


於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1(1-甲基乙基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-基]-(110毫克，0.194毫莫耳)在四氫呋喃(0.646毫升)中之溶液內，添加羰基二咪唑(94.0毫克，0.581毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱一小時。在室溫下添加丙烷-2-磺醯胺(95毫克，0.775毫莫耳)與DBU (0.088毫升，0.581毫莫耳)。然後，將反應混合物在60℃下加熱4小時。以1N HCl (50毫升)溶液稀釋反應混合物，並以醋酸乙酯(2 x 40毫升)萃取。合併有機層，及在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得橘色油，為粗產物。接著，使其藉預備HPLC管柱純化，使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集溶離份，及在速度真空下濃縮16小時。獲得黃色固體，為標題化合物(114毫克，0.169毫莫耳，87%產率)。

MS m/z 673 (MH^+).

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18-1.52 (m, 13H) 1.70-2.20 (m, 6H) 2.51 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 3.59 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.73 (寬廣 d, 1H) 4.97 (寬廣 d, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.40-7.62 (m, 2H) 7.78-7.84 (m, 2H), 9.00 (br s, 1H).

1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-3-甲基-

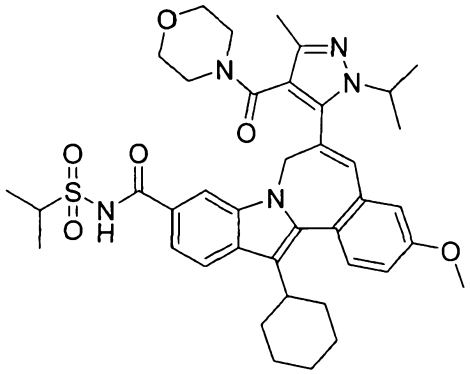


使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1(1-甲基乙基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-基]- (110毫克, 0.163毫莫耳)之混合物溶於THF (0.272毫升)中, 並將甲醇(0.272毫升)添加至反應物中, 接著為1N氫氧化鈉水溶液(0.600毫升)。將反應物在氮大氣下加蓋, 並於室溫下攪拌18小時。將反應物以醋酸乙酯(25.0毫升)稀釋, 且以1.0N鹽酸水溶液(2 x 20毫升)洗滌。使用迴轉式蒸發器, 在真空中濃縮有機層, 產生標題化合物, 為黃色固體(107毫克, 0.163毫莫耳, 100%)。

MS m/z 659 (MH^+)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.39 (br s, 3H) 1.18-1.52 (m, 13H) 1.70-2.20 (m, 6H) 2.48 (s, 3H) 2.83 (m, 1H) 3.51 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.72 (寬廣 d, 1H) 4.98 (寬廣 d, 1H) 6.65 (s, 1H) 6.95 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.41-7.60 (m, 2H) 7.79-7.83 (m, 2H), 8.96 (br s, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-



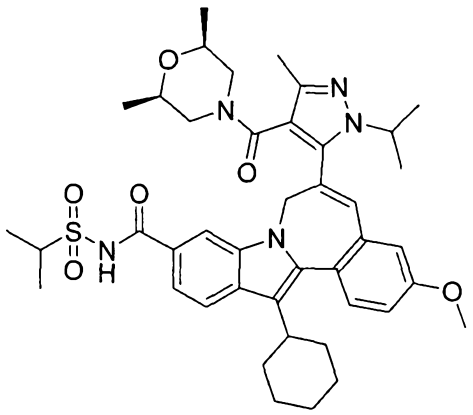
於1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-3-甲基- (25毫克, 0.038毫莫耳)在DMSO (0.38毫升)中之溶液內, 添加TBTU (24毫克, 0.076毫莫耳)與DIPEA (0.020毫克, 0.44毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。然後添加嗎福啉(38毫克, 0.15毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌過夜。使反應混合物藉預備HPLC管柱純化, 使用CH_3CN/H_2O/TFA作為溶劑系統。收集溶離份, 及在速度真空下濃縮過夜, 產生標題化合物, 為黃色固體(24毫克, 0.031毫莫耳, 81%產率)。

MS m/z 728 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18-1.70 (m, 16H) 1.75-2.16 (m, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.60-3.31 (m, 9H) 3.94 (m, 3H) 4.04 (m, 1H) 4.56 (寬廣 m, 2H) 4.93 (寬廣 d, 1H) 6.79 (br s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.66 (br s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H).

下列化合物係藉由如上文關於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-所述之類似方法合成：

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-3-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

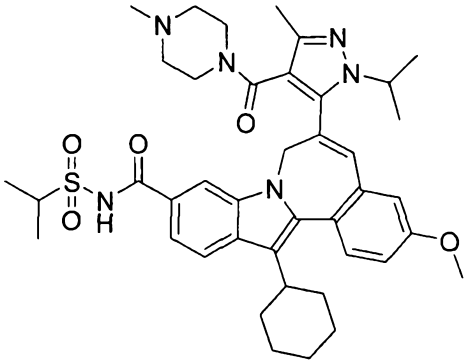


MS m/z 756 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.70-0.91 (br m, 6H) 1.02-1.81 (m, 16H) 1.86-2.16 (m, 6H) 2.28 (s, 3H) 2.85-3.29 (m, 5H) 3.96 (s, 3H) 4.12 (br m, 3H) 4.55 (寬廣 m, 2H) 4.92 (寬廣 d, 1H) 6.73 (br s, 1H) 6.94 (br s, 1H) 7.16 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.51-7.72 (m, 2H) 7.76-7.98 (m, 2H), 10.50 (br s, 1H).

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

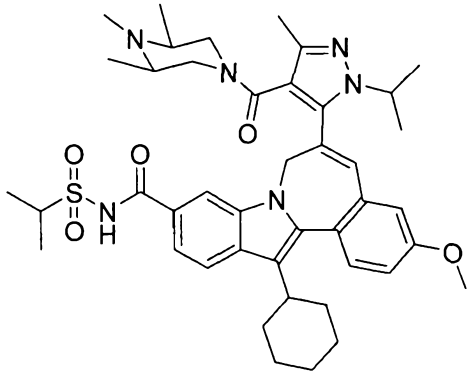
-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-



MS m/z 741 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15-1.81 (m, 18H) 1.86-2.12 (m, 4H) 2.21-2.45 (m, 5H) 2.61-3.05 (m, 6H) 3.10-3.75 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.04 (m, 1H) 4.61 (寬廣 m, 2H) 4.90 (寬廣 d, 1H) 6.86 (br s, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.14 (br m, 1H) 7.59-7.83 (m, 3H) 7.93 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H).

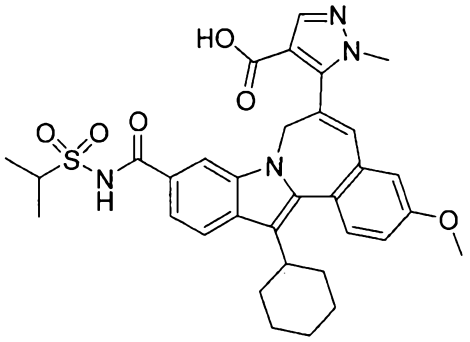
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-



MS m/z 769 ($M-H^+$)

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.21 (br s, 1H) 1.02 (br s, 3H) 1.15-1.60 (m, 17H) 1.69-2.12 (m, 8H) 2.28 (m, 4H) 2.69-3.60 (m, 6H) 3.96

(s, 3H) 4.08 (br m, 3H) 4.60 (寬廣 m, 2H) 4.88 (寬廣 m, 1H) 6.82 (br s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.15 (br m, 1H) 7.55-7.74 (m, 2H) 7.78-7.99 (m, 2H), 10.12 (br s, 1H).



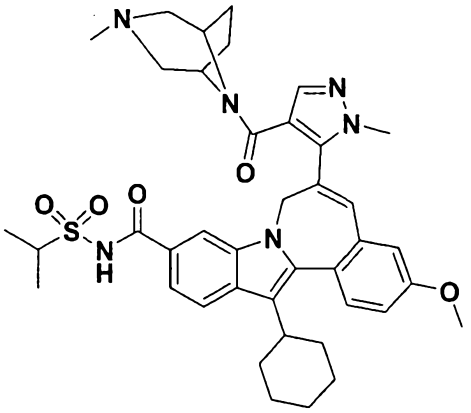
1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-

使 1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-, 乙酯 (1.044 克, 1.619 毫莫耳) 溶於 THF (20 毫升)、MeOH (20 毫升) 及氫氧化鈉 (20 毫升, 20.00 毫莫耳) 之預混合溶液中。反應物為均勻，並在室溫及氮大氣下攪拌 26 小時，然後使用迴轉式蒸發器，在真空中濃縮，伴隨著 20℃ 下之浴溫。將反應物倒入 1N 鹽酸水溶液中，且使用醋酸乙酯萃取。將合併之有機層相繼以 1N 鹽酸水溶液與鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生 1.68 克橘色非晶質固體。使粗產物溶於氯仿 (大約 50 毫升) 中，並加熱，且添加己烷，直到一部份物質開始沉澱為止，但於漩渦打轉時，再溶解 (大約 10-12 毫升己烷)。使混合物慢慢冷卻至室溫，然後，

使其在室溫下靜置數小時。使用布氏漏斗過濾極微細粒子黃色沉澱物，及在真空中，於室溫下乾燥，產生819毫克(45%)純化產物，為鮮明黃色非晶質固體。使標題化合物4.6毫克溶於$CDCl_3$ (2毫升)中，藉由添加大約5滴CD3OD，以幫助溶解，供1H NMR取得。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-D/CD3OD) δ ppm 1.11-1.39 (m, 3H) 1.41 (d, J = 7.02 Hz, 6H) 1.47-1.65 (m, 1H) 1.75 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 1.82-2.27 (m, 13H) 2.77-2.90 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.66 (s, 1H) 5.01 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.04 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.81 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.39分鐘；615 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



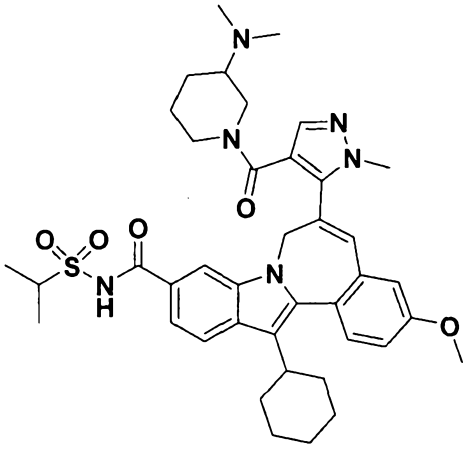
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-

於2達蘭小玻瓶中，將含有DMF中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(0.09M，0.081毫莫耳)與TBTU (0.19M，0.171毫莫耳)之900微升儲備溶液，在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (40毫克，0.327毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽(35毫克，0.176毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生63毫克非晶質黃色薄膜/泡沫物。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波

長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。使試樣以兩次HPLC注射純化，且合併產物溶離份(滯留時間= 5.5分鐘)，及在真空中移除揮發性物質。使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生44.4毫克標題化合物，為TFA鹽。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.10-1.31 (m, 1H) 1.33-1.57 (m, 10H) 1.80 (s, 2H) 1.89-2.16 (m, 5H) 2.57 (s, 4H) 2.74 (s, 9H) 2.84-3.12 (m, 4H) 3.27 (s, 2H) 3.32-3.72 (m, 4H) 3.88 (s, 3H) 3.94 (s, 4H) 4.00-4.14 (m, 1H) 4.63 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 4.89 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 2H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 7.63 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H) 7.93 (d, J = 8.55 Hz, 1H).

LC-MS滯留時間1.81分鐘；723 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

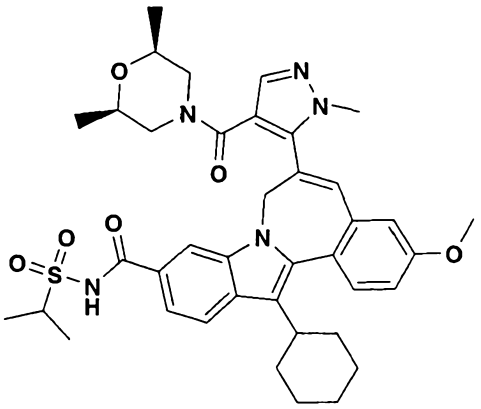
於2達蘭小玻瓶中，將含有DMF中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(0.09M，0.081毫莫耳)與TBTU (0.19M，0.171毫莫耳)之900微升儲備溶液，在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (42毫克，0.344毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑N,N-二甲基六氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽(34毫克，0.169毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生67毫克，為黃色薄膜。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5

微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA

合併產物溶離份，滯留時間=5.03分鐘，在真空中移除揮發性物質，並在真空中，於室溫下乾燥，而產生26.2毫克標題化合物，為非晶質黃色固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.04-1.18 (m, 1H) 1.18-1.45 (m, 6H) 1.48 (d, J = 6.71 Hz, 7H) 1.80 (d, J = 8.55 Hz, 3H) 1.86-2.26 (m, 5H) 2.37-2.99 (m, 20H) 3.12-3.72 (m, 4H) 3.85 (s, 4H) 3.93 (s, 3H) 3.98-4.08 (m, 1H) 4.23 (s, 0.4H) 4.60 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 4.86 (d, J = 11.90 Hz, 1H) 6.82-7.02 (m, 2H) 7.11 (d, J = 7.02 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.58-7.88 (m, 3H) 7.94 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 10.05 (s, 0.6H)

LC-MS滯留時間1.54分鐘；725 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



13-環己基-6-(4-(((2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

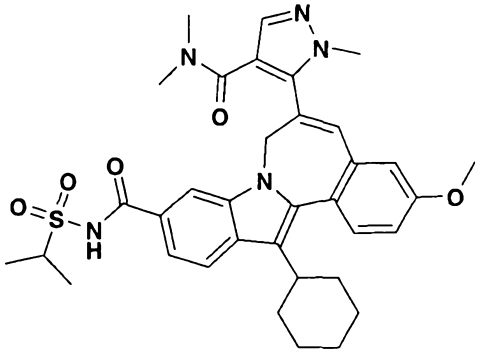
於2達蘭小玻瓶中，將含有DMF中之1H-吡唑-4-羧酸,5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (0.087M，0.081毫莫耳)與TBTU (0.18M，0.168毫莫耳)之932微升儲備溶液，在氮大氣及室溫下攪拌1.75小時。將DMAP (40毫克，0.327毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉(0.030毫升，0.243毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜(19小時)。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生65毫克黃色薄膜。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微

米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA。產物之滯留時間= 12.83分鐘。使試樣以兩次1毫升注射純化，第二次操作係被切割成操作時間為20分鐘，使用相同15分鐘梯度液。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著，使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生26.1毫克標題化合物，為不透明黃色固體/非晶質薄膜。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.60-0.93 (m, 6H) 1.16-1.29 (m, 2H) 1.30-1.58 (m, 9H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 2H) 1.92 (s, 14H) 2.05-2.27 (m, 3H) 2.88 (t, J = 11.44 Hz, 1H) 3.13-3.31 (m, 2H) 3.46 (寬廣s, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.02-4.13 (m, 1H) 4.60 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 4.90 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.83 (寬廣s, 1H) 6.95 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.06-7.17 (m, 1H) 7.49-7.80 (m, 4H) 7.93 (s, 1H) 10.12 (寬廣s, 0.2H) 10.47 (寬廣s, 0.6H).

LC-MS滯留時間1.90分鐘；712 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑

B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



13-環己基-6-(4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(異丙基磺醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺

於2達蘭小玻瓶中，將含有DMF中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (0.087M，0.081毫莫耳)與TBTU (0.18M，0.168毫莫耳)之932微升儲備溶液，在氮大氣及室溫下攪拌1.75小時。將DMAP (41.8毫克，0.342毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑二甲胺鹽酸鹽(17.5毫克，0.215毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜(19小時)。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生57毫克，為黃色泡沫物/非晶質固體/薄膜。

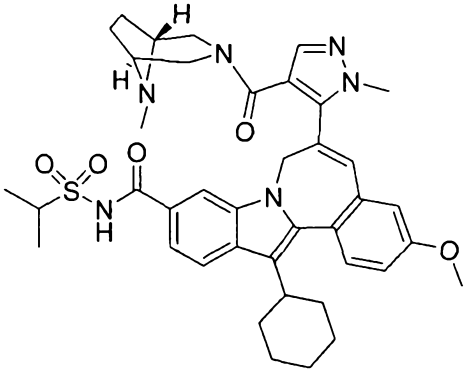
使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集

器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA。產物之滯留時間= 12.05分鐘。使試樣以兩次1毫升注射純化。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著，使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生37.6毫克(68%)，為非晶質黃色固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15-1.30 (m, 1H) 1.33-1.45 (m, 2H) 1.49 (寬廣 s, 7H) 1.79 (d, J = 8.55 Hz, 2H) 1.91-2.17 (m, 7H) 2.32 (寬廣 s, 9H) 2.45 (寬廣 s, 3H) 2.78-2.91 (m, 1H) 3.50 (寬廣 s, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 1H) 4.60 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 4.93 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 9.99 (寬廣 s, 1H).

LC-MS滯留時間1.74分鐘；642 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4

分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-

於2達蘭小玻瓶中，將含有DMF中之1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(0.09M，0.081毫莫耳)與TBTU (0.19M，0.171毫莫耳)之900微升儲備溶液，在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (41毫克，0.336毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑(1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽(30毫克，0.151毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生70毫克。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份

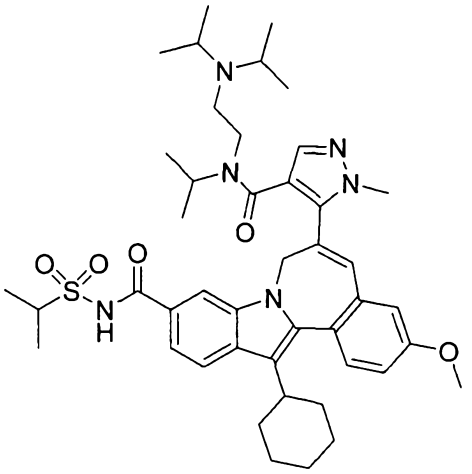
收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA。

產物之滯留時間為5.56分鐘，並在真空中移除揮發性物質/溶劑。第一次預備HPLC純化之HPLC分析，使用%A = 10 mM醋酸銨，pH=6.8在水/乙腈(95%/5%)中，%B = 10 mM醋酸銨，pH=6.8在水/乙腈(5%/95%)溶劑系統中，顯示不純物在試樣中。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上進一步純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於0.5毫升DMF/1.5毫升乙腈中，並使用Phenonemex Gemini 30毫米x100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為40毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為20分鐘，使用操作時間為30分鐘，使用%A = 10mM醋酸銨，pH=6.8在水/乙腈(95%/5%)中，%B = 10mM醋酸銨，pH=6.8在水/乙腈(5%/95%)溶劑系統中。產物溶離時間為9.7分鐘至11.7分鐘。合併產物溶離份，且移除揮發性物質，及在真空中乾燥。標題化合物之三氟醋酸鹽係藉由

使經純化之產物溶於二氯甲烷中，並添加10微升三氟醋酸，然後在真空中移除揮發性物質而製成。在真空中，於室溫下乾燥，產生23.6毫克(35%)標題化合物之三氟醋酸鹽，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11-1.29 (m, 1H) 1.32-1.45 (m, 3H) 1.49 (dd, J = 11.14, 6.87 Hz, 6H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 2H) 1.89-2.13 (m, 4H) 2.28-2.73 (m, 15H) 2.84-2.95 (m, 1H) 3.25 (s, 2H) 3.39 (s, 2H) 3.76-3.92 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.01-4.12 (m, 1H) 4.63 (d, J = 15.87 Hz, 1H) 4.87 (s, 1H) 6.96 (d, J = 2.14 Hz, 2H) 7.13 (dd, J = 8.85, 2.44 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 10.06 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.73分鐘；723 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, 6-[4-[[[2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基](1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

於2達蘭小玻瓶中，使1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (52.1毫克，0.084毫莫耳)溶於DMF (0.9毫升)中，並添加TBTU (56.2毫克，0.175毫莫耳)，且將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (46毫克，0.377毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑N,N,N'-三異丙基乙二胺(55毫克，0.295毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生84毫克，為黃色玻璃/薄膜。

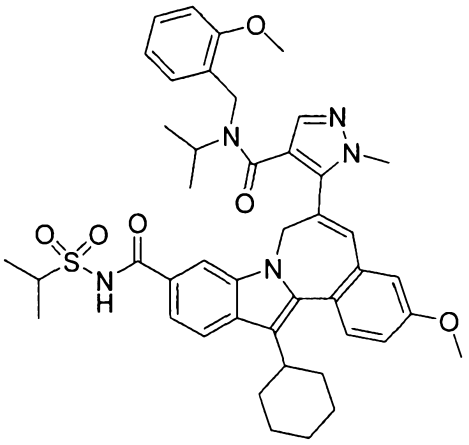
使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1)

(2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA。產物之滯留時間=6分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著，使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生36.0毫克(47%)，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.05 (s, 6H) 1.18-1.43 (m, 15H) 1.46 (d, J = 7.02 Hz, 8H) 1.78 (d, J = 8.55 Hz, 2H) 1.87-2.12 (m, 4H) 2.62 (s, 14H) 2.80-2.90 (m, 1H) 3.12 (s, 2H) 3.24-3.70 (m, 9H) 3.92 (s, 3H) 3.97-4.06 (m, 1H) 4.19 (s, 1H) 4.55 (s, 1H) 4.99 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.48-7.57 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 7.90 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 9.33 (s, 1H) 10.12 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.80分鐘；783 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[[(2-甲氧苯基)甲基](1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

於2達蘭小玻瓶中，使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (50毫克，0.081毫莫耳)溶於DMF (811微升)中，並添加TBTU (51.5毫克，0.160毫莫耳)，且將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1.3小時。將DMAP (52毫克，0.426毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑N-(2-甲氧基苄基)丙-2-胺鹽酸鹽(36毫克，0.167毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使粗產物在真空中，於室溫下乾燥，產生75毫克，為黃色薄膜。

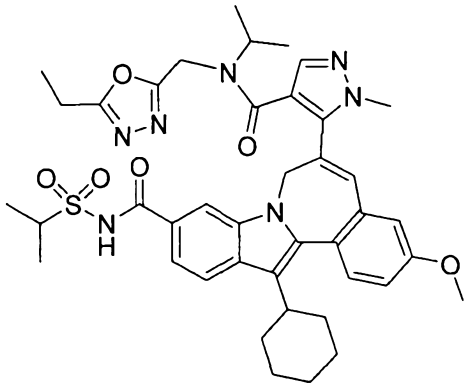
使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集

器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，並使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA。產物之滯留時間= 14.7分鐘。使用迴轉式蒸發器在真空中自產物溶離份移除揮發性物質，接著，使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生45.4毫克(72%)，為非晶質黃色固體。質子NMR顯示旋轉異構物特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.34-1.03 (m, 6.3H) 1.04-1.32 (m, 3.4H) 1.29-1.66 (m, 7.6H) 1.78 (d, 2.2H) 1.90-2.24 (m, 4.3H) 2.52 (s, 3.6H) 2.87 (s, 1.1H) 3.36-3.71 (m, 2.1H) 3.71-3.88 (m, 5.5H) 3.92 (s, 3.4H) 4.00-4.06 (m, 0.8H) 4.13-4.39 (m, 1.1H) 4.63 (d, J = 12.21 Hz, 1.0H) 5.08 (d, J = 14.04 Hz, 0.9H) 6.54-6.83 (m, 2.5H) 6.86-6.99 (m, 2.6H) 7.02-7.20 (m, 2.1H) 7.34-7.71 (m, 3.1H) 7.74-7.99 (m, 2.0H) 9.39 (寬廣s, 0.4H) 9.85 (寬廣s, 0.5H).

LC-MS滯留時間1.99分鐘；776 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為5

分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[[(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基](1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

於2達蘭小玻瓶中，使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (50毫克，0.081毫莫耳)溶於DMF (811微升)中，並添加TBTU (51.5毫克，0.160毫莫耳)，且將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (43.2毫克，0.354毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後，將已溶於0.2毫升DMF中之胺試劑N-((5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)丙-2-胺(47.3毫克，0.280毫莫耳)添加至反應物中。將反應物於氮氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜。

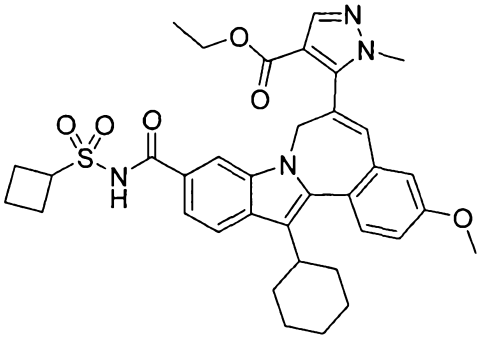
使反應物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。以乙腈稀釋反應物至2毫升體積，並將反應物使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19

毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間為11.45分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著，使試樣在真空中，於室溫下乾燥，產生47.8毫克，為黃色非晶質固體/薄膜。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.07-1.24 (m, 5H) 1.27 (t, J = 7.48 Hz, 4H) 1.38 (d, J = 5.49 Hz, 8H) 1.56 (d, J = 9.46 Hz, 1H) 1.78 (d, J = 9.46 Hz, 2H) 1.88-1.99 (m, 1H) 2.00-2.17 (m, 3H) 2.55-2.82 (m, 4H) 2.83-2.94 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.97-4.08 (m, 1H) 4.15-4.80 (m, 4H) 5.22 (d, J = 16.79 Hz, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.04 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.46 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.59-7.67 (m, 2H) 7.91 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 8.31 (寬廣 s, 1H) 9.62 (寬廣 s, 1H).

LC-MS滯留時間1.75分鐘；766 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙基酯

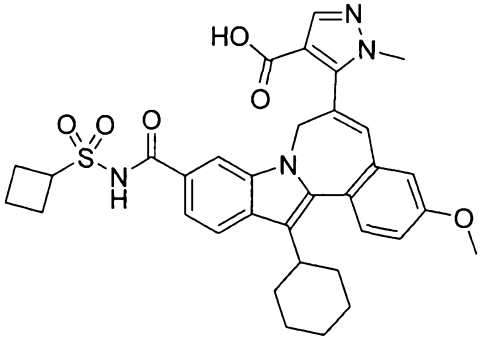
於50毫升RB燒瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-(653毫克，1.210毫莫耳)溶於THF(12毫升)中。將羰基二咪唑(1.308克，8.07毫莫耳)添加至反應物中。將裝有冷凝器之燒瓶置於氮大氣下，並將反應物在室溫下攪拌1小時，然後回流50分鐘。使反應物在氮大氣下冷卻，且將環丁烷磺醯胺(825毫克，6.10毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU(0.383毫升，2.54毫莫耳)。將反應物在70℃及氮大氣下加熱過夜。LC-MS分析顯示主要是咪唑化物，但有可觀數量之產物，因此，將環丁基磺醯胺(700毫克，5.17毫莫耳)添加至反應物中，接著為DBU(0.383毫升，2.54毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加熱至回流，歷經3.5小時，並藉LCMS再確認進展。將另外之環丁基磺醯胺(357毫克，2.64毫莫耳)與DBU(0.383毫升，2.54毫莫耳)添加至反應中，且將反應物加熱至回流，歷經3.25小時。使反應物冷卻，並以1.0N鹽酸

水溶液與醋酸乙酯洗滌兩次。將水層以醋酸乙酯逆萃取。合併有機層，並相繼以1.0N鹽酸水溶液，0.1M NaH2PO4，且再一次以1.0N鹽酸水溶液，及最後以鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，而產生949毫克粗產物，為黃色固體。使粗產物吸附至2.6克矽膠上，並於28.7克矽膠漿液上層析，使用二氯甲烷中之2%甲醇填充，且使用二氯甲烷中之2%甲醇溶離。合併純產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，而產生465毫克(59%)標題化合物，為非晶質黃色固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20 (m, 1H) 1.30 (t, J = 7.17 Hz, 3H) 1.33-1.48 (m, 2H) 1.55 (寬廣 s, 4H) 1.78 (d, J = 9.46 Hz, 2H) 1.87-2.14 (m, 6H) 2.32-2.42 (m, 2H) 2.55-2.69 (m, 2H) 2.79-2.92 (m, 1H) 3.28 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.25 (寬廣 s, 2H) 4.53-4.63 (m, 1H) 4.71 (d, J = 10.68 Hz, 1H) 4.97 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.07 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.73 (d, J = 1.22 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.24 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.78分鐘；655 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑

B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯(463毫克，0.705毫莫耳)溶於THF (6.8毫升)中，然後使用甲醇(6.8毫升)稀釋，並加熱，且使混合物冷卻至室溫。於THF/甲醇中之反應懸浮液內，添加1.0N氫氧化鈉水溶液(6.8毫升，6.8毫莫耳)。在添加氫氧化鈉溶液時，反應物變成透明均勻溶液。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌20小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中濃縮反應物，伴隨著室溫浴液(20℃)。使反應物在200毫升醋酸乙酯與1.0N鹽酸水溶液之間分配。使用醋酸乙酯萃取水相。合併有機相，且相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中自濾液移除揮發性物質，而產生457毫克標題化合物，為淡黃色固體。

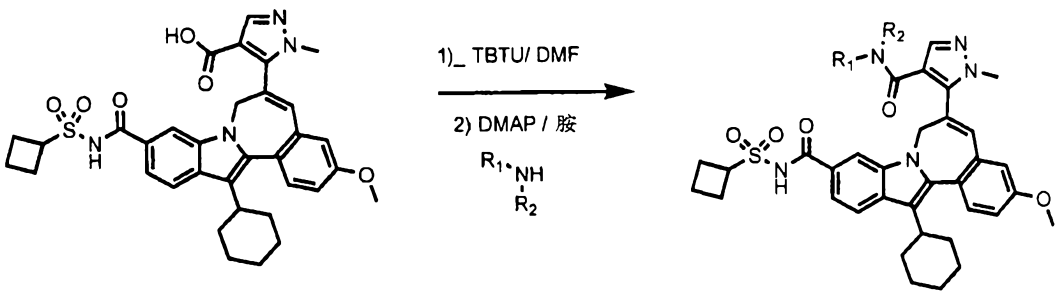
1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.83 (寬廣 s, 1H) 1.11-1.29 (m,

3H) 1.30-1.60 (m, 4H) 1.74 (d, J = 7.93 Hz, 2H) 1.87 (寬廣 s, 1H) 1.94-2.07 (m, 5H) 2.25-2.35 (m, 2H) 2.50-2.60 (m, 2H) 2.78-2.87 (m, 1H) 3.24 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.46-4.55 (m, 1H) 4.67 (寬廣 s, 1H) 4.99 (寬廣 s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.93 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.52 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 1.53 Hz, 1H) 7.84 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H).

LC-MS 滯留時間 1.42 分鐘；627 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 4 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。

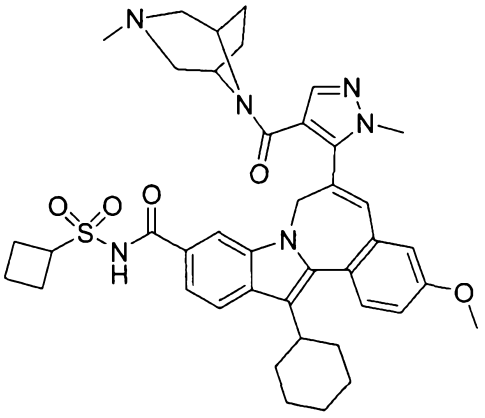
關於對以下之醯胺偶合之一般程序：

1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-



於 2 達蘭小玻瓶中，放置含有 1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁

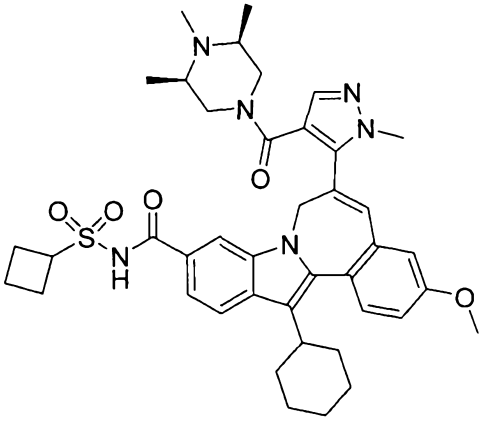
基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (0.639毫升，0.072毫莫耳)與TBTU (0.639毫升，0.138毫莫耳)之639微升儲備溶液，將其在室溫下預混合1.25小時。於反應混合物中，添加含有DMAP (0.239毫升，0.358毫莫耳)之239微升儲備溶液，然後添加胺試劑(0.159毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌過夜。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將試樣使用乙腈稀釋至2毫升(或4毫升)，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘(或25分鐘)，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用速度真空過夜，並加熱。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13-1.30 (m, 1H) 1.31-1.56 (m, 4H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 2H) 1.88-2.15 (m, 7H) 2.37 (s, 4H) 2.54 (s, 4H) 2.67 (d, J = 9.16 Hz, 4H) 2.83-2.96 (m, 2H) 3.05-3.64 (m, 5H) 3.89 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.54-4.69 (m, 2H) 4.88 (s, 1H) 6.95 (t, J = 2.14 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 6.71 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 10.17 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.55分鐘；735 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



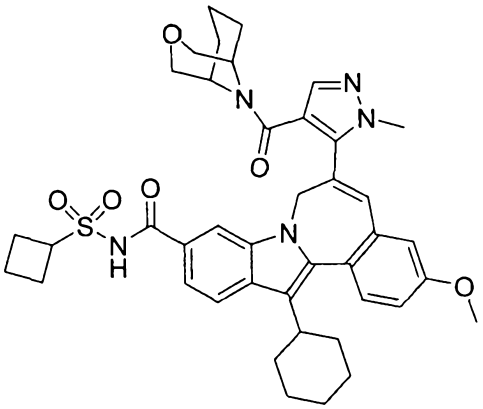
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-

參閱關於一般醯胺偶合之程序。使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。試樣係可藉由使用乙腈稀釋至2毫升而溶解，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為90%溶劑A/10%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間 = 8.3分鐘。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.99-1.32 (m, 7H) 1.32-1.66 (m, 3H) 1.80 (d, J = 8.55 Hz, 2H) 1.88-2.13 (m, 6H) 2.35 (s, 2H) 2.54 (s, 2H) 2.66 (s, 2H) 2.92 (s, 2H) 3.02-3.71 (m, 10H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.08 (s, 1H) 4.49-4.67 (m, 2H) 4.92 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.97 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.11 (dd, J = 8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.56-7.65 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.92 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 9.71 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.49分鐘；737 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/

分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-

參閱關於一般醯胺偶合之程序。

將試樣使用乙腈稀釋至4毫升。需要超過2毫升體積之試樣，以完全溶於乙腈中，相較於先前操作試樣，顯示較低溶解度。

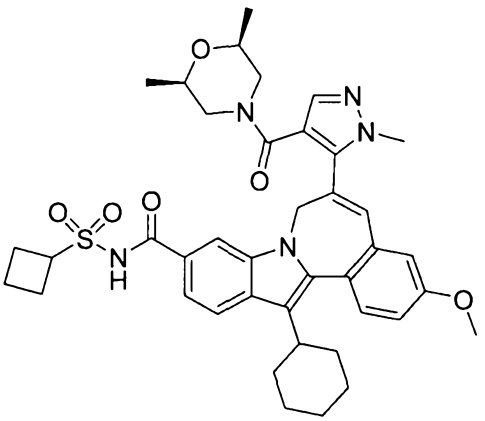
使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將試樣使用乙腈稀釋至4毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，

梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。以兩次2毫升注射進行純化。產物之滯留時間為13.9分鐘。

將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用速度真空過夜，並加熱。經單離標題化合物之重量為38.6毫克。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.85 (m, 1H) 1.21 (m, 2H) 1.31-1.57 (m, 6H) 1.77 (d, J = 8.24 Hz, 3H) 1.89-2.14 (m, 6H) 2.15-2.24 (m, 1H) 2.30 (d, J = 11.29 Hz, 1H) 2.34-2.43 (m, 2H) 2.57-2.79 (m, 2H) 2.86 (t, J = 10.53 Hz, 1H) 2.94-3.41 (m, 9H) 3.51 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 3.62 (d, J = 10.68 Hz, 1H) 3.86 (s, 1H) 3.93 (s, 5H) 4.51-4.68 (m, 2H) 4.83-5.06 (m, 1H) 6.78-6.89 (m, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08-7.17 (m, 1H) 7.58 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.63 (d, J = 7.93 Hz, 1H) 7.66-7.81 (m, 2H) 7.90 (t, J = 9.16 Hz, 1H) 10.19 (s, 0.2H) 10.44 (s, 0.7H).

LC-MS滯留時間1.62分鐘；736 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

參閱關於一般醯胺偶合之程序。

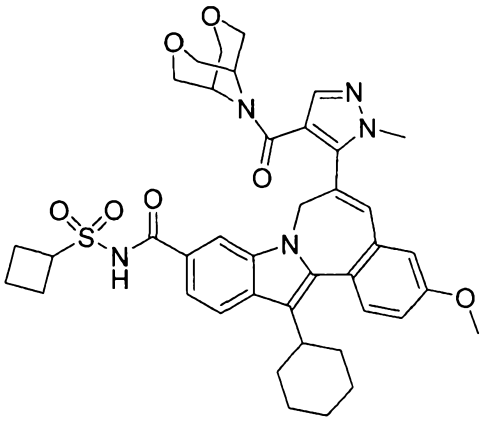
使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將試樣使用乙腈稀釋至2毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑，/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間= 13.5分鐘。

將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用速度真空過夜，並加熱。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.68 (寬廣s, 3H) 0.78 (m, 1H) 0.81-0.91 (m, 1H) 1.12-1.32 (m, 2H) 1.32-1.50 (m, 3H) 1.79 (d, J = 11.29

Hz, 2H) 1.90-2.01 (m, 3H) 2.01-2.16 (m, 5H) 2.18-2.27 (m, 1H) 2.28-2.36 (m, 1H) 2.35-2.46 (m, 1H) 2.60-2.82 (m, 3H) 2.83-3.11 (m, 5H) 3.12-3.31 (m, 2H) 3.42 (s, 1H) 3.81-3.94 (m, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.51-4.70 (m, 2H) 4.90 (d, J = 14.34 Hz, 1H) 6.79-6.90 (m, 1H) 6.95 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.60 (dd, J = 24.57, 8.39 Hz, 2H) 7.69 (d, J = 16.48 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 10.03 (s, 0.3H) 10.42 (s, 0.7H).

LC-MS滯留時間1.85分鐘；724 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為4毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為5分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

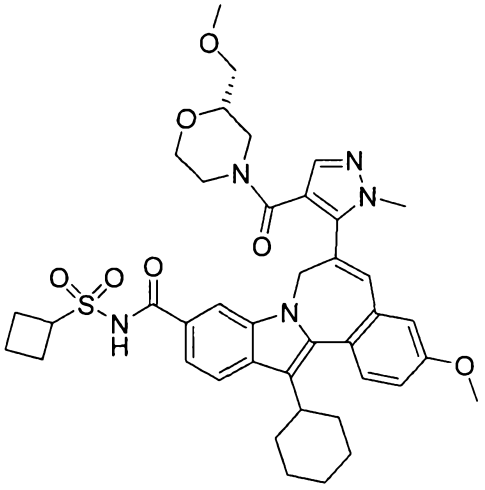
於2達蘭小玻瓶中，放置含有1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基- (0.639毫升，0.072毫莫耳)與TBTU (0.639毫升，0.138毫莫耳)之639微升儲備溶液，將其在室溫下預混合1.25小時。於反應混合物中，添加含有DMAP (0.239毫升，0.358毫莫耳)之239微升儲備溶液，然後添加胺試劑3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬烷鹽酸鹽(38.0毫克，0.229毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌。藉LCMS，反應混合物之分析顯示只有微量產物存在。使反應物靜置，在室溫下加蓋3天，接著為HATU (92毫克，0.242毫莫耳)。將反應物加蓋，並於室溫下攪拌過夜。LCMS顯示完成反應。將反應物於室溫下再攪拌2天(週末)。

使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物使用乙腈稀釋至2毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。發現產物之滯留時間為在10.72分鐘與11.03分鐘下之分離吸收峰。將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用速度真空過夜，並加熱。

各產物溶離份之1H NMR分析係提供相同NMR光譜。於小玻瓶中，合併產物溶離份，及在真空中，於室溫下乾燥，產生34.5毫克(65%)標題化合物，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11-1.27 (m, 1H) 1.31-1.52 (m, 3H) 1.71-1.83 (m, J = 8.85 Hz, 2H) 1.92-2.15 (m, 6H) 2.31 (s, 1H) 2.38 (s, 1H) 2.55-2.77 (m, 3H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.25 (s, 1H) 3.33 (d, J = 9.46 Hz, 1H) 3.42 (s, 2H) 3.55 (d, J = 10.07 Hz, 1H) 3.62-3.80 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.23 (s, 3H) 4.53-4.66 (m, 2H) 4.93 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.95 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.13 (dd, J = 8.54, 2.75 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.93 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 10.09 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.50分鐘；738 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-

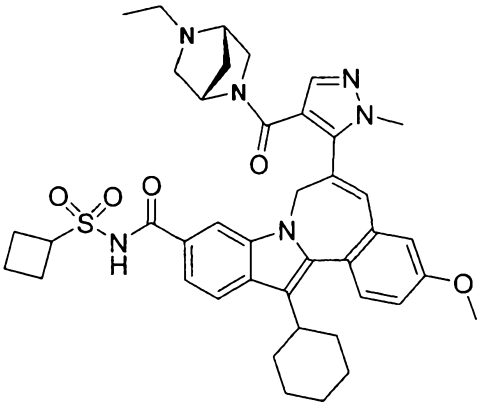
於2達蘭小玻瓶中，放置含有1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(0.091M) (0.787毫升，0.072毫莫耳)與TBTU (0.213M) (0.787毫升，0.168毫莫耳)之787微升儲備溶液，將其在室溫下預混合1.25小時。於反應混合物中，添加DMAP (48.0毫克，0.393毫莫耳)，然後添加胺試劑，於此情況中為(S)-2-(甲氧基甲基)嗎福啉鹽酸鹽(30.4毫克，0.181毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌過夜。將反應物以乙腈稀釋，及藉逆相預備HPLC純化。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.19 (m, 1H) 1.31-1.54 (m, 3H) 1.79 (d, J = 10.38 Hz, 2H) 1.90-2.20 (m, 7H) 2.23-2.55 (m, 3H) 2.58-2.82 (m, 4H) 2.82-3.13 (m, 6H) 3.11-3.49 (m, 5H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.51-4.67 (m, 2H) 4.78-4.96 (m, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 7.63 Hz, 1H)

7.63-7.74 (m, 2H) 7.90 (t, J = 9.00 Hz, 1H) 10.09 (s, 0.3H) 10.41 (s, 0.6H).

LC-MS滯留時間1.62分鐘；740 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為5分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

下述實例可以類似方式製成。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺, N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

HPLC方法：使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應混合物使用乙腈稀釋至2毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，

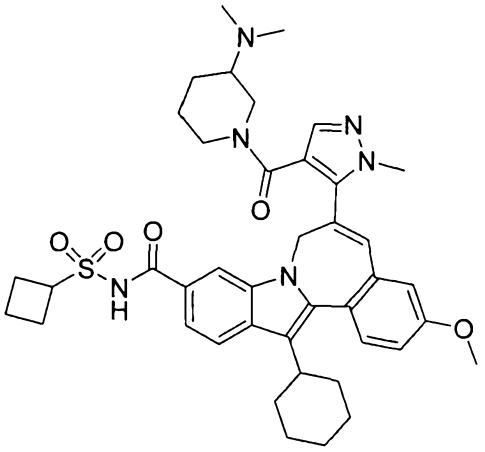
5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物滯留時間為5.71分鐘。將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用具有中等加熱設定之速度真空。

此試樣之質子NMR顯示旋轉異構物之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.49 (s, 0.3H) 0.96-1.29 (m, 2.2H) 1.30-1.59 (m, 3.3H) 1.79 (d, J = 11.60 Hz, 1.8H) 1.86-2.17 (m, 3.8H) 2.19-2.46 (m, 2.1H) 2.49-3.74 (m, 6.4H) 3.76-4.21 (m, 5.1H) 4.24-4.39 (m, 0.8H) 4.43-4.70 (m, 1.4H) 4.73-5.07 (m, 1.0H) 5.23 (s, 0.1H) 6.73 (d, J = 29.30 Hz, 0.4H) 6.88-7.00 (m, 0.8H) 7.04-7.13 (m, 0.7H) 7.44-7.60 (m, 0.9H) 7.58-7.96 (m, 2.0H) 8.19 (s, 0.1H) 10.43 (d, J = 81.79 Hz, 0.4H) 11.20 (d, J = 87.28 Hz, 0.5H) 12.46 (s, 0.6H)

LC-MS滯留時間1.60分鐘；737 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

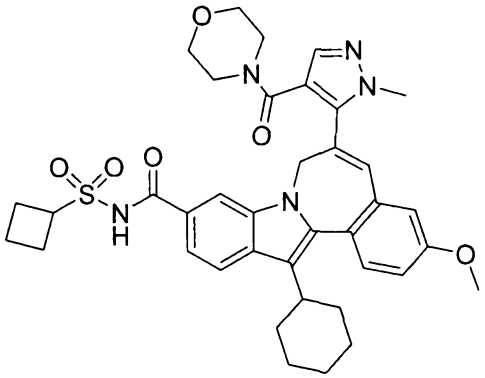
HPLC方法：使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物使用乙腈與極少量甲醇稀釋至4毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間為5.37分鐘。使化合物以兩次2毫升注射純化。

質子NMR光譜中之吸收峰係一般性地為寬廣，此為在分子中經限制旋轉之特徵。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.13-1.32 (m, 2H) 1.32-1.59 (m,

5H) 1.79 (s, 3H) 1.89-2.18 (m, 7H) 2.36 (s, 2H) 2.48-2.76 (m, 8H) 2.88 (s, 1H) 3.51 (s, 1H) 3.60-3.91 (m, 7H) 3.93 (s, 3H) 4.24 (s, 0.6H) 4.47-4.68 (m, 2H) 4.84 (d, J = 13.43 Hz, 1H) 6.86-6.98 (m, 1H) 7.07-7.17 (m, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.58-7.84 (m, 2H) 7.93 (d, J = 7.93 Hz, 1H) 10.07 (s, 1H).

LC-MS 滯留時間 1.56 分鐘；739 m/z (MH+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-

HPLC 方法：使試樣於 Shimadzu 高壓液相層析法系統上純化，採用與 SCL-10A 控制器、SIL-10A 自動取樣器及 FRC-10A

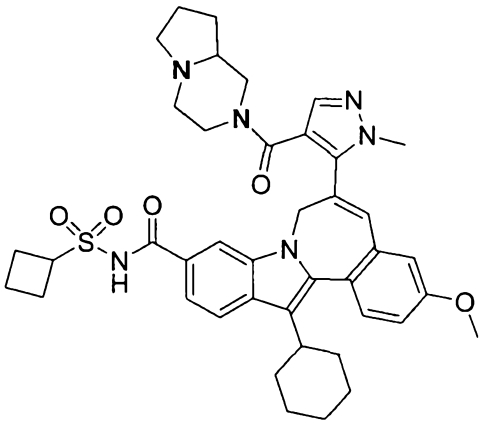
溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應混合物使用乙腈稀釋至4毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為50%溶劑A/50%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為20分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。使化合物以兩次2毫升注射純化。

將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用速度真空過夜，並加熱。合併產物溶離份，使用二氯甲烷，及在真空中移除溶劑，獲得35.4毫克(71%)標題化合物，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.22 (m, 1H) 1.33-1.55 (m, 3H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 2H) 1.91-2.21 (m, 7H) 2.37 (d, J = 29.60 Hz, 3H) 2.56-2.79 (m, 4H) 2.78-2.96 (m, 4H) 3.12 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.53-4.65 (m, 2H) 4.89 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.95 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.12 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.85 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.93 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 10.24 (s, 1H).

關於74814-024-a之LCMS：LC-MS滯留時間1.61分鐘；696 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條

件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

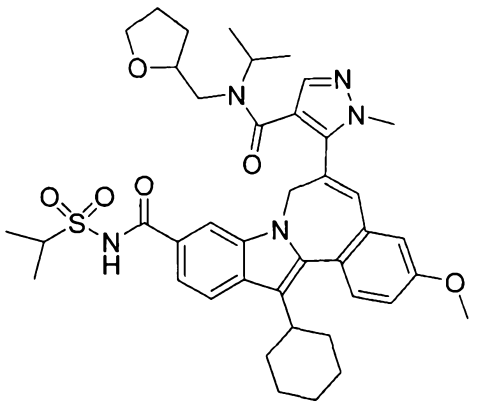
HPLC方法：使試樣於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物使用乙腈與微量甲醇稀釋至4毫升，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間=

5.72 分鐘。

使化合物以兩次2毫升注射純化。將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用設定在中等加熱下之速度真空過夜。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.24 (s, 1H) 1.30-1.45 (m, 2H) 1.31-1.45 (m, 2H) 1.58 (無, 2H) 1.78 (s, 4H) 1.88-2.24 (m, 9H) 2.34 (s, 2H) 2.65 (s, 3H) 2.74-3.18 (m, 3H) 3.18-3.87 (m, 9H) 3.89-3.96 (m, 3H) 3.96-4.35 (m, 3H) 4.45-4.68 (m, 2H) 4.76-5.00 (m, 1H) 6.80-6.95 (m, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.05-7.15 (m, J = 8.24 Hz, 1H) 7.47-7.68 (m, 3H) 7.68-7.81 (m, 1H) 7.88 (s, 1H) 9.94 (s, 1H) 12.54 (s, 1H).

LC-MS 滯留時間 1.61 分鐘；735 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



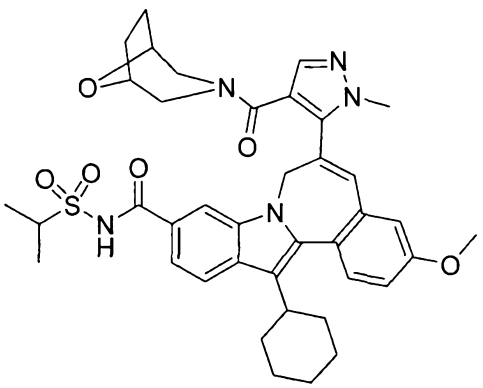
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(1-甲基乙基)[(四氫-2-呋喃基)甲基]胺基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-

於2達蘭小玻瓶中，使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(51.1毫克，0.083毫莫耳)溶於DMF (829微升)中，並將HATU (66.3毫克，0.174毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1.2小時。將DMAP (41.5毫克，0.340毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後添加胺試劑異丙基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺(36 μl，0.251毫莫耳)，且將反應物於氮氣下加蓋，及在室溫下攪拌17小時。註-假定胺試劑之密度為1克/立方公分，重要方面是並非正確化學計量，而是過量胺存在。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF (1:1) (2毫升)中，並使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為15分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間為13.3分鐘。採取產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。單離標

題化合物(47.4毫克，77%)，為非晶質黃色固體。質子NMR光譜顯示經限制旋轉之特徵(寬廣及旋轉異構物吸收峰)。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.61 (s, 1.6H) 0.80-1.11 (m, 5.1H) 1.23 (s, 2.7H) 1.31-1.57 (m, 10.7H) 1.76 (s, 4.0H) 1.87-2.13 (m, 5.9H) 2.20 (s, 2.4H) 2.38-2.75 (m, 0.7H) 2.78-2.92 (m, 1.2H) 3.06-3.25 (m, 1.3H) 3.37-3.82 (m, 6.9H) 3.91 (s, 3.9H) 3.97-4.27 (m, 2.0H) 4.56 (d, J = 12.82 Hz, 0.9H) 4.93-5.23 (m, 0.9H) 6.87 (s, 1.0H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1.0H) 7.07 (d, J = 7.93 Hz, 1.0H) 7.51 (d, J = 7.93 Hz, 1.1H) 7.57 (s, 2.2H) 7.81-8.01 (m, 2.1H) 9.48-9.81 (m, 0.6H) 9.98 (s, 0.5H).

LC-MS滯留時間1.76分鐘；740 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Waters Xterra MS 7u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



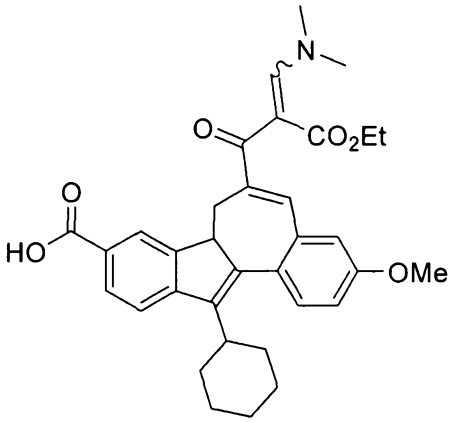
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

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

於2達蘭小玻瓶中，使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-(50.8毫克，0.082毫莫耳)溶於DMF (824微升)中，並添加HATU (72.2毫克，0.190毫莫耳)，且將反應物在氮大氣及室溫下攪拌1小時。將DMAP (41.8毫克，0.342毫莫耳)添加至反應物中，並攪拌，直到溶解為止，然後為胺試劑8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(30.6毫克，0.205毫莫耳)。將反應物於氮氣下加蓋，並於室溫下攪拌過夜。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。以醋酸水溶液使反應物酸化，接著以乙腈稀釋至2毫升，並使用0.45微米注射濾器過濾。將濾液使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為20分鐘，使用時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。將產物以13.99至14.70分鐘之單一溶離份收集。將揮發性物質在真空中，自產物溶離份移除，使用在中等加熱設定下之速度真空。單離標題化合物(46.0毫克，78%產率)，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.26-1.05 (m, 1.2H) 1.14-1.32 (m, 1.9H) 1.33-1.45 (m, 2.3H) 1.49 (dd, J = 14.04, 6.71 Hz, 7.1H) 1.53-1.72 (m, 3.4H) 1.79 (d, J = 9.77 Hz, 2.2H) 1.97 (d, J = 10.99 Hz, 1.2H) 2.02-2.15 (m, 3.1H) 2.27 (d, J = 11.29 Hz, 0.7H) 2.86 (t, J = 11.60 Hz, 1.6H) 3.02 (d, J = 8.85 Hz, 1.5H) 3.16 (s, 3.9H) 3.32 (d, J = 11.60 Hz, 1.1H) 3.73-3.87 (m, 2.1H) 3.90 (s, 2.8H) 3.92-3.97 (m, 3.4H) 4.00-4.11 (m, 1.4H) 4.59 (d, J = 15.26 Hz, 1.0H) 4.86 (d, J = 14.34 Hz, 0.8H) 5.04 (s, 0.3H) 6.86 (s, 1.0H) 6.95 (s, 1.0H) 7.11 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1.0H) 7.54 (d, J = 8.85 Hz, 1.2H) 7.57-7.77 (m, 2.7H) 7.80-8.02 (m, 1.3H) 9.74 (s, 0.2H) 10.11 (s, 0.7H).

LC-MS滯留時間1.61分鐘；710 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

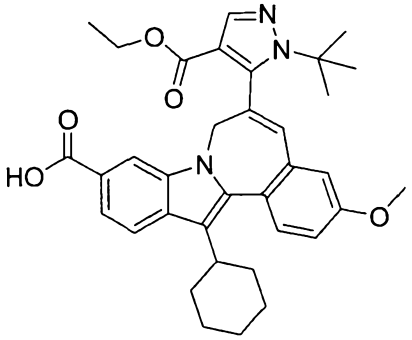


13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸

於50毫升圓底燒瓶中，使13-環己基-6-((2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-(乙氧羰基)-2-丙烯醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(538毫克，0.879毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(5毫升)中，然後添加TFA (5毫升)。在添加TFA時，反應混合物轉變成較暗帶紅色。將反應物置於氮大氣下，並在室溫下攪拌2.25小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，使油狀紅色殘留物溶於二氯甲烷/苯中，及在迴轉式蒸發器上，於真空中移除揮發性物質。採取所形成之紅色油，溶於醋酸乙酯中，以1.0N鹽酸水溶液洗滌。將水層以醋酸乙酯逆萃取。合併有機層，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得帶紅橘色油，使其溶於苯中，並在真空中移除揮發性物質，而產生519毫克標題化合物，紅橘色泡沫物。使用化合物，無需進一步純化。

LC-MS滯留時間1.86分鐘；555 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu

LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-(101毫克，0.181毫莫耳)溶於乙醇(726微升)與二氧陸圜(181微升)中。將三乙胺(59微升，0.423毫莫耳)添加至反應物中，接著為肼試劑第三-丁基肼鹽酸鹽(23.6毫克，0.189毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在微波中加熱至160℃，歷經45分鐘。使用迴轉式蒸發器，在真空中濃縮反應物，且使殘留物溶於醋酸乙酯中，及相繼以1.0N鹽酸水溶液，然後以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，獲得91

毫克黃色非晶質固體。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。使試樣溶於乙腈/DMF混合物中，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為20分鐘，使用操作時間為30分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。

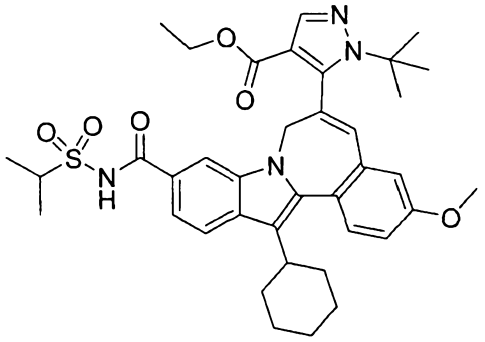
上文異構物主要產物滯留時間為18.54分鐘。收集較少區域-異構物烷基化吡唑，具有滯留時間為20.54分鐘。

在真空中，自產物溶離份移除揮發性物質，獲得29.8毫克標題化合物，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.09 (s, 9H) 1.18-1.56 (m, 8H) 1.63 (d, 1H) 1.78 (d, J = 8.55 Hz, 2H) 1.88-2.22 (m, 5H) 2.89 (t, J = 11.75 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.27 (s, 2H) 4.84 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.96 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 6.81 (s, 1H) 6.90 (d, J = 2.14 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.76 (dd, J = 8.55, 1.22 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.01 (s, 1H).

LC-MS滯留時間2.20分鐘；580 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/

分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



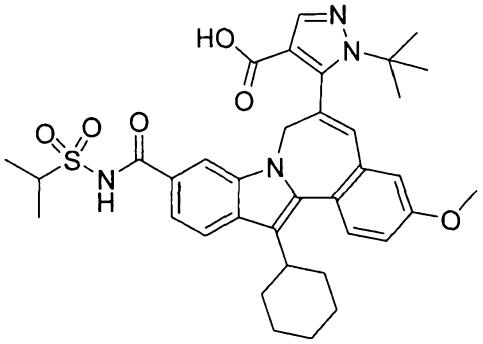
1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1,1-二甲基乙基)-, 乙基酯

於2達蘭小玻瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸, 13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-(139毫克，0.239毫莫耳)溶於二氯甲烷(2.4毫升)中，並將丙烷-2-磺醯胺(98毫克，0.796毫莫耳)與DMAP(90毫克，0.737毫莫耳)添加至反應物中，接著為EDC (70.3毫克，0.367毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌18小時。反應係藉HPLC監測，然後，將其在氮大氣及室溫下持續攪拌24小時。

後續HPLC分析顯示在反應組合物中無可辨識之變化，歷經最後24小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中，自反應物移除揮發性物質，並將反應殘留物以醋酸乙酯稀釋，且相

繼以1.0N鹽酸水溶液、0.1M NaH2PO4水溶液及1.0N鹽酸水溶液、接著鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使產物在真空中，於室溫下乾燥，獲得165毫克產物，為非晶質黃色固體。使用產物而無需任何進一步純化。

LC-MS滯留時間2.03分鐘；685 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

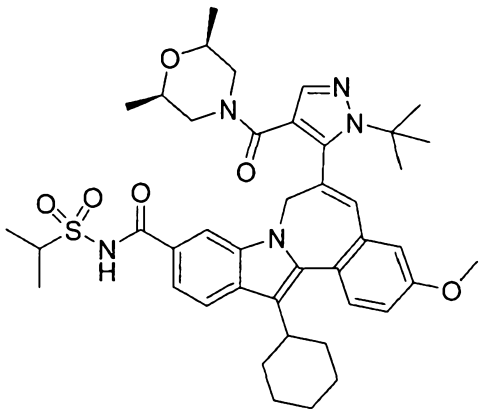


1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1,1-二甲基乙基)-

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-

基]-1-(1,1-二甲基乙基)-，乙酯(164毫克，0.239毫莫耳)溶於THF(3毫升)與甲醇(3.00毫升)中，然後，將1.0N氫氧化鈉水溶液(3.00毫升)添加至反應物中，並將反應物置於氮大氣下，且於室溫下攪拌25小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中濃縮反應物，無需加熱，接著於醋酸乙酯與1.0N鹽酸水溶液之間作分液處理。以1N鹽酸水溶液洗滌醋酸乙酯，合併水層，及以醋酸乙酯逆萃取。合併有機層，且以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除溶劑。使產物在真空中，於室溫下乾燥，獲得158.4毫克，為黃色非晶質固體。使產物繼續進行，無需任何進一步純化。

LC-MS滯留時間1.54分鐘；657 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

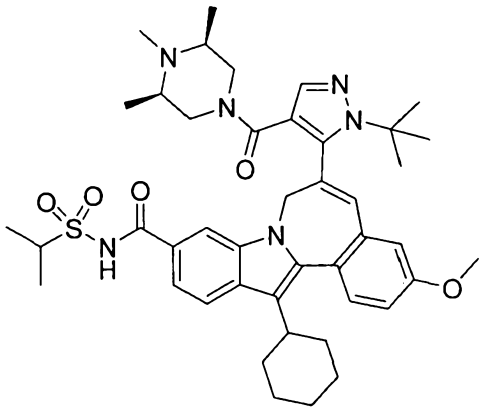
使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1,1-二甲基乙基)- (60毫克，0.091毫莫耳)溶於DMF (911微升)中。將HATU (81.5毫克，0.214毫莫耳)添加至反應物中，並將反應物在氮大氣下加蓋，且在室溫下攪拌1.25小時。將DMAP (45.9毫克，0.376毫莫耳)添加至反應物中，接著為胺試劑(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉(34微升，0.275毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌18小時。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物以乙腈與數滴醋酸水溶液稀釋至2毫升，然後使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%

溶劑B，梯度液時間為20分鐘，使用操作時間為30分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間為18.5分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使試樣在真空中，於室溫下乾燥，獲得32.5毫克，為黃色非晶質薄膜。1H NMR其結果為經限制旋轉之特徵，具有寬廣及分離之吸收峰。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.66 (d, J = 6.10 Hz, 2.4H) 0.71 (d, J = 6.10 Hz, 2.3H) 0.78 (dd, J = 11.29, 6.10 Hz, 1.8H) 1.10 (s, 1.2H) 1.25 (dd, J = 13.73, 6.71 Hz, 3.0H) 1.35-1.44 (m, 2.5H) 1.46 (t, J = 7.02 Hz, 4.7H) 1.54 (d, J = 6.71 Hz, 3.7H) 1.67 (s, 0.6H) 1.71 (s, 6.8H) 1.72-1.75 (m, 2.7H) 1.79 (d, J = 11.90 Hz, 2.5H) 1.83-1.92 (m, 1.0H) 1.98 (d, J = 12.51 Hz, 2.2H) 2.02-2.21 (m, 7.9H) 2.21-2.30 (m, 1.4H) 2.80-2.95 (m, 2.3H) 3.04 (d, J = 42.42 Hz, 0.6H) 3.23 (d, J = 13.73 Hz, 0.3H) 3.34 (d, J = 12.82 Hz, 0.8H) 3.92 (d, J = 4.88 Hz, 0.5H) 3.95 (s, 3.0H) 4.04-4.13 (m, 1.1H) 4.49-4.58 (m, 1.0H) 4.79 (d, J = 14.65 Hz, 0.3H) 4.86 (d, J = 15.26 Hz, 0.7H) 6.78 (s, 0.8H) 6.85 (s, 0.3H) 6.87 (d, J = 2.75 Hz, 0.8H) 6.91 (s, 0.3H) 7.14 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1.0H) 7.55-7.60 (m, 0.9H) 7.60-7.64 (m, 2.3H) 7.64-7.68 (m, 1.0H) 7.83-7.95 (m, 1.3H) 10.32 (s, 0.3H) 10.60 (s, 0.7H).

LC-MS滯留時間2.10分鐘；754 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/

分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

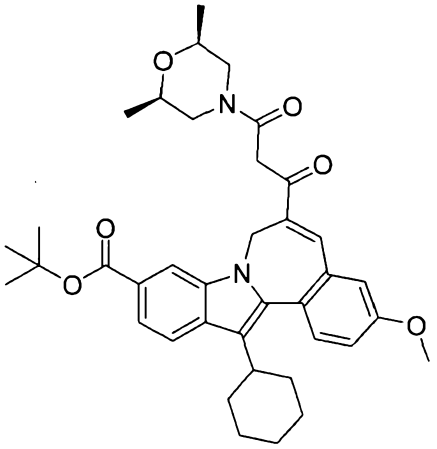
使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1,1-二甲基乙基)-(48.8毫克，0.074毫莫耳)溶於DMF (741微升)中。將HATU (65.3毫克，0.172毫莫耳)添加至反應物中，並將反應物在氮大氣下加蓋，且在室溫下攪拌1小時。將DMAP (53.8毫克，0.440毫莫耳)添加至反應物中，接著為胺試劑(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啡二鹽酸鹽(34.5毫克，0.172毫莫耳)。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌18小時。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收

集器形成界面之Discovery VP軟體。以數滴醋酸水溶液使反應物酸化，並以乙腈稀釋至2毫升，然後，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x 100毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為70%溶劑A/30%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為20分鐘，使用操作時間為25分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA，%B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。將產物從8.14分鐘至9.45分鐘收集。在真空中，自合併之產物溶離份移除揮發性物質，最後產生11.1毫克標題化合物，為黃色非晶質薄膜。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.93-1.34 (m, 9.7H) 1.37-1.52 (m, 9.5H) 1.56-1.68 (m, 1.6H) 1.68-1.83 (m, 9.2H) 1.87-2.20 (m, 5.4H) 2.28-2.52 (m, 2.0H) 2.55-3.01 (m, 9.4H) 3.19 (d, J = 40.59 Hz, 0.8H) 3.63 (d, J = 134.28 Hz, 2.4H) 3.83-4.04 (m, 4.0H) 4.54 (d, J = 14.65 Hz, 0.8H) 4.76 (d, J = 14.34 Hz, 0.8H) 6.72-6.97 (m, 2.0H) 7.08 (d, J = 7.32 Hz, 1.0H) 7.36-7.76 (m, 3.4H) 7.88 (s, 1.2H) 10.86 (s, 0.5H) 11.26 (s, 0.4H).

LC-MS滯留時間1.81分鐘；767m /z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑

B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]-1,3-二酮基丙基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙基酯

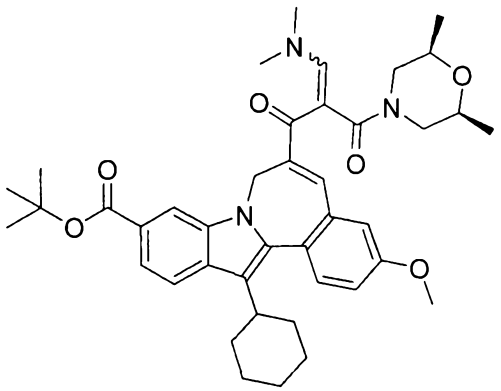
於250毫升圓底燒瓶中，使13-環己基-6-(3-乙氧基-3-酮基丙醯基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸第三-丁酯(3.13克，5.61毫莫耳)溶於甲苯(56毫升)中，並將順式-2,6-二甲基嗎福啉(2.6毫升，20.99毫莫耳)添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並加熱至回流，歷經9小時。使反應物於醋酸乙酯與1.0M檸檬酸水溶液之間作分液處理。將有機層相繼以1.0M檸檬酸水溶液、0.1M NaH2PO4及鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得3.01克粗產物，為橘色-琥珀色泡沫物。使粗產物溶於二氯甲烷中，並吸附至8.2克矽膠上。使粗產物在以二氯甲烷中之5%醋酸乙酯填充之90克矽膠漿液上層析，以5%醋酸乙酯在二氯甲烷至10%醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液溶離。合併純產物溶離份，且使用迴轉式蒸發

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

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

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

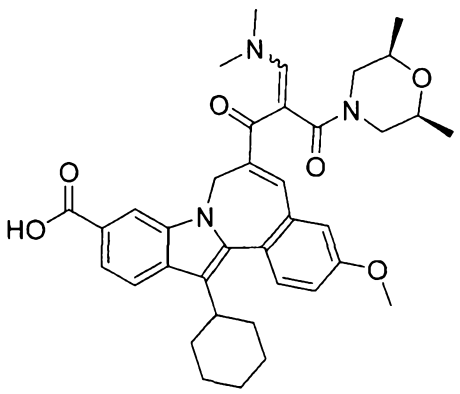
LC-MS 滯留時間 4.21 分鐘 (88%)；625 m/z (MH-) 與 5.23 分鐘 (12%)；625 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 70% 溶劑 A/30% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-, 1,1-二甲基乙基酯

使 7H-吲哚并 [2,1-a][2]苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[3-[(2R,6S)-2,6-二甲基 -4-嗎福啉基]-1,3-二酮基丙基]-3-甲氧基 -, 1,1-二甲基乙酯溶於 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (10 毫升) 中。將反應物裝上冷凝器，並置於氮大氣下。將反應物加熱至回流，歷經 3 小時，冷卻，然後使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，接著在真空中，於室溫下乾燥，獲得產物，為非晶質橘色固體 (517 毫克，86%)。

LC-MS 滯留時間 4.60 分鐘；682 m/z (MH+)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 4 毫升 / 分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 5 分鐘，保持時間為 2 分鐘及分析時間為 7 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈 /95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈 /10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。使用中間物無需進一步純化。

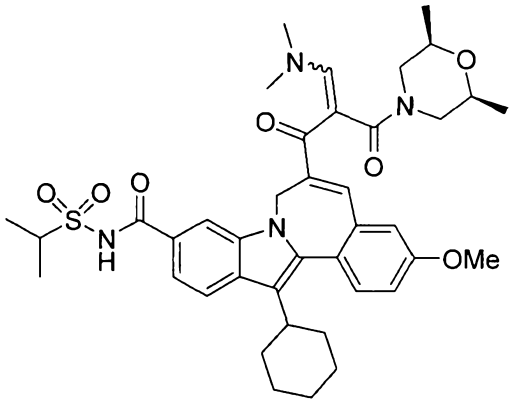


7H-吲哚并 [2,1-a][2]苯并一氮七圜烯 -10-羧酸，13-環己基 -6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基 -4-嗎福啉基] 羰

基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯溶於1,2-二氯乙烷(5毫升)中，並將TFA(5毫升)添加至反應物中。將反應物置於氮大氣下，並攪拌2.5小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中自反應物移除揮發性物質，獲得帶紅色油。使產物溶於苯/二氯甲烷中，及再一次於真空中移除揮發性物質，獲得紅色泡沫物。使產物溶於醋酸乙酯中，並以1.0N鹽酸水溶液洗滌。將水層以醋酸乙酯逆萃取。合併有機萃液，以鹽水洗滌，且以硫酸鎂脫水乾燥。過濾有機溶液，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質，獲得琥珀色-橘色泡沫物。使產物在真空中，於室溫下乾燥，獲得388毫克非晶質琥珀色-橘色固體。

LC-MS滯留時間2.83分鐘；624 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 4.6x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為4毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為7分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



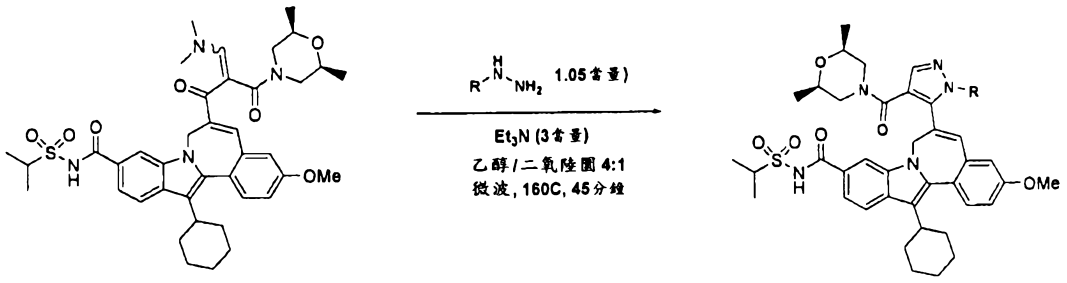
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

於25毫升圓底燒瓶中，使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基- (385毫克，0.616毫莫耳)溶於二氯甲烷(6.2毫升)中，將丙烷-2-磺醯胺(233毫克，1.892毫莫耳)與DMAP (230毫克，1.880毫莫耳)添加至反應物中，接著為EDC (177毫克，0.924毫莫耳)。將反應物置於氮大氣下，並於室溫下攪拌18.5小時。以醋酸乙酯稀釋反應物，且以1.0N鹽酸水溶液洗滌。合併水相，及以醋酸乙酯逆萃取。合併有機層，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機溶液以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除溶劑，獲得非晶質橘色固體/泡沫物，使其在真空中乾燥，獲得415毫克粗產物。

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

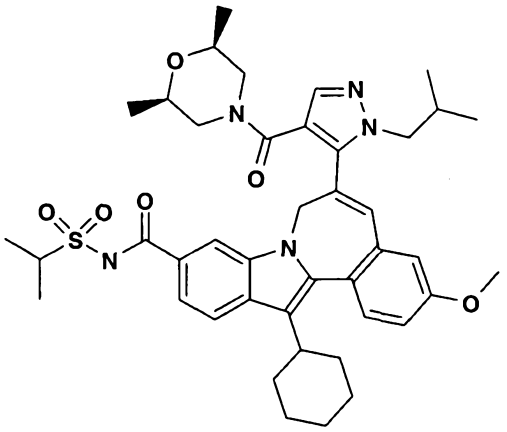
分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為5分鐘，保持時間為2分鐘及分析時間為7分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

將此粗產物使用於後續吡唑合成，未進行任何進一步純化。



下列類似物可使用下文所述之一般操作法製成。

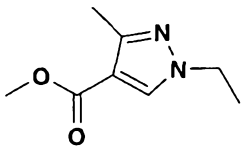
乙醇(547微升)與二氧陸圜(137微升)中之7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[(2E,Z)-3-(二甲胺基)-2-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-酮基-2-丙烯基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-(100毫克，0.137毫莫耳)。於0.5-2毫升微波反應容器中，將肼試劑(0.146毫莫耳)、接著TEA(58.2微升，0.417毫莫耳)添加至反應物中。將容器在氮大氣下加蓋，並在160℃下加熱45分鐘。將反應物在DMF/乙腈中稀釋，及使產物化合物藉逆相HPLC純化。

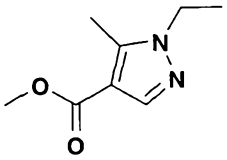


7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

將此化合物使用逆相HPLC，以下文所列示之儀器配置，使用梯度液方法Bin#16單離。Dionex APS-3000：Chromeleon 6.70 sp1 LC軟體；Thermo-Finnigan Xcalibur MS軟體；關於分析之Dionex P680二元泵；Dionex PP150二元泵預備；Dionex UVD340U UV光譜儀；Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS偵測器；Thermo-Finnigen MSQ Surveyor Plus質譜儀。**LC條件**：管柱；Waters Xbridge 19x200毫米5微米C18；防護管柱；Waters Xbridge 19x10毫米5微米C18；流動相；A = 水，20 mM NH_4OH；B = CAN。LC-MS滯留時間5.47分鐘；756.87 m/z (MH+)。LC數據係使用Masslynx 4.0 SP4，以裝有：具有Harney 4孔注射模組之CTC-Leap HTS-PAL自動取樣器、Waters 1525二元泵、在220毫微米下之Waters 2488 UV偵測器、Polymer Lab 1000 ELS偵測器(evap.溫度 = 90℃，Neb.溫度= 80C)及具有4路徑MUX來源之Waters LCT質譜儀之系統記錄。試樣係使用Ascentis 4.6x50毫米5微米C18管柱分析，採用溶離條件，流率為2毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑

A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為8分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為9分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS離子化作用係以ESI正模式，使用Waters LCT質譜儀。





1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯與1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

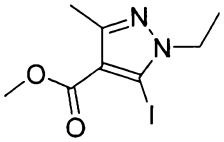
於氮大氣至0℃下，使2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸甲酯(1.712克，10毫莫耳)懸浮於乙醚(50毫升)中。然後添加乙醚(13毫升)中之乙基肼草酸鹽(1.651克，11毫莫耳)、三乙胺(7.0毫升，50.2毫莫耳)及乙醇(6毫升)。所形成之混合物慢慢地變成較均質，並在0℃下持續攪拌40分鐘，接著移除冰浴，且將混合物再攪拌1.5小時。然後，使反應物於醋酸乙酯與1.0N鹽酸水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃液水相。合併有機層，且相繼以1.0N鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，而產生黃色油，轉移至苯中之小梨形燒瓶，使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使試樣在真空中，於迴轉式蒸發器上短暫地乾燥，而產生1.549克黃色液體/油。

1H NMR分析顯示異構物之混合物為53:46比例。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40 (t, J = 7.32 Hz, 3.01H) 1.46

(t, J = 7.32 Hz, 3.56H) 2.44 (s, 3.45H) 2.52 (s, 2.99H) 3.79 (s, 3.49H) 3.79 (s, 2.79H) 4.05-4.13 (m, 4.44H) 7.80 (s, 1.09H) 7.82 (s, 0.86H).

LC-MS滯留時間0.80分鐘；169 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1-乙基-5-碘基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

於100毫升RB中，使1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯，與1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯混合物(1.539克，9.15毫莫耳)之混合物溶於無水THF (44毫升)中。將反應物置於氮大氣下，並冷卻至-78℃，然後，以逐滴方式添加戊烷中之正-丁基鋰(5.49毫升，10.98毫莫耳)2.0M。接著，將橘色溶液在-78℃下浸入-44℃下之乙腈/CO2浴液中，並攪拌1小時。使反應物冷卻至-78℃，並經由套管添加碘(2.55克，10.07毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液，歷經大約10分鐘。於添加碘後，將反應物在-78℃下攪拌10分鐘，然後移除冷浴，並使反應物溫熱至室溫，歷經1小時。以飽和氯化銨水溶液

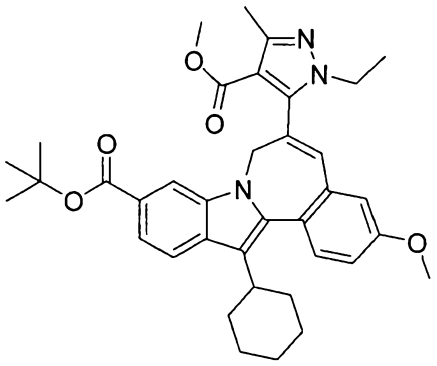
使反應淬滅，且於醋酸乙酯中萃取。使反應物於醋酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間作分液處理，以亞硫酸鈉水溶液，並再一次以飽和氯化銨水溶液，及以鹽水洗滌。使產物溶液以硫酸鎂脫水乾燥，並使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。粗產物係被單離成琥珀色油(約2.1克)。將標題化合物(R_f= 0.66，在50%醋酸乙酯/己烷中，於Analtech Uniplate矽膠GHLF 250微米TLC板上)藉矽膠層析單離。使粗製反應物吸附至使用二氯甲烷之5.5克矽膠上，及在以使用己烷中之10%醋酸乙酯之管柱填充之55.9克矽膠漿液上層析。以己烷中之10%醋酸乙酯溶離，接著為己烷中之15%、20%、25%、30%、40%、50%及最後至70%醋酸乙酯之階式梯度液，產生經純化之產物，及粗製反應組份分離。

標題化合物(424毫克，30%)係被單離成接近無色固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40 (t, J = 7.17 Hz, 3H) 2.45 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.24 (q, J = 7.32 Hz, 2H).

LC-MS滯留時間1.19分鐘；295 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。



7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙基酯

於20毫升微波容器中，裝填7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)-，1,1-二甲基乙酯(300毫克，0.409毫莫耳)、1-乙基-5-碘基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(169毫克，0.573毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯化鈀(II)(29.6毫克，0.042毫莫耳)及1克經活化之3A分子篩。將反應容器加蓋，並抽氣，且以氮充填，經過三次循環。將二氧陸圜添加至反應物中，並使試劑在室溫下溶解。將密封之反應物在120℃下加熱17小時。將醋酸乙酯添加至反應物中，並使反應物經過0.45微米Whatman autovial濾器過濾。以醋酸乙酯沖洗濾餅，及在真空中自濾液移除揮發性物質，獲得508毫克黃色油。使具有錫氣味之粗產物溶於13毫升二氧陸圜中，並與氟化鉀水溶液一起攪拌2小時。企圖過濾溶液失敗，並將水溶液/有機懸浮液倒入分液漏斗中，且添加醋酸乙酯，及以醋酸乙酯萃取水層。將有機層以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除揮發性物質，

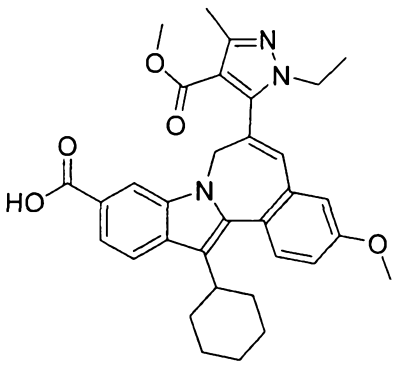
獲得446毫克琥珀色油，其仍具有錫之氣味。使粗產物吸附至使用二氯甲烷之1.1克矽膠上，並於以二氯甲烷裝填之15.0克矽膠管柱漿液上純化。使管柱以二氯甲烷至二氯甲烷中之2%醋酸乙酯之階式梯度液溶離，及最後以二氯甲烷中之5%醋酸乙酯沖洗。合併產物溶離份，且在真空中移除溶劑，而得標題化合物(152毫克，61%)，為非晶質黃色固體。化合物具有輕微氣味表示微量錫可能存在。將產物使用於後續步驟，無需進一步純化。

1H NMR顯示試樣可能含有丁基錫不純物。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.64 (s, 3H) 0.81-0.89 (m, 2H) 0.91 (t, J = 7.32 Hz, 2.5H, Sn化合物) 1.20-1.31 (m, 7H) 1.31-1.41 (m, 3H) 1.43-1.55 (m, 3H) 1.56 (s, 5H) 1.58 (s, 8H) 1.60-1.68 (m, 2H) 1.77 (d, J = 9.46 Hz, 2H) 1.94 (d, J = 7.63 Hz, 1H) 2.03 (s, 0.9H, EtOAc) 2.07 (s, 2H) 2.45 (s, 0.4H) 2.47 (s, 3H) 2.53 (s, 0.3H) 2.85 (t, J = 11.90 Hz, 1H) 3.50 (d, J = 54.93 Hz, 3H) 3.73-3.85 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.08-4.14 (m, 0.8H, EtOAc與不純物) 4.59 (q, J = 7.22 Hz, 1H) 4.66 (d, J = 13.43 Hz, 1H) 4.95 (d, J = 14.04 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.92 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.05 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.63 (dd, J = 8.55, 1.53 Hz, 1H) 7.78-7.83 (m, 1H) 7.85 (s, 1H).

LC-MS滯留時間2.74分鐘；610 m/z (MH+)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑

B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



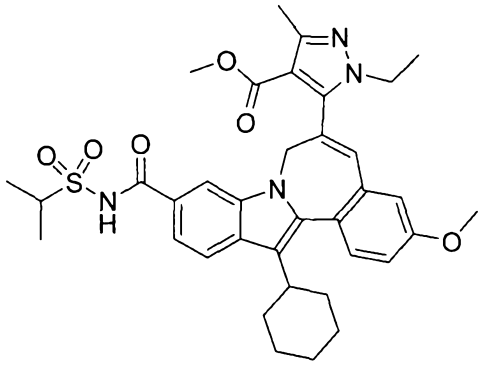
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-

使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯(151毫克，0.248毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(2毫升)中，並添加TFA(2.000毫升)。將反應物在氮大氣及室溫下攪拌2.5小時。使用迴轉式蒸發器，在真空中自反應物移除揮發性物質，獲得橘色/琥珀色油。使油性產物溶於二氯甲烷與苯之混合物中，及在真空中移除揮發性物質，獲得黃色非晶質固體。使固體懸浮於苯-二氯甲烷中，並在真空中再一次移除揮發性物質。使產物在真空中，於室溫下乾燥，獲得151毫克黃色固體，具有些微錫之氣味。將產物以添加1.5至2毫升二氯甲烷與數毫升己烷研製。將此懸浮液加熱至回流，然後使其冷卻。過濾作為淡黃色非晶質固體之產物，且以己烷沖洗，及在真空中，於室溫下乾燥，產生114.7

毫克標題化合物。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.60 (s, 3H) 0.88 (t, J = 7.02 Hz, 1H) 1.19-1.33 (m, 3H) 1.34-1.58 (m, 3H) 1.79 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 1.96 (s, 1H) 2.08 (s, 3H) 2.51 (s, 3H) 2.86 (t, J = 11.60 Hz, 1H) 3.41-3.71 (m, 3H) 3.73-3.89 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.49 (s, 6H) 4.70 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 4.96 (d, J = 12.21 Hz, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.70, ,2.59 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.76 (dd, J = 8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.87分鐘；552 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-

基]-1-乙基-3-甲基-, 甲基酯

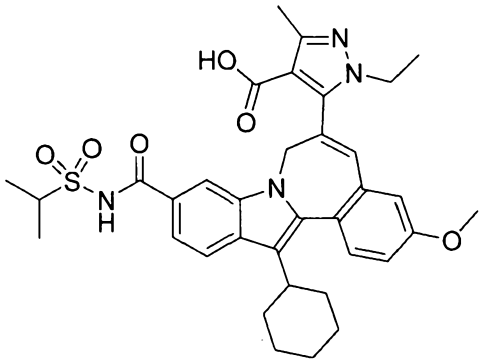
使7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基- (109.4毫克，0.198毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(2毫升)中，並將丙烷-2-磺醯胺(82毫克，0.666毫莫耳)與DMAP (77.8毫克，0.637毫莫耳)添加至反應物中。在添加DMAP後，反應變成均勻黃色溶液。將EDC (57.7毫克，0.301毫莫耳)添加至反應物中，並將反應物在氮大氣下加蓋，且在室溫下攪拌2天。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得128毫克產物，為黃色泡沫物。

1H NMR分析顯示醋酸乙酯與大約0.24當量之丙烷-2-磺醯胺試劑存在。使用此物質無需進一步純化。

LC-MS滯留時間1.84分鐘；657 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.66 (s, 2H) 0.79-0.94 (m, 2H) 1.28-1.39 (m, 2H) 1.45-1.49 (m, 6H) 1.50-1.56 (m, 1H) 1.79 (d, J = 8.85

Hz, 2H) 1.96 (s, 2H) 2.05-2.11 (m, 2H) 2.26 (s, 7H, H_2O 吸收峰) 2.49 (s, 3H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.38-3.71 (m, 4H) 3.74-3.88 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.01-4.08 (m, 1H) 4.69 (d, J = 15.26 Hz, 1H) 4.94 (d, J = 12.51 Hz, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.75 Hz, 1H) 7.08 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.38 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.89 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.30 (s, 1H).



1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-乙基-3-甲基-

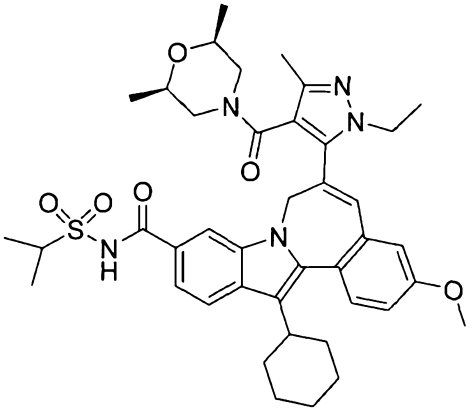
使1H-吡唑-4-羧酸, 5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-乙基-3-甲基-, 甲酯(127毫克, 0.193毫莫耳)溶於THF (3毫升)中, 並將甲醇(3毫升)添加至溶液中。將氫氧化鈉(3毫升, 3.00毫莫耳, 1.0N水溶液)添加至均勻黃色溶液反應物中。在添加氫氧化鈉溶液完成後, 反應轉變成薔薇色-帶混濁紅色。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌, 且最後變成透明薔薇色溶液。將反應物在室溫及氮大氣下攪拌。40小時後, HPLC分析顯示78%轉化成產物。將氫氧化鈉(1.0毫升, 1.00毫莫耳, 1.0N水溶液)添加至反應物中, 並將反應

物於氮大氣下再攪拌24小時。使用迴轉式蒸發器，使反應物在真空中濃縮至乾涸，伴隨著環境溫度下之浴液。使粉紅色固體殘留物於醋酸乙酯與1.0N鹽酸水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水相，且合併有機層，及相繼以1.0N鹽酸水溶液與鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得黃色固體，使其在真空中，於室溫下乾燥，獲得108毫克標題化合物，為非晶質黃色固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.71 (s, 3H) 0.81-0.94 (m, 2H) 0.96-1.20 (m, 3H) 1.23-1.27 (m, 3H) 1.27-1.37 (m, 3H) 1.41 (t, J = 7.17 Hz, 6H) 1.45-1.53 (m, 2H) 1.60-1.73 (m, 1H) 1.77 (d, J = 11.90 Hz, 2H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.04-2.08 (m, 1H) 2.47 (s, 2H) 2.77-2.89 (m, 1H) 3.43-3.69 (m, 4H) 3.70-3.86 (m, 2H) 3.99-4.06 (m, 2H) 4.61 (d, J = 10.07 Hz, 1H) 4.95 (d, J = 13.73 Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.03-7.10 (m, 1H) 7.42 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 1H) 7.79-7.91 (m, 2H) 8.76 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.50分鐘；643 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC

之微質量平台，以電噴霧模式測定。



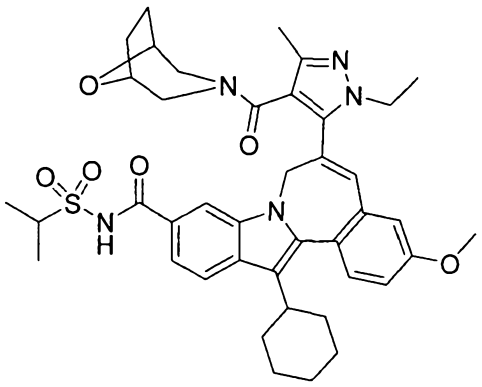
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-乙基-3-甲基- (61.1毫克，0.095毫莫耳)溶於DMF (948微升)中，並將HATU (80毫克，0.210毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並於室溫下攪拌1小時。將DMAP (36.7毫克，0.300毫莫耳)添加至反應物中，接著為胺試劑(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉(35.2微升，0.284毫莫耳)。將透明黃色反應溶液在氮大氣下加蓋，且將反應物於室溫下攪拌42小時。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物以乙腈稀釋至2毫升，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x150毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，

梯度液為50%溶劑A/50%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為25分鐘，使用操作時間為30分鐘，使用%A = 10%乙腈，90%水，0.1% TFA %B = 90%乙腈，10%水，0.1% TFA溶劑系統。產物之滯留時間為16.16至17.47分鐘。合併產物溶離份，及使用迴轉式蒸發器，在真空中移除揮發性物質。使標題化合物在真空中，於室溫下乾燥，產生36.3毫克，為黃色非晶質固體。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.68 (s, 4H) 0.75-0.93 (m, 2H) 1.05 (s, 1H) 1.30-1.45 (m, 6H) 1.51 (dd, J = 21.82, 6.26 Hz, 7H) 1.79 (d, J = 10.68 Hz, 2H) 1.89-2.02 (m, 3H) 2.03-2.16 (m, 3H) 2.26 (s, 12H) 2.88 (t, J = 10.68 Hz, 1H) 2.95-3.31 (m, 3H) 3.34-3.75 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.03-4.11 (m, 1H) 4.17 (s, 2H) 4.57 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 4.87 (d, J = 15.56 Hz, 1H) 6.74-6.86 (m, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.12 (d, J = 7.02 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.90 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 10.66 (s, 1H).

LC-MS滯留時間1.93分鐘；740 m/z (MH-)。LC數據係被記錄於裝有Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50毫米管柱之Shimadzu LC-10AS液體層析儀上，使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器，採用溶離條件，流率為5毫升/分鐘，梯度液為100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為3分鐘，保持時間為1分鐘及分析時間為4分鐘，其中溶劑A為5%乙腈/95% H_2O/10 mM醋酸銨，且溶劑B為5% H_2O/95%乙腈/10 mM醋酸銨。MS數據係使用關於LC之微質量平台，以電噴霧模式測定。



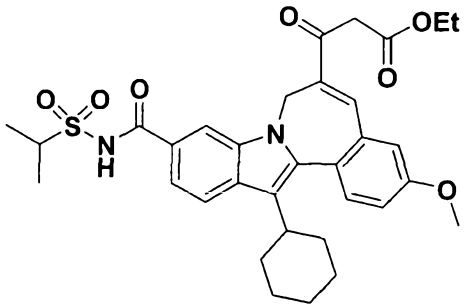
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-3-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-

使1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-乙基-3-甲基-(45.8毫克，0.071毫莫耳)溶於DMF (710微升)中，並將HATU (62.7毫克，0.165毫莫耳)添加至反應物中。將反應物在氮大氣下加蓋，並在室溫下攪拌1小時。將DMAP (37.1毫克，0.304毫莫耳)添加至反應物中，接著為胺試劑8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(23.3毫克，0.156毫莫耳)。將反應物於氮大氣下再一次加蓋，並於室溫下攪拌42小時。使產物於Shimadzu高壓液相層析法系統上純化，採用與SCL-10A控制器、SIL-10A自動取樣器及FRC-10A溶離份收集器形成界面之Discovery VP軟體。將反應物以乙腈稀釋至2毫升，使用Waters Sunfire Prep C18 OBD，5微米19毫米x150毫米管柱純化，且使用在偵測器波長為220毫微米下之SPD-10AV UV-Vis偵測器監測，採用溶離條件，流率為25毫升/分鐘，梯度液為50%溶劑A/50%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度液時間為25分鐘，使用

%A = 10% 乙腈，90% 水，0.1% TFA %B = 90% 乙腈，10% 水，0.1% TFA 溶劑系統。產物之滯留時間為 14.77 至 15.57 分鐘。使用迴轉式蒸發器，在真空中自產物溶離份移除揮發性物質。使標題化合物在真空中，於室溫下乾燥，產生 28.2 毫克黃色非晶質固體。

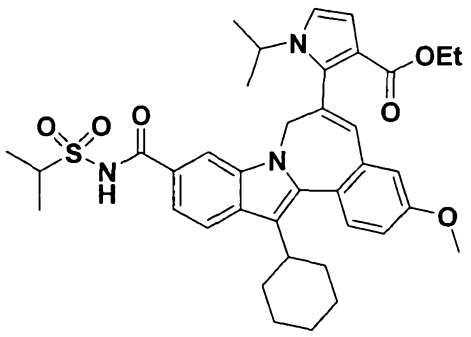
1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.68 (s, 1H) 1.14-1.30 (m, 2H) 1.32-1.55 (m, 11H) 1.55-1.72 (m, 3H) 1.80 (t, J = 10.68 Hz, 2H) 1.90-2.02 (m, 2H) 2.11 (s, 12H) 2.19-2.34 (m, 4H) 2.85 (t, J = 11.75 Hz, 1H) 2.98 (d, J = 11.90 Hz, 1H) 3.13 (s, 1H) 3.25-3.68 (m, 2H) 3.74-3.91 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 4.00-4.10 (m, 1H) 4.19 (d, J = 27.77 Hz, 2H) 4.55 (d, J = 14.95 Hz, 1H) 4.80 (d, J = 14.65 Hz, 1H) 5.03 (s, 0.15H) 6.82 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.11 (dd, J = 8.70, 2.59 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 8.55 Hz, 1H) 7.62 (d, J = 7.63 Hz, 2H) 7.81-8.01 (m, 1H) 10.51 (s, 1H).

LC-MS 滯留時間 1.79 分鐘；738 m/z (MH-)。LC 數據係被記錄於裝有 Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50 毫米管柱之 Shimadzu LC-10AS 液體層析儀上，使用在偵測器波長為 220 毫微米下之 SPD-10AV UV-Vis 偵測器，採用溶離條件，流率為 5 毫升/分鐘，梯度液為 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度液時間為 3 分鐘，保持時間為 1 分鐘及分析時間為 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% 乙腈/95% H_2O/10 mM 醋酸銨，且溶劑 B 為 5% H_2O/95% 乙腈/10 mM 醋酸銨。MS 數據係使用關於 LC 之微質量平台，以電噴霧模式測定。



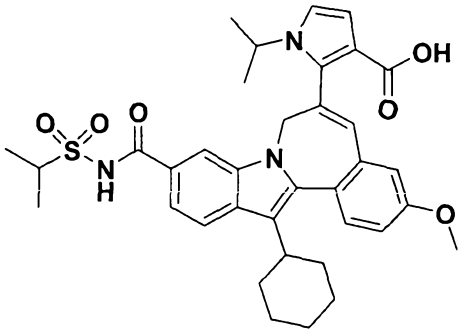
7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-丙酸，13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-β-酮基-，乙酯.

於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-(4克，7.45毫莫耳)在THF (20毫升)中之經攪拌溶液內，添加CDI (1.151克，7.10毫莫耳)，並將混合物在45℃下加熱0.5小時，且使反應混合物冷卻，及轉移至氯化鎂(1.419克，14.91毫莫耳)與甲基丙二酸鉀(2.54克，14.91毫莫耳)在THF (15毫升)中之懸浮液內。添加另外之THF (40毫升)，以溶解隨後發生之沉澱。將反應混合物於室溫下攪拌0.5小時，然後在60℃下加熱過夜。使Rxn混合物冷卻至室溫，並以EtOAc稀釋，以1N HCl鹽水洗滌，及脫水乾燥($Mg2SO_4$)。使粗產物於Thomson 160克管柱上純化(MeOH/DCM：0至25%)，而得產物，為帶紅色固體(3.8克，84%)。LC/MS方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.418分鐘，m/z 607 (MH^+).



1H-吡咯-3-羧酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-，乙酯.

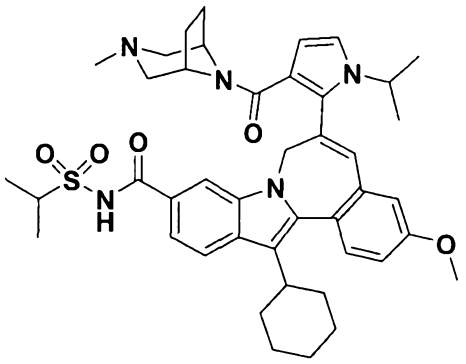
於7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-丙酸，13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-β-酮基-，乙酯(0.8克，1.055毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加丙-2-胺(0.624克，10.55毫莫耳)與甲苯磺酸(10.03毫克，0.053毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌0.5小時，並在0℃下添加1,2-二溴基醋酸乙酯(0.337克，1.371毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後添加氫化鈉(0.051克，2.110毫莫耳)，且於室溫下攪拌10分鐘，將混合物在60℃下加熱3小時，並冷卻至室溫，以EtOAc稀釋，且以冰冷HCl (1N)、鹽水洗滌，及脫水乾燥($MgSO_4$)。使粗產物於Biotage 25M管柱上純化(EtOAc/己烷：5-100%)，而得化合物，為米黃色泡沫物(0.26克，35%)。LC/MS方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.631分鐘，m/z 672 (MH^+).



1H-吡咯-3-羧酸, 2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-.

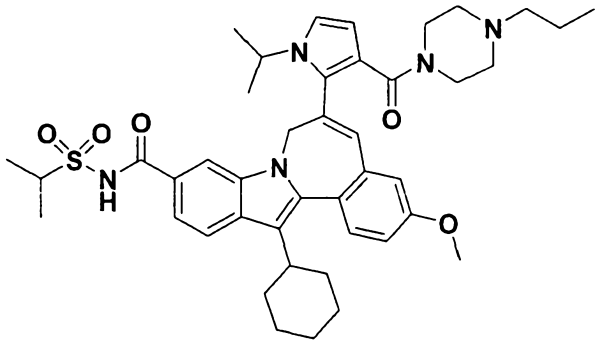
於1H-吡咯-3-羧酸, 2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-, 乙酯(80毫克, 0.119毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內, 添加三甲基矽烷醇化鉀(45.8毫克, 0.357毫莫耳)。將混合物於氮氣下攪拌30分鐘, 並添加另外之三甲基矽烷醇化鉀(100毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌2天, 且以EtOAc稀釋, 以冷1N HCl鹽水洗滌, 脫水乾燥($MgSO_4$), 及移除溶劑, 而得酸, 為米黃色固體(71毫克, 88%)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.80 (1H, 寬廣 s.), 7.81-7.89 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.45-7.52 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 6.29 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.69, 2.64 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.27 Hz), 6.47-6.76 (3H, m), 4.98 (1H, d, J = 13.85 Hz), 4.61 (1H, d, J = 14.60 Hz), 3.97-4.07 (1H, m), 3.89 (1H, s), 3.34-3.52 (1H, m), 2.73-2.89 (1H, m), 1.87-2.12 (4H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 0.81-1.55 (19H, m). LC/MS方法: 開始%B: 0; 最後%B: 100; 梯度液時間: 3分鐘; 停止時間: 4分鐘; 流率: 4毫升/分鐘; 波長: 220, 溶劑A: 10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸; 溶劑B: 10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸; 管柱: XBridge 4.6

x 50 毫米 S5。LC/MS：滯留時間 3.503 分鐘，m/z 644 (MH^+).

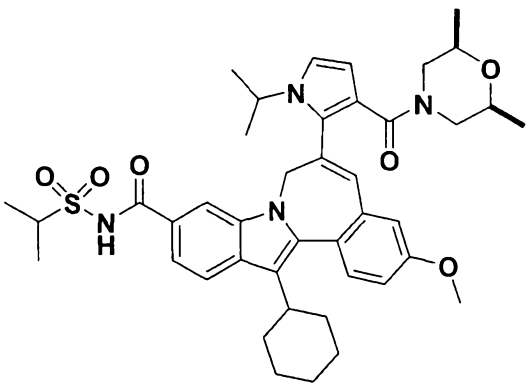


13-環己基-6-(1-異丙基-3-(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羰基)-1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.87 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.78 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.31 Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 2.77 Hz), 6.83 (1H, 寬廣 s.), 6.69 (1H, 寬廣 s.), 6.48 (1H, 寬廣 s.), 4.91 (1H, d, J = 15.36 Hz), 4.55 (1H, d, J = 15.61 Hz), 4.48 (1H, 寬廣 s.), 4.01-4.13 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.58 (1H, 寬廣 s.), 3.12 (1H, 寬廣 s.), 2.78-2.92 (1H, m), 1.70-2.34 (14H, m), 1.13-1.68 (16H, m), 1.05 (1H, 寬廣 s.), 0.52 (1H, 寬廣 s.), -0.30 (1H, 寬廣 s.). LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3 分鐘；停止時間：4 分鐘；流率：4 毫升/分鐘；波長：220，溶劑 A：10% MeOH/90% H_2O/0.1% 三氟醋酸；溶劑 B：10% H_2O/90% MeOH/0.1% 三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50 毫米 S5。LC/MS：滯留時間 3.331 分鐘，m/z 752 (MH^+).

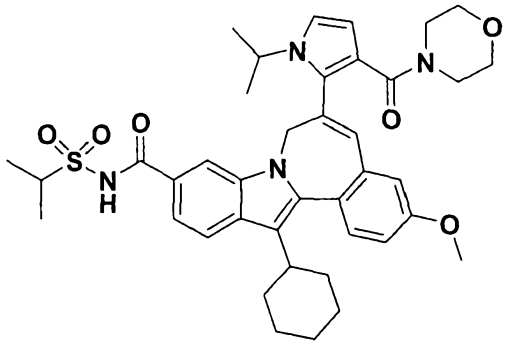


13-環己基-6-(1-異丙基-3-(4-丙基六氫吡啡-1-羰基)-1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圓烯-10-羧醯胺. 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.87 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.79 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.31 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.69, 2.64 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.52 Hz), 6.78 (1H, 寬廣 s.), 6.68 (1H, s), 6.32 (1H, d, J = 2.27 Hz), 4.91 (1H, d, J = 14.60 Hz), 4.55 (2H, d, J = 14.86 Hz), 3.99-4.50 (2H, m), 3.95-4.32 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.70-3.19 (5H, m), 1.86-2.16 (8H, m), 1.67-1.84 (2H, m), 1.09-1.64 (18H, m), 0.65-0.83 (3H, m). LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.330分鐘，m/z 754 (MH^+).



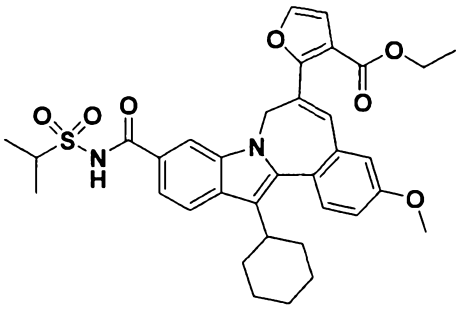
13-環己基-6-(3-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羰基)-1-異丙基

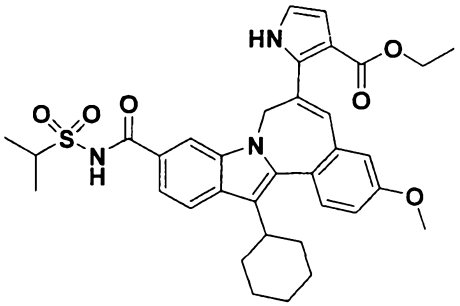
-1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺. 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.87-7.93 (1H, m), 7.75 (1H, 寬廣 s.), 7.44-7.66 (2H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 6.90 (1H, 寬廣 s.), 6.83 (1H, 寬廣 s.), 6.64 (1H, 寬廣 s.), 6.37 (1H, 寬廣 s.), 4.90 (0H, d, J = 14.86 Hz), 4.57 (1H, s), 4.31-4.50 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.85-3.92 (1H, m), 2.70-3.74 (5H, m), 1.84-2.25 (7H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 0.97-1.66 (20H, m), 0.53-0.93 (5H, m)；LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米 S5。LC/MS：滯留時間3.550分鐘, m/z 741 (MH^+).



13-環己基-6-(1-異丙基-3-(嗎福啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺. 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.21 (1H, 寬廣 s.), 7.92 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.84 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.31 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.81 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.69, 2.64 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.77 Hz), 6.82 (1H, 寬廣 s.), 6.69 (1H, s), 6.36 (1H, d, J = 2.52 Hz), 4.94 (1H, d, J = 14.86 Hz), 4.56 (1H, d, J = 15.11 Hz), 4.38 (1H, 寬廣 s.), 4.02-4.12

(1H, m), 3.94 (3H, s), 3.58-4.14 (2H, m), 2.53-3.28 (6H, m), 1.95 (1H, 寬廣 s.), 1.88-2.30 (4H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.08-1.64 (16H, m).



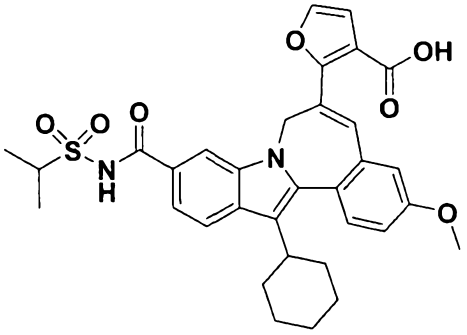


3-呋喃甲酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-, 乙基酯

1H-吡咯-3-羧酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-, 乙基酯

於起始 7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-6-丙酸，13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-β-酮基-, 乙酯 (1.200 克，1.978 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，添加 THF 中之 1,2-二溴基醋酸乙酯 (0.26M，9.13 毫升，2.373 毫莫耳)。然後，使 NH_3 起泡通過混合物，歷經 10 分鐘，並使反應物於氨 (1 大氣壓) 下保持過夜。接著，將混合物在 60℃ 下加熱 2 小時，然後冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，且以冷 0.5N HCl (3x) 與鹽水洗滌。接著，使有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，並過濾，及使濾液在減壓下蒸發。使粗產物於 Biotage 40M 管柱上純化 (EtOAc/ 己烷 0% 至 100%)，而得黃色固體，使其藉預備 HPLC 進一步純化，而得標題呋喃 (65 毫克，5%) 與標題吡咯 (145 毫克，11%)。呋喃產物：1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ

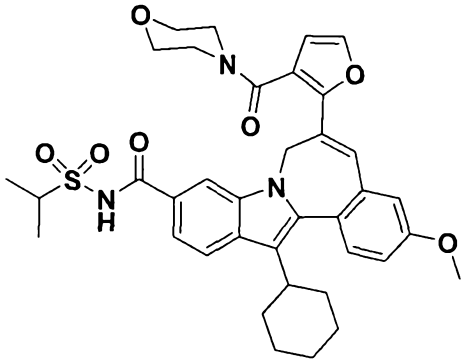
ppm 8.10 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.81 (1H, s), 7.49-7.63 (3H, m), 7.05-7.18 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 2.01 Hz), 5.93 (1H, d, J = 14.35 Hz), 4.28-4.47 (3H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.79-2.96 (1H, m), 1.86-2.23 (4H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 1.44 (6H, d, J = 6.80 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.05 Hz), 1.27-1.60 (4H, m). LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.736分鐘，m/z 631 (MH^+). 吡咯產物：1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 11.02 (1H, 寬廣s.), 8.03 (1H, 寬廣s.), 7.84 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.81 (1H, s), 7.47-7.56 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.58-6.64 (2H, m), 5.44 (1H, d, J = 17.63 Hz), 4.51 (1H, d, J = 14.10 Hz), 4.18-4.35 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.81-3.97 (1H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 1.86-2.20 (4H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 1.12-1.55 (13H, m). LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.475分鐘，m/z 630 (MH^+).



3-呋喃甲酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯

基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-.

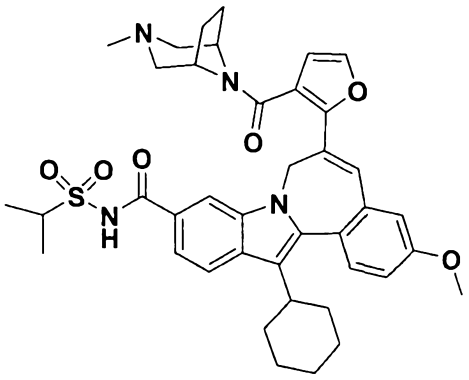
於3-呋喃甲酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-，乙酯(63毫克，0.100毫莫耳)與三甲基矽烷醇化鉀(128毫克，0.999毫莫耳)之混合物中，添加THF (2毫升)。將混合物於室溫及氮氣下攪拌2小時。以EtOAc稀釋，並以冷1N HCl洗滌，及脫水乾燥($MgSO_4$)，移除溶劑，而得酸(48毫克，80%)。LC/MS方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.558分鐘，m/z 603 (MH^+).



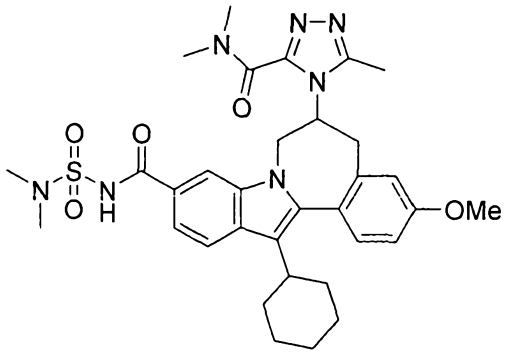
13-環己基-6-(3-(嗎福啉-4-羰基)呋喃-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺.

1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 1.01 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.44, 1.38 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.76 Hz), 7.33 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.56, 2.77 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.52 Hz), 6.48 (1H, d), 5.23 (1H, d), 4.40 (1H, d), 3.99-4.18 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.79-3.95 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m),

3.42-3.51 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 1.86-2.13 (4H, m), 1.14-1.83 (12H, m)；LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.276分鐘，m/z 711 (MH^+).

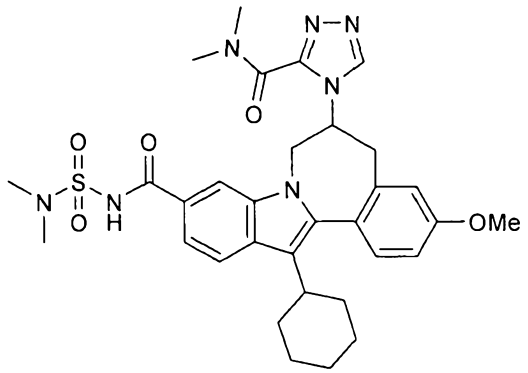


13-環己基-6-(3-(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羰基)呋喃-2-基)-1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-N-(異丙基磺醯基)-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺. LC/MS 方法：開始%B：0；最後%B：100；梯度液時間：3分鐘；停止時間：4分鐘；流率：4毫升/分鐘；波長：220，溶劑A：10% MeOH/90% H_2O/0.1%三氟醋酸；溶劑B：10% H_2O/90% MeOH/0.1%三氟醋酸；管柱：XBridge 4.6 x 50毫米S5。LC/MS：滯留時間3.503分鐘，m/z 644 (MH^+).



5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[3-[(二甲胺基)羰基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6,7-二氫-3-甲氧基-. 於乙二醯胺，N'-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-6,7-二氫-3-甲氧基-5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-N,N-二甲基-(19.9毫克，0.033毫莫耳)在CH_2Cl_2(1毫升)中之混合物內，在0℃及N_2下，添加五氯化磷(20.4毫克，0.098毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌2小時，然後以乙醯基肼(7.25毫克，0.098毫莫耳)添加。將混合物在0℃下攪拌1小時，接著於室溫下21小時。於混合物中，添加另外14.5毫克(0.196毫莫耳)乙醯基肼，蒸發至乾涸，添加$PhCH_3$(1毫升)，然後在120℃下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫，接著蒸發。將殘留物以MeOH稀釋，及藉由使用Shimadzu-VP預備之逆相HPLC純化，使用分離方法，獲得產物之TFA鹽：溶劑A = 10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA，溶劑B = 90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA，開始%B = 60，最後%B = 90，梯度液時間 = 10分鐘，停止時間 = 12分鐘，流率 = 30毫升/分鐘，管柱：Xterra Prep MS C18 5u 30x50毫米，溶離份收集：7.02-7.62分鐘(在220毫微米下之UV偵測)。LC/MS係利用具有在220毫微米下之UV偵測，及Waters Micromass之

Shimadzu-VP 儀器進行。HPLC 方法：溶劑 A =10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA，溶劑 B =90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA，開始 %B = 0，最後 %B = 100，梯度液時間 = 2 分鐘，停止時間 = 3 分鐘，流率 = 5 毫升 / 分鐘，管柱：Xterra MS C18 S7 3.0 x 50 毫米；(ES+) m/z $(M+H)^+$ = 648.41, HPLC R_t = 1.787 分鐘。HPLC 方法：溶劑 A = 5% MeCN-95% H_2O-10 mM NH_4OAc，溶劑 B =95% MeCN-5% H_2O-10 mM NH_4OAc，開始 %B = 0，最後 %B = 100，梯度液時間 = 2 分鐘，停止時間 = 3 分鐘，流率 = 5 毫升 / 分鐘，管柱：Phenomenex Lina C18 5 微米 3.0 x 50 毫米；(ES+) m/z $(M+H)^+$ = 648.38, HPLC R_t = 1.260 分鐘。分析 HPLC 係利用具有在 254 毫微米及 256 毫微米下之 UV 偵測之 Shimadzu-VP 儀器進行，分析 HPLC 方法：溶劑 A =5% MeCN-95% H_2O-0.1% TFA，溶劑 B =95% MeCN-5% H_2O-0.1% TFA，開始 %B = 10，最後 %B = 100，梯度液時間 = 10 分鐘，停止時間 = 20 分鐘，流率 = 1 毫升 / 分鐘，管柱：Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 毫米，3.5 微米；R_t = 10.46 分鐘；管柱：Waters Xbridge 苯基 4.6 x 150 毫米，3.5 微米；R_t = 9.42 分鐘。



5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[3-[(二甲胺基)羰基]-4H-1,2,4-三唑-4-基]-N-[(二甲胺基)磺醯

基]-6,7-二氫-3-甲氧基-. 此實例係以如利用甲醯基肼作為偶合配對物所述之類似方式製成。藉Shimadzu-VP預備之逆相HPLC純化，使用分離方法，獲得產物之TFA鹽：溶劑A=10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA，溶劑B =90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA，開始%B = 40，最後%B = 90，梯度液時間= 10分鐘，停止時間= 12分鐘，流率= 30毫升/分鐘管柱：Xterra Prep MS C18 5u 30x50毫米，溶離份收集：9.57-9.99分鐘(在220毫微米下之UV偵測)。LC/MS係利用具有在220毫微米下之UV偵測，及Waters Micromass之Shimadzu-VP儀器進行。HPLC方法：溶劑A =10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA，溶劑B =90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA，開始%B = 0，最後%B = 100，梯度液時間= 2分鐘，停止時間= 3分鐘，流率= 5毫升/分鐘，管柱：Xterra MS C18 S7 3.0 x 50毫米；(ES+) m/z $(M+H)^+$= 634.45，HPLC R_t= 1.785分鐘。分析HPLC係利用具有在254毫微米與256毫微米下之UV偵測之Shimadzu-VP儀器進行，分析HPLC方法：溶劑A =5% MeCN-95% H_2O-0.1% TFA，溶劑B =95% MeCN-5% H_2O-0.1% TFA，開始%B = 10，最後%B = 100，梯度液時間= 10分鐘，停止時間= 20分鐘，流率= 1毫升/分鐘，管柱：Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150毫米，3.5微米；R_t= 10.33分鐘；管柱：Waters Xbridge苯基4.6 x 150毫米，3.5微米；R_t= 9.44分鐘。

生物學方法

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

HCV NS5B RdRp無性繁殖、表現及純化. 會使HCV基因型

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

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

將蛋白質使用三個連續層析步驟純化：肝素瓊脂糖CL-6B、polyU瓊脂糖4B及Hitrap SP瓊脂糖(Pharmacia)。層析緩衝劑係與溶胞緩衝劑相同，但未含有溶菌酶、脫氧核糖核酸酶I、MgCl2或蛋白酶抑制劑，且緩衝劑之NaCl濃度係根據關於將蛋白質裝填至管柱上之需要而調整。將各管柱以NaCl梯度液溶離，其係於長度上從5至50個管柱體積改變，依管柱類型而定。在最後層析步驟後，所形成之酵素純度

係>90%，以SDS-PAGE分析為基礎。將酵素分成數液份，並儲存於-80℃下。

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

經修改之HCV NS5B RdRp酵素檢測. 經修改之酵素檢測基本上係按關於標準酵素檢測所述進行，惟下述除外：使生物素化之寡dT12引物預捕獲於鏈霉胺基酸塗覆之SPA珠粒上，其方式是將引物與珠粒在檢測緩衝液中混合，並在室溫下培養一小時。於離心分離後，移除未結合之引物。使引物結合之珠粒再懸浮於20 mM Hepes緩衝劑pH 7.5中，並在最後濃度為20 nM引物與0.67毫克/毫升珠粒下，使用於檢

測中。在檢測中之添加順序：將酵素(14 nM)添加至經稀釋之化合物中，接著添加模板(0.2 nM)、3H-UTP(0.6 μCi，0.29 μM)及引物結合珠粒之混合物，以引發反應；所予濃度為最後。允許反應在30℃下進行4小時。

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

FRET檢測製劑. 為進行HCV FRET篩選檢測，係使用96-井細胞培養板。FRET肽(Anaspec公司)(Taliani等人，*Anal. Biochem.* **1996**, *240*, 60-67)係含有螢光供體EDANS，接近該肽之一端，與受體DABCYL，接近另一端。藉由供體與受體間之分子間共振能轉移(RET)，使該肽之螢光淬滅，但當NS3蛋白酶使肽分裂時，產物係自RET淬滅作用釋出，且供體之螢光變得顯而易見。檢測試劑係按下述製成：將得自Promega(#E153A)之5X細胞蟲螢光素酶細胞培養物溶胞試劑以dH_2O稀釋至1X，添加NaCl至最後為150 mM，將FRET肽自2 mM儲備液稀釋至最後20 μM。

為製備板，使HCV複製子細胞，使用或未使用海紫羅蘭屬(Renilla)蟲螢光素酶報告子基因，經胰蛋白酶化，並覆蓋在96-井板之各井中，其中經滴定之待測化合物係添加在第3至12直行中；直行1與2含有對照化合物(HCV對照抑制劑)，且底部橫列含有未具有化合物之細胞。然後，將板放置在37℃下之CO_2培養器中。

檢測. 在添加上述待測化合物(FRET檢測製劑)之後，於不同時間下將板移除，且每井添加Alamar藍色溶液(Trek

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

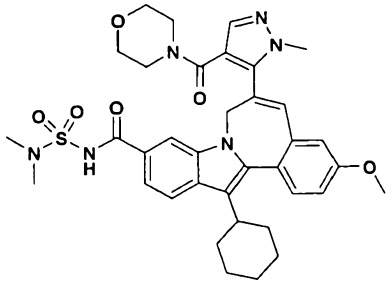
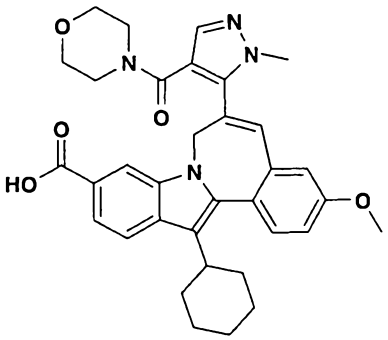
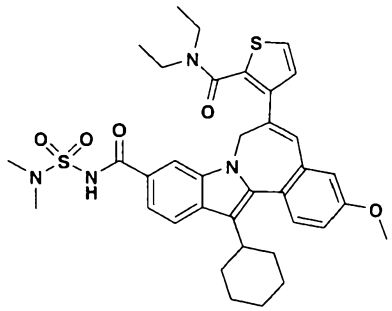
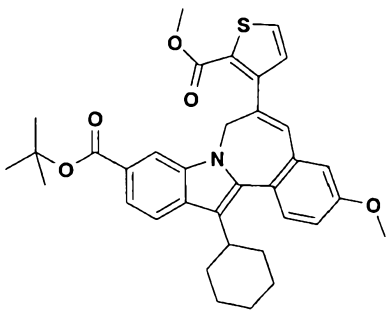
化合物分析係藉由定量相對HCV複製子抑制與相對細胞毒性數值進行。為計算細胞毒性數值，將得自對照井之平均Alamar藍色螢光信號設定為100%無毒性。接著，將各化合物試驗井中之個別信號除以平均對照組信號，並乘以100%，以測定百分比細胞毒性。為計算HCV複製子抑制值，平均背景值係於檢測期間結束時得自兩個含有最高量HCV蛋白酶抑制劑之井。此等數目係類似得自純真Huh-7細胞者。

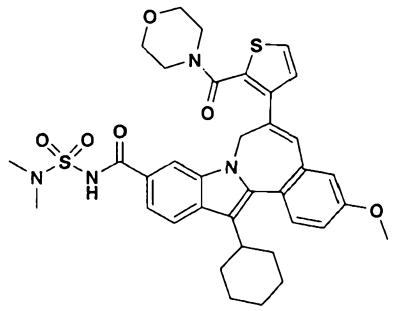
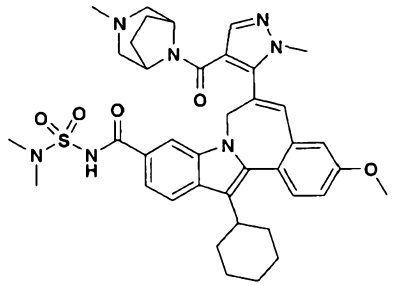
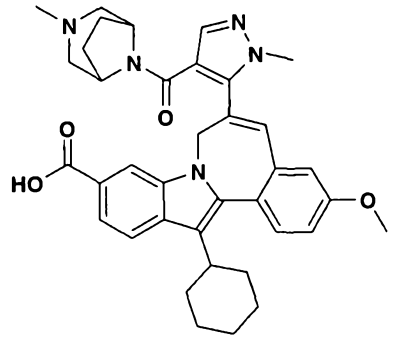
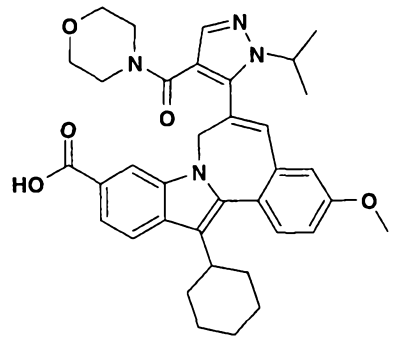
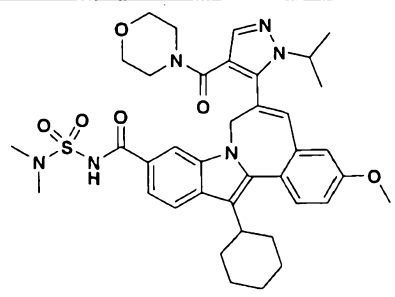
然後，將背景數目從得自對照井之平均信號中扣除，且此數目係作為100%活性使用。接著，將各化合物試驗井中之個別信號除以背景扣除後之平均對照值，並乘以100%，以測定百分比活性。關於蛋白酶抑制劑滴定之EC_{50}值係以會在FRET或蟲螢光素酶活性中造成50%降低之濃度計算。對化合物板所產生之兩個數目，百分比細胞毒性與百分比

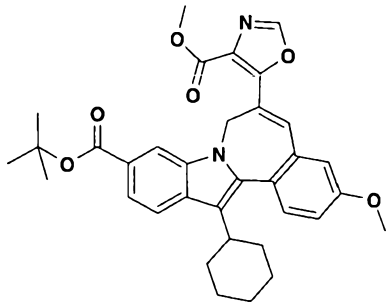
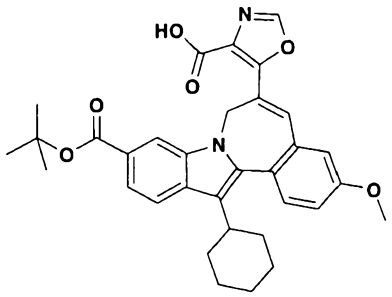
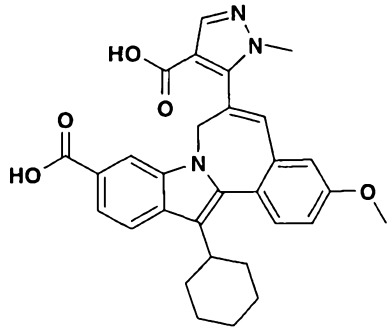
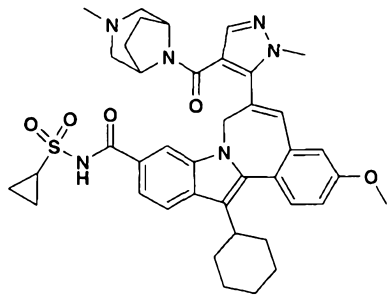
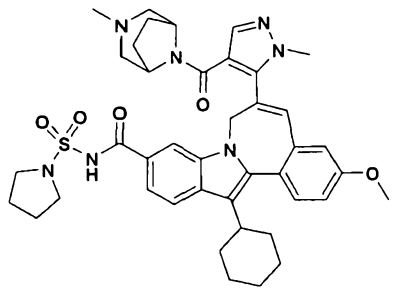
活性，係用以測定吾人感興趣之化合物，關於進一步分析。

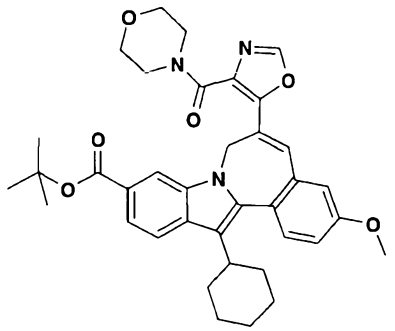
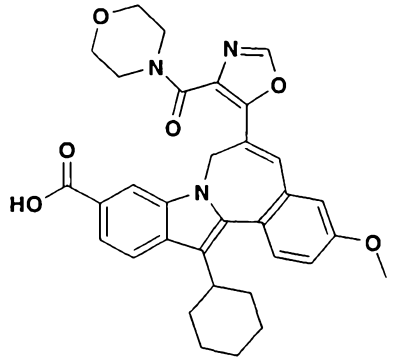
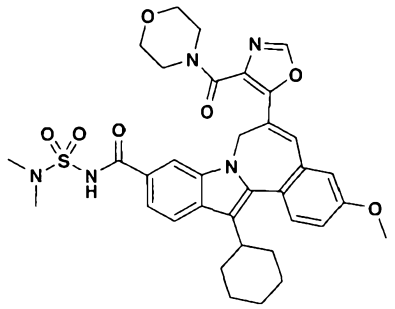
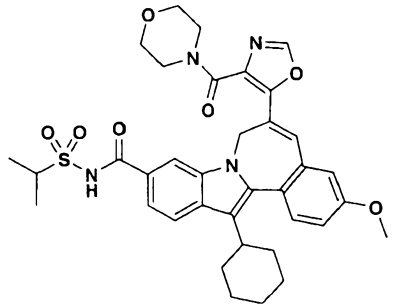
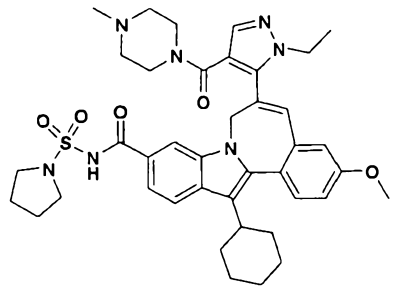
一些化合物之代表性數據係被報告於表1中。

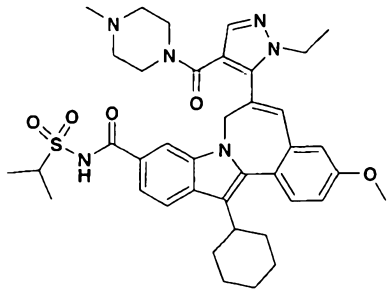
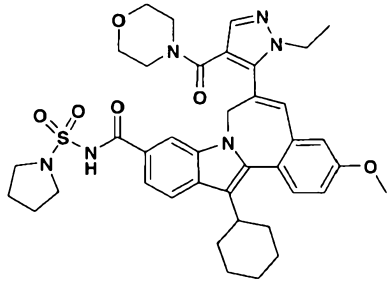
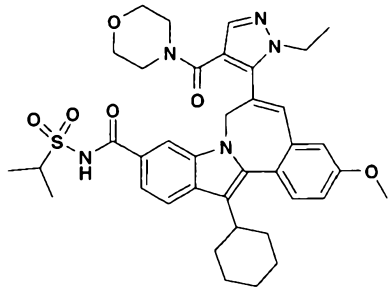
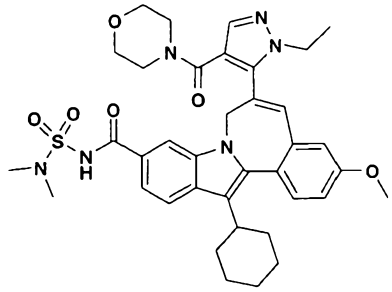
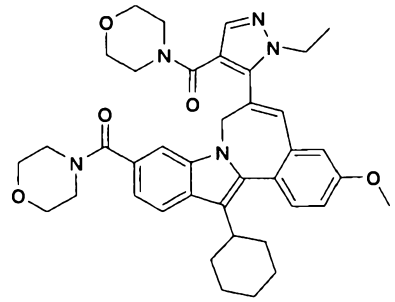
表1.

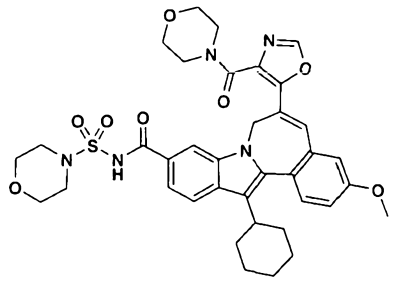
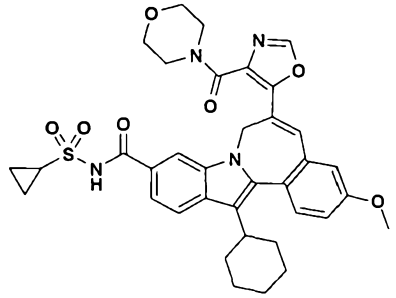
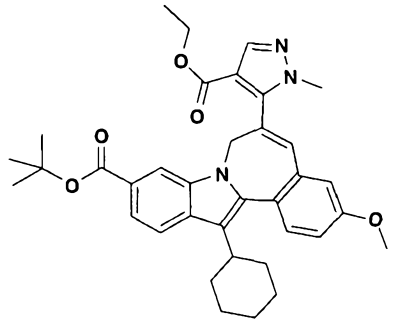
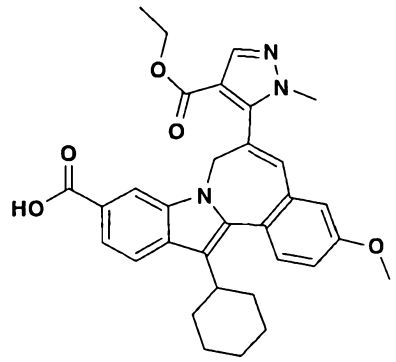
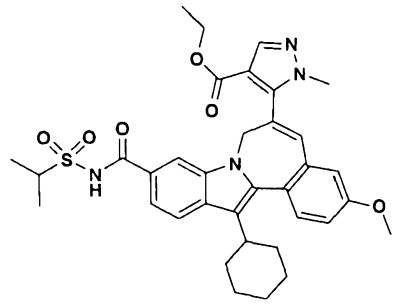
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
		

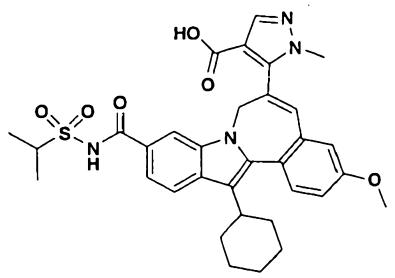
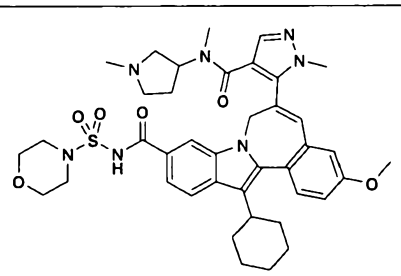
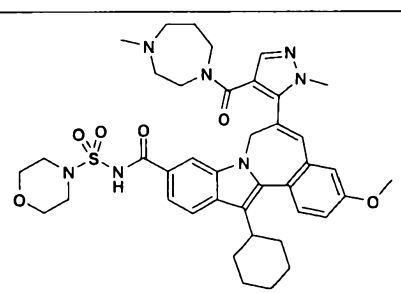
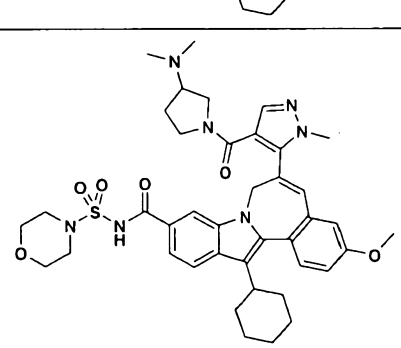
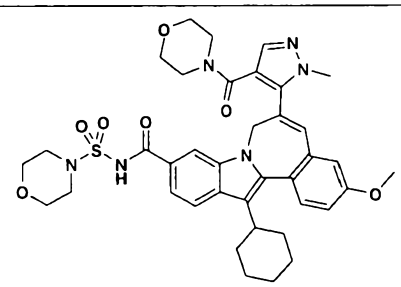
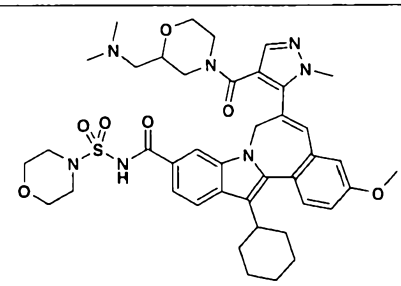
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B

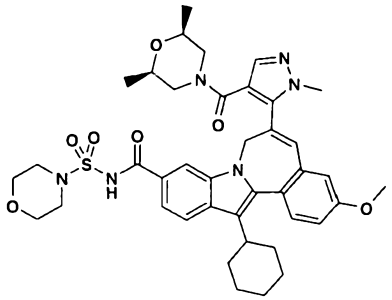
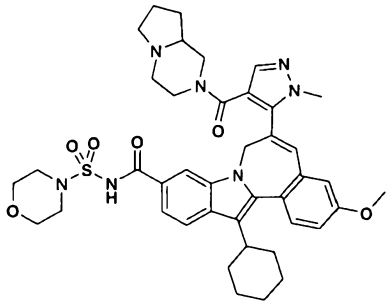
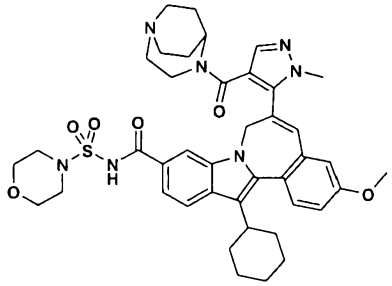
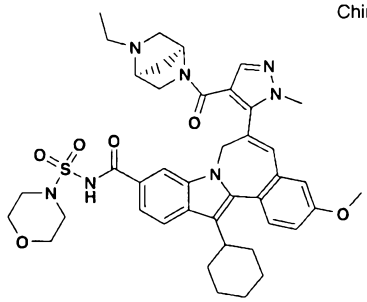
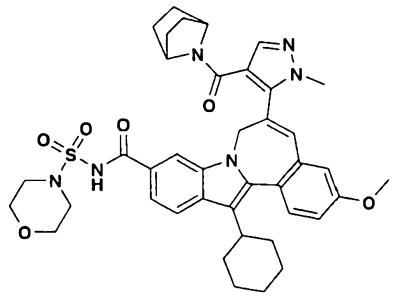
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	D	D
	D	D
	B	D
	B	B
	B	B

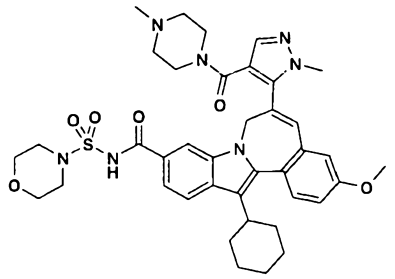
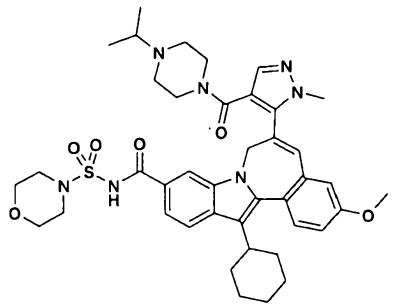
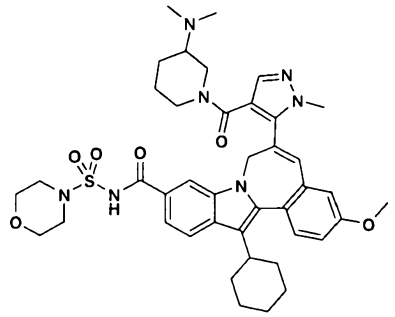
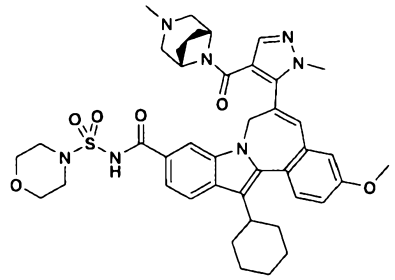
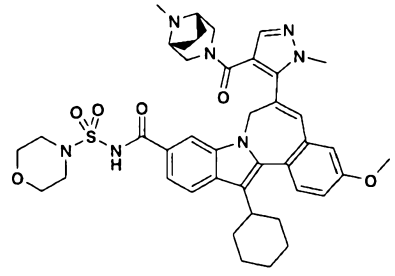
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	D	D
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

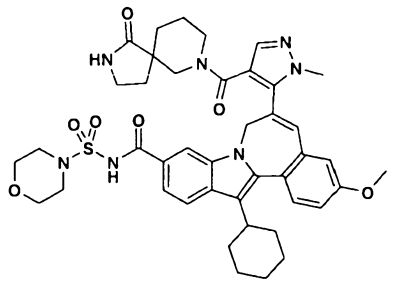
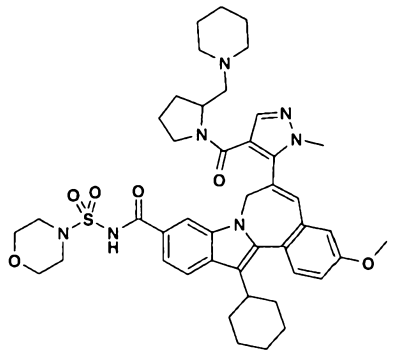
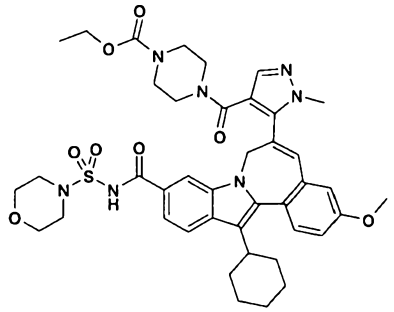
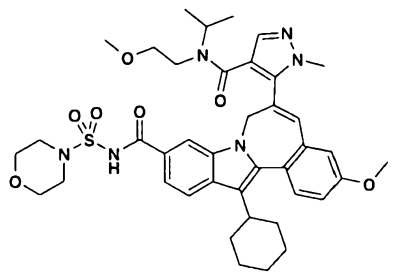
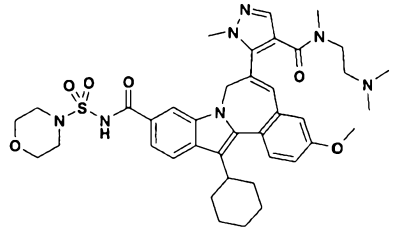
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	A	B

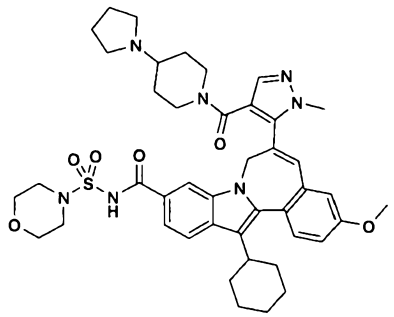
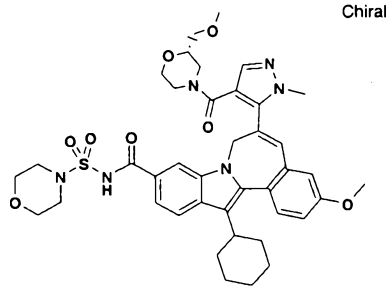
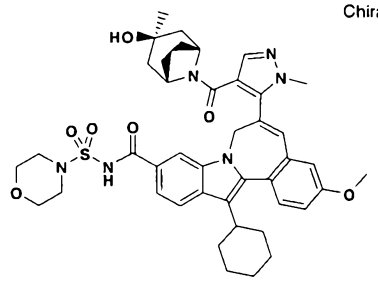
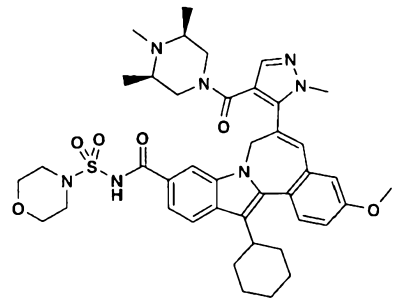
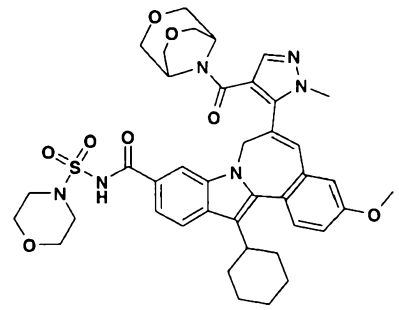
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	D	B
	B	B
	B	B

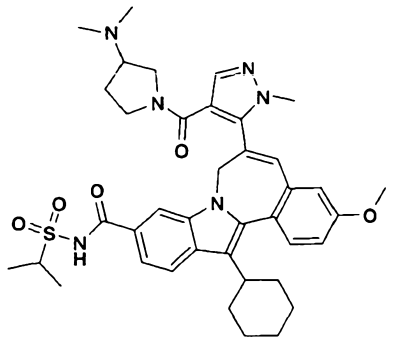
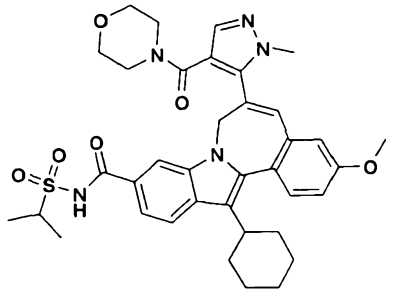
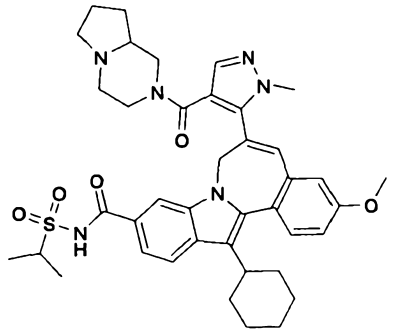
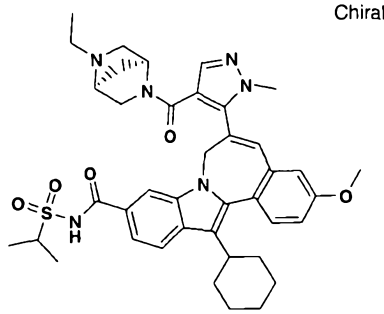
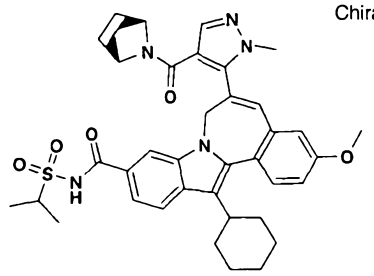
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	B
	C	B
	B	B
	C	B
	B	B

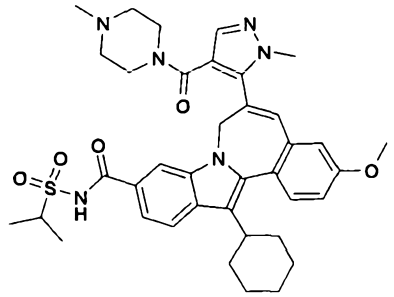
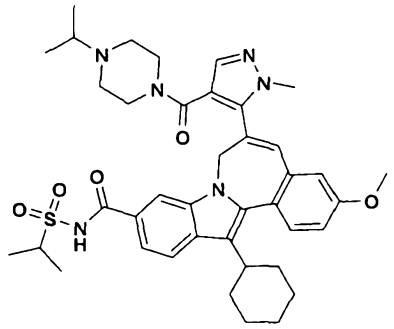
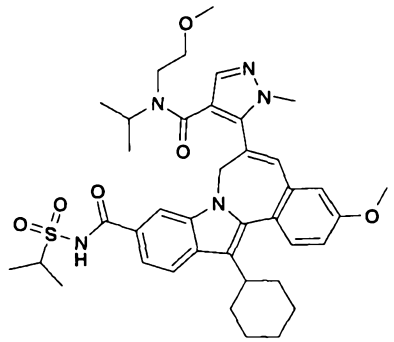
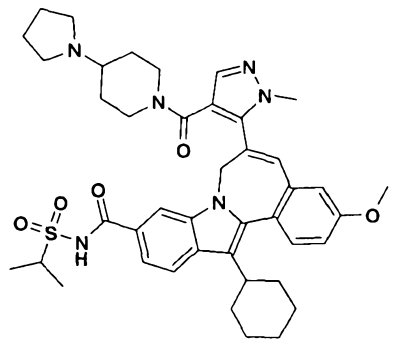
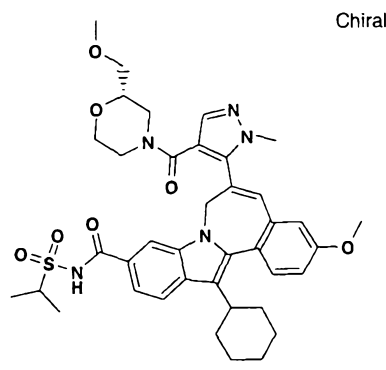
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B
	B	B

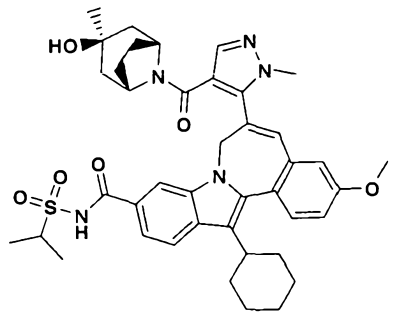
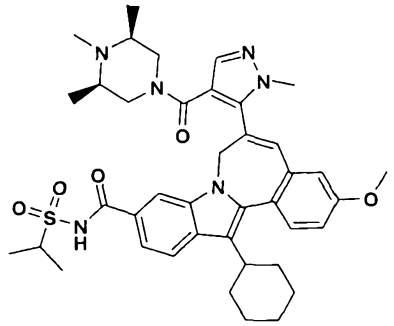
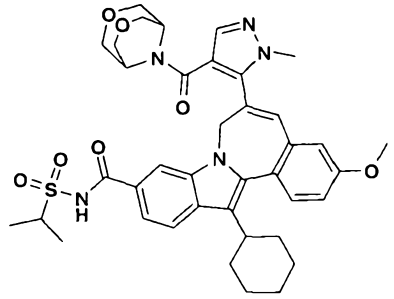
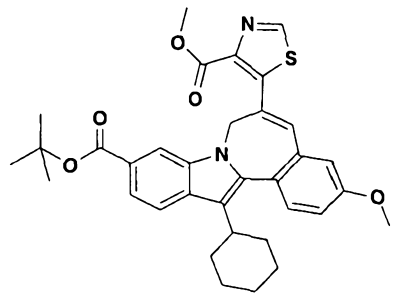
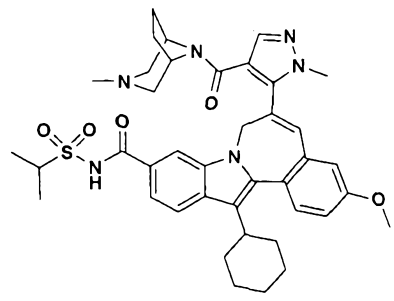
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

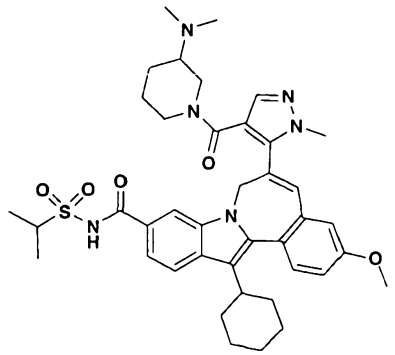
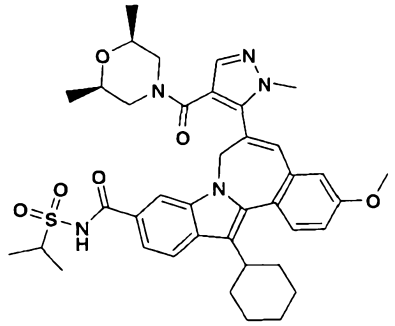
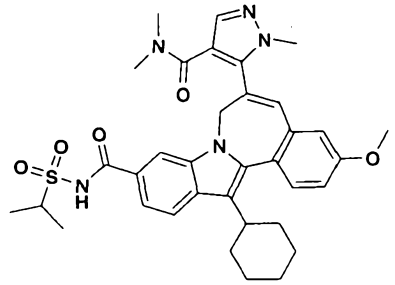
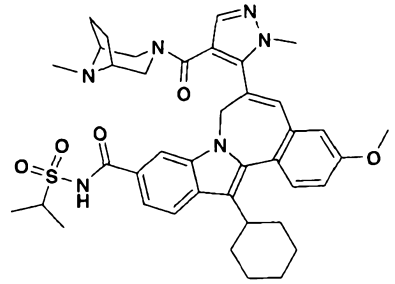
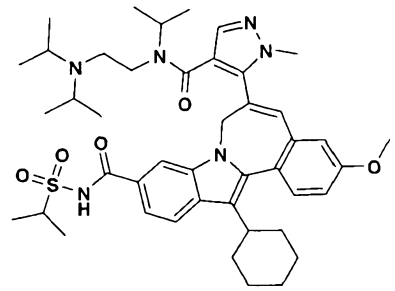
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

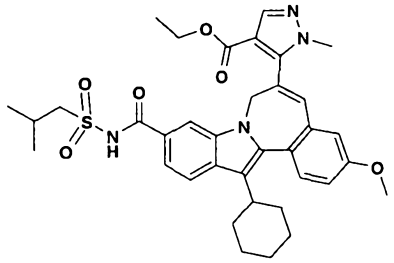
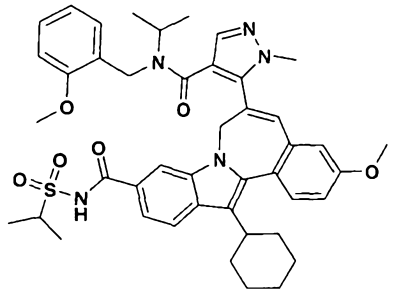
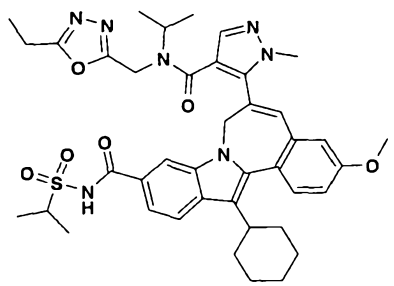
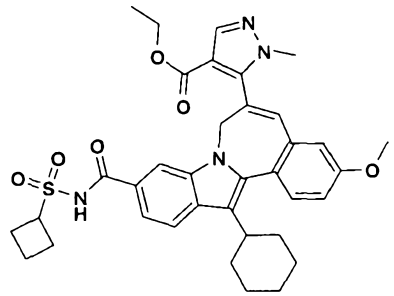
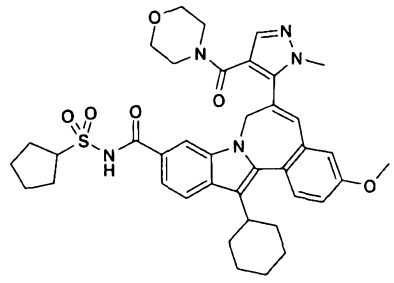
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	A
Chiral 	B	B
Chiral 	B	B
	B	B
	B	B

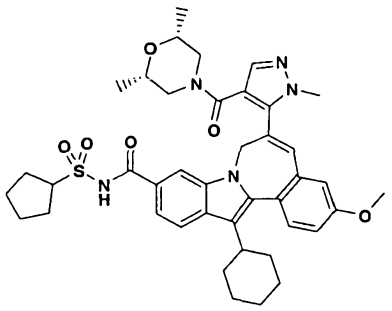
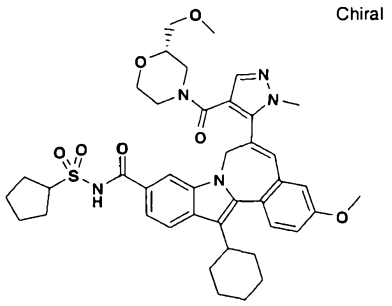
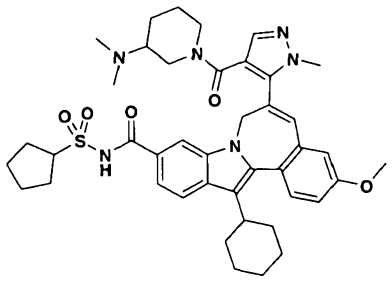
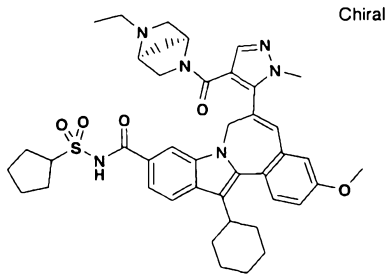
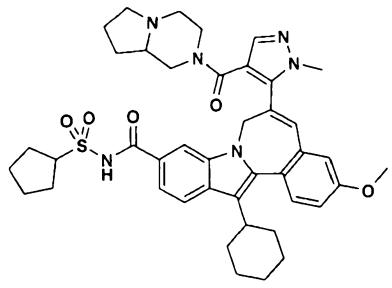
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B
Chiral 	B	B

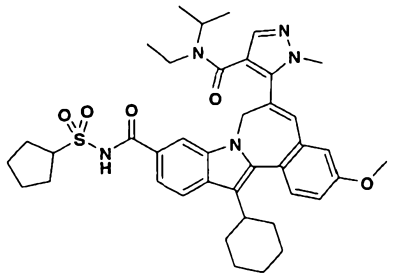
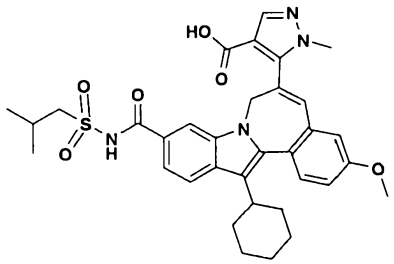
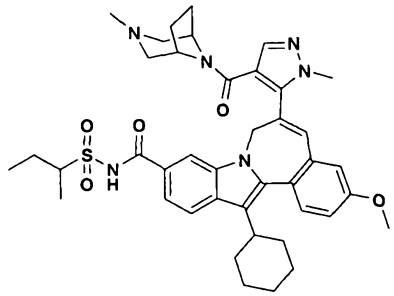
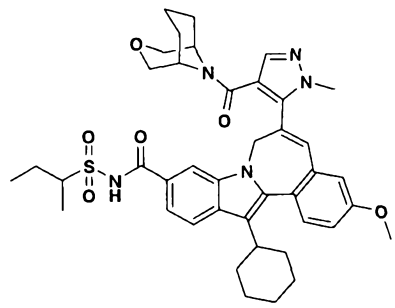
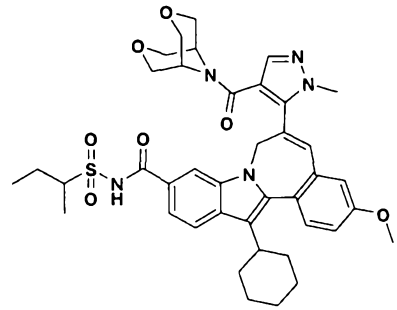
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B

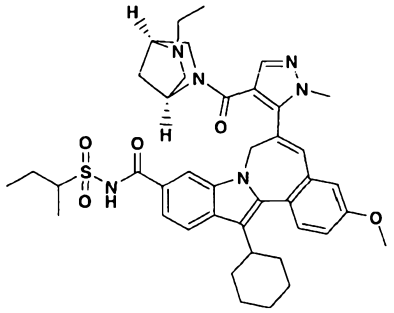
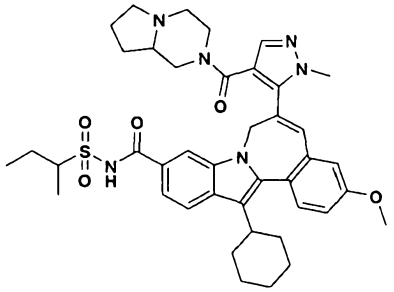
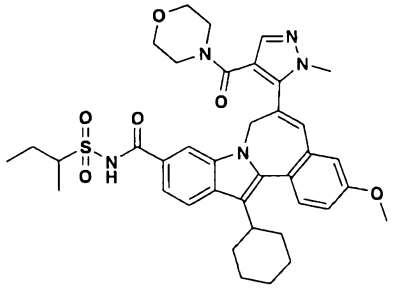
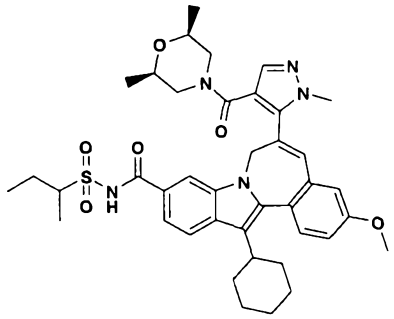
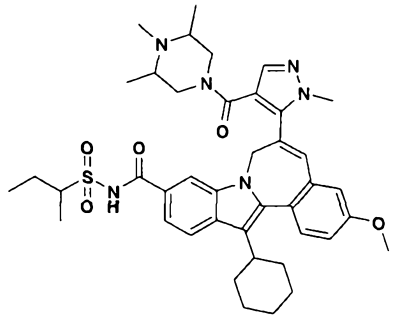
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
		
	B	B

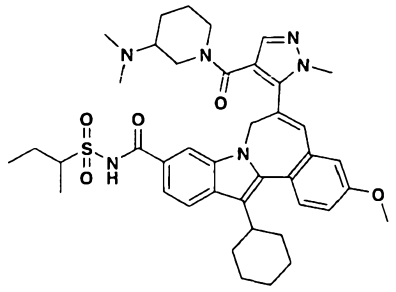
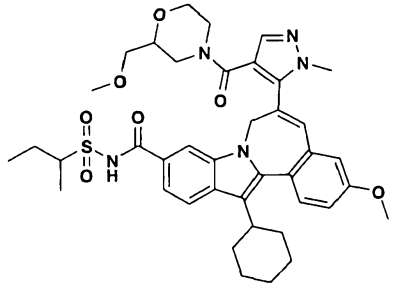
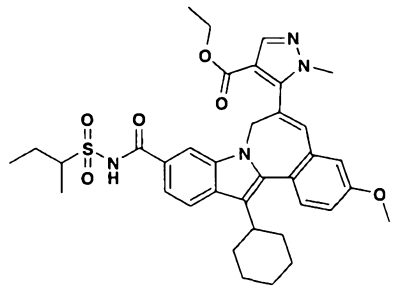
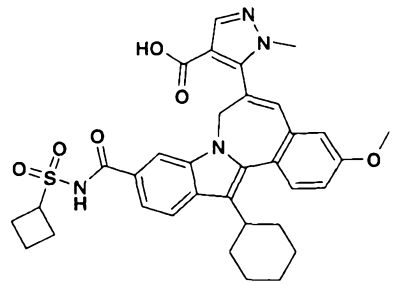
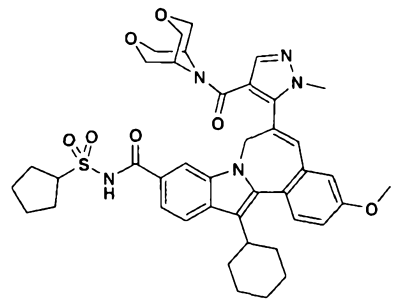
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

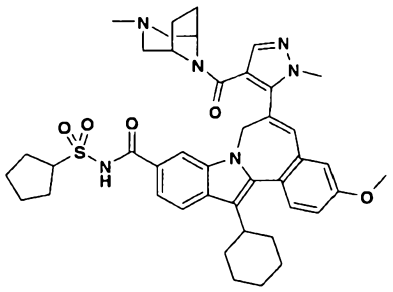
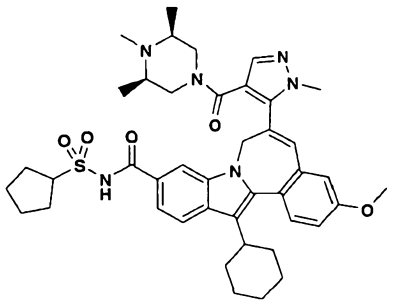
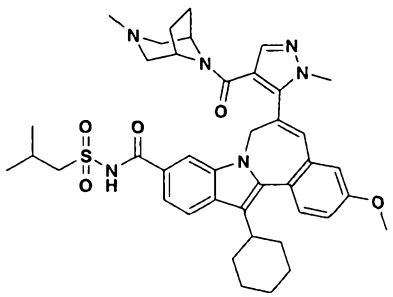
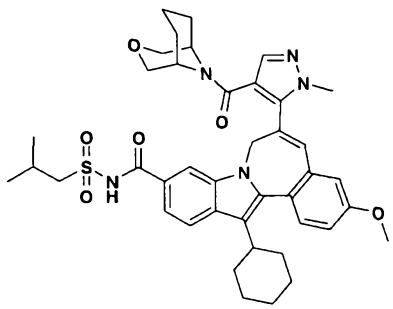
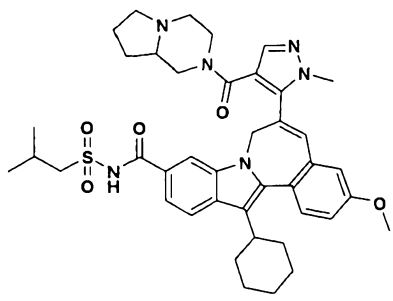
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	
	B	
	B	
	B	B

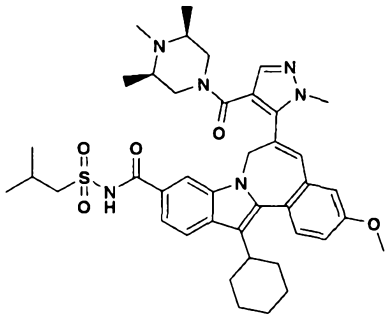
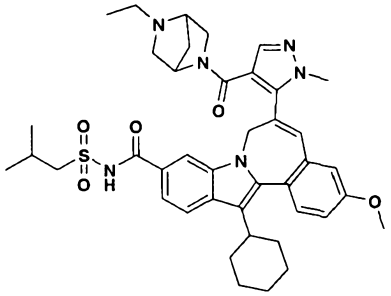
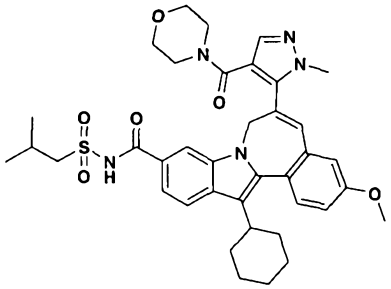
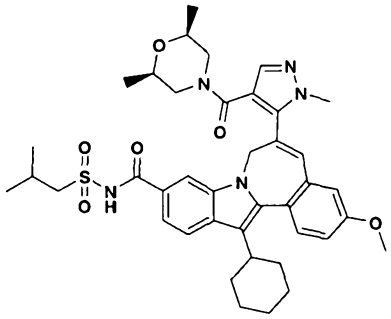
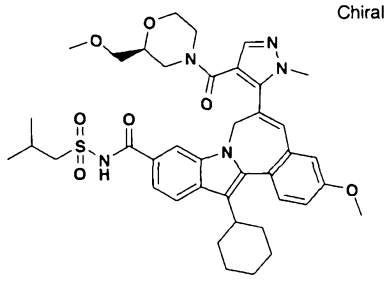
結 構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
Chiral 	B	B
	B	
Chiral 	B	
	B	

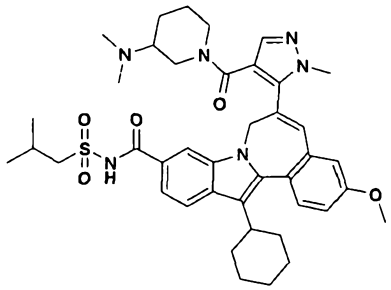
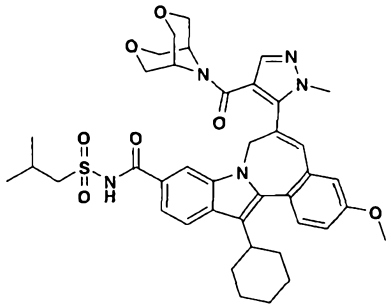
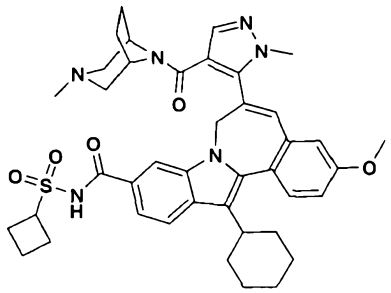
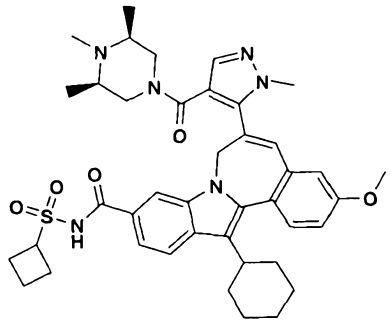
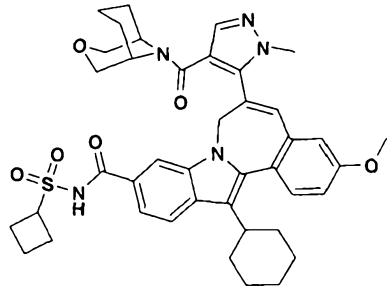
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
		
	B	B
	B	B
	B	B

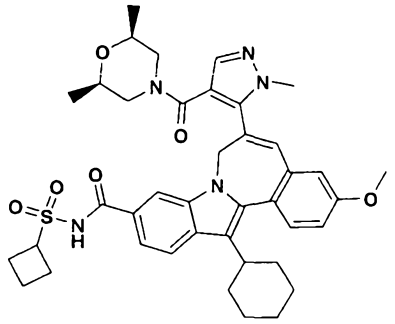
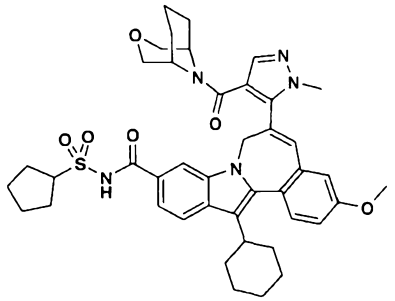
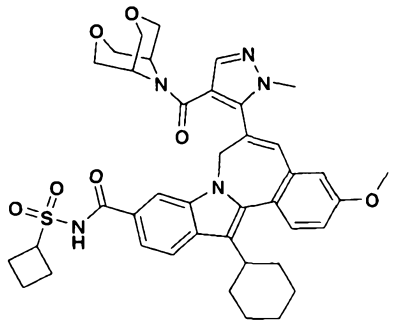
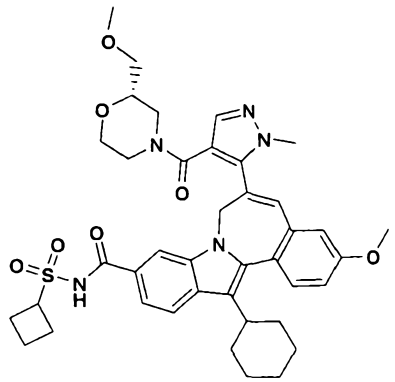
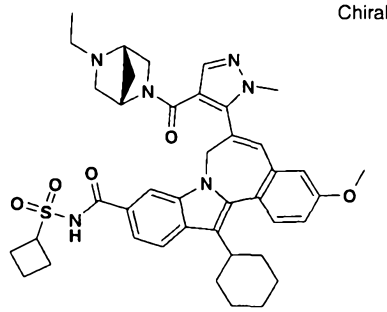
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	
	B	B
	B	B
	B	B

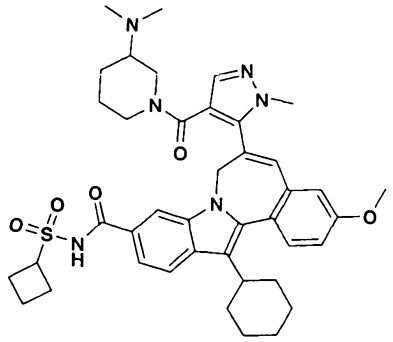
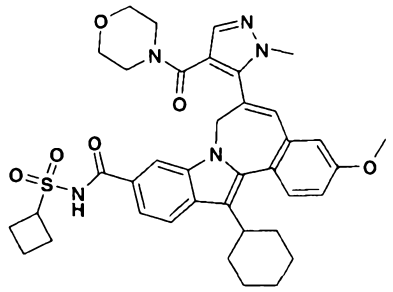
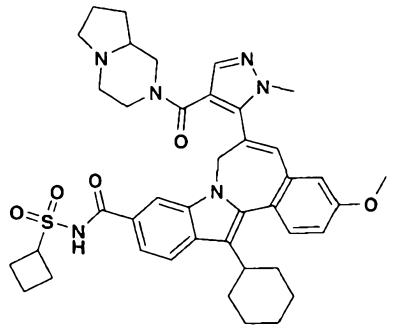
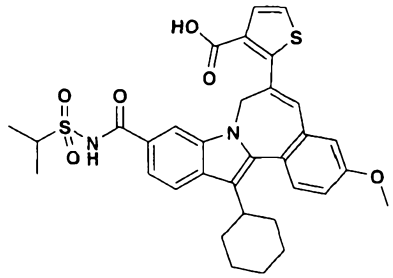
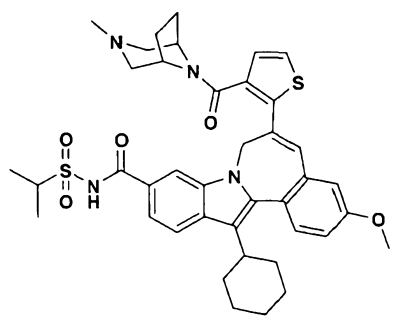
結 構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	
	B	
	B	B

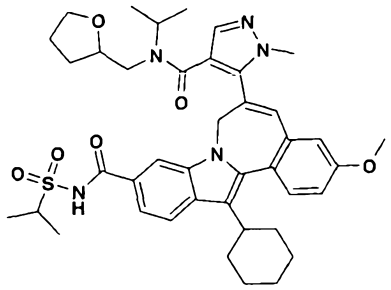
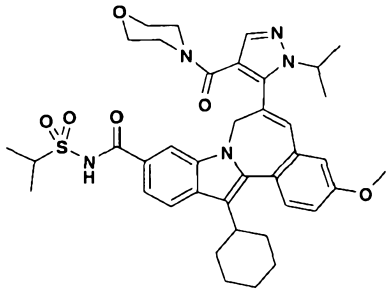
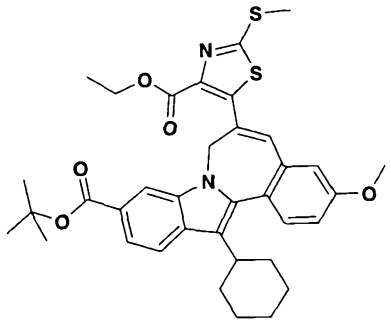
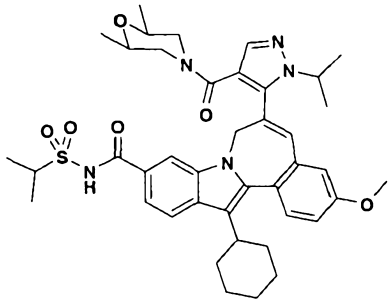
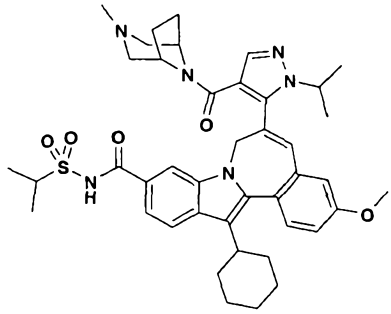
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	
	B	B
	B	B
	B	

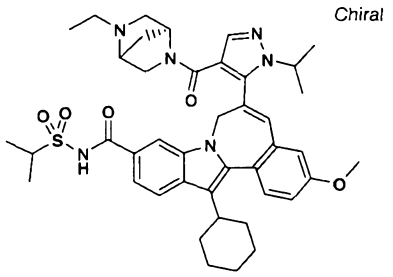
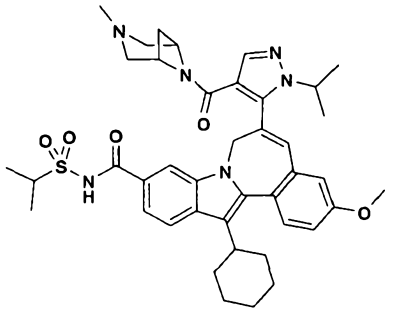
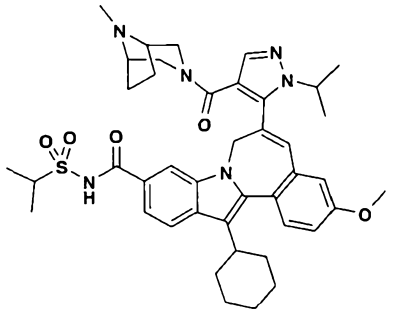
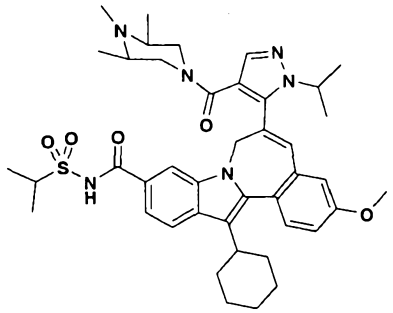
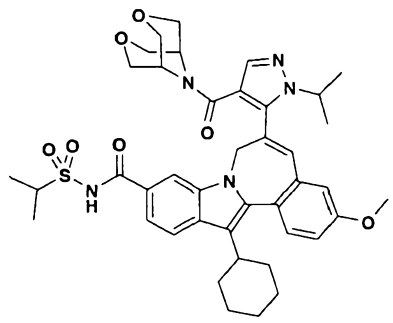
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B

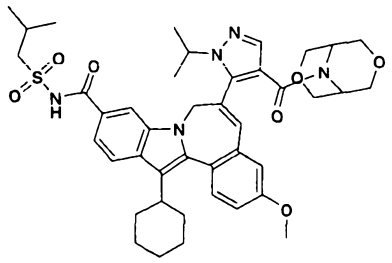
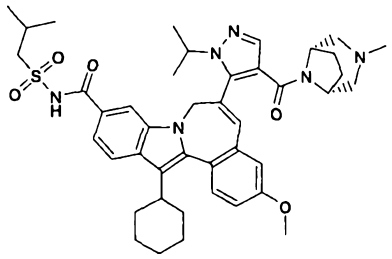
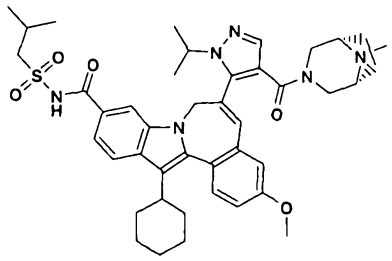
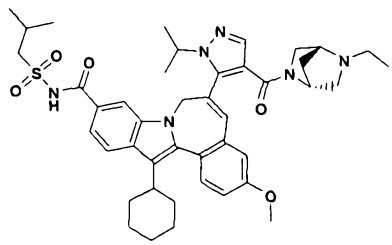
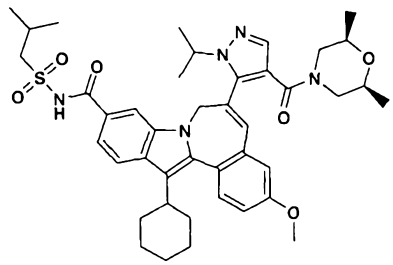
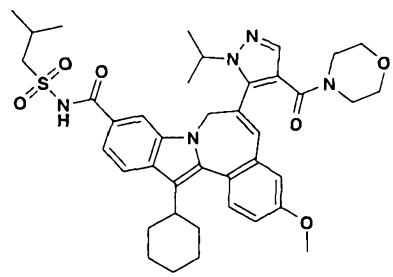
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	B
	B	B
	B	
	B	B

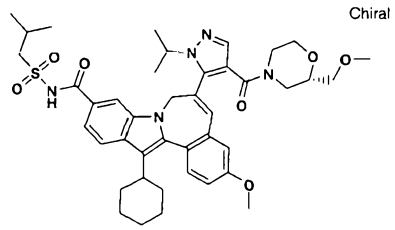
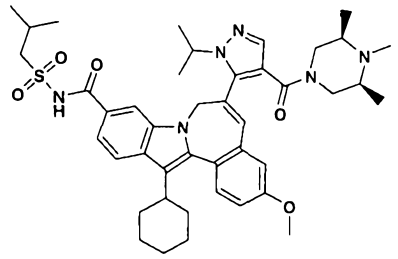
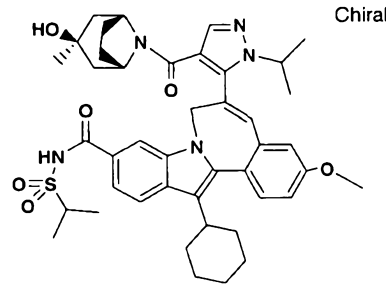
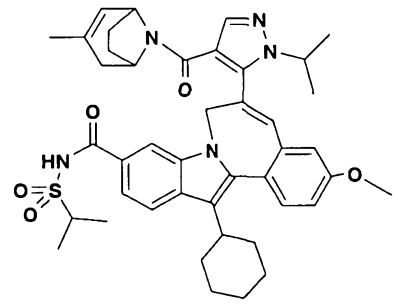
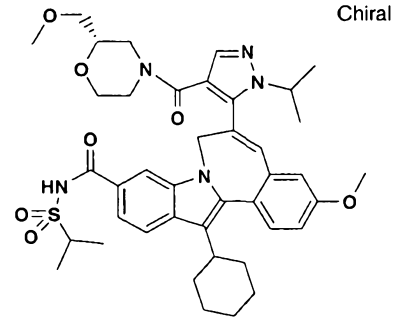
結 構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	
	B	B
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B

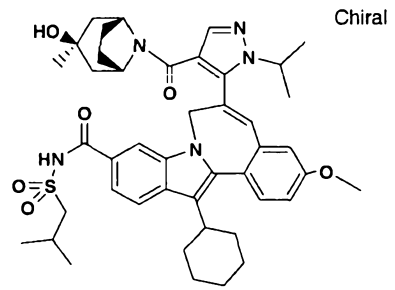
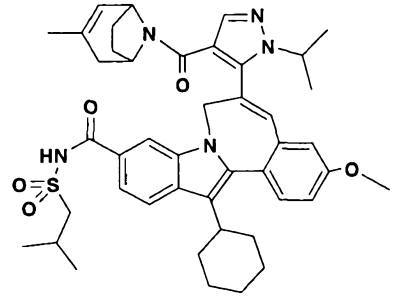
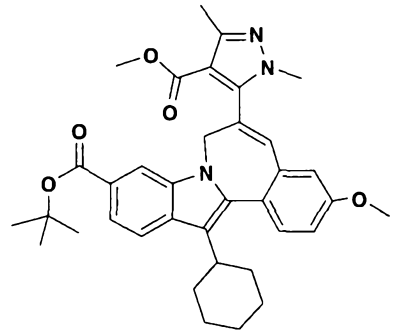
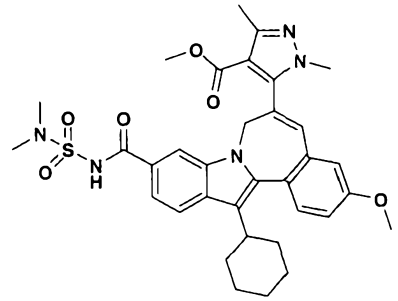
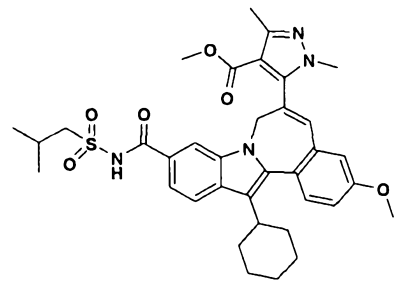
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	D
	B	B

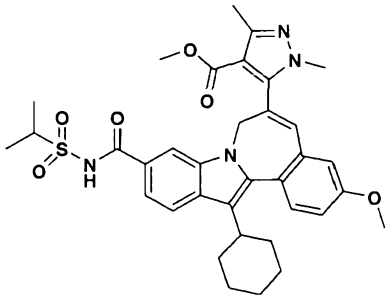
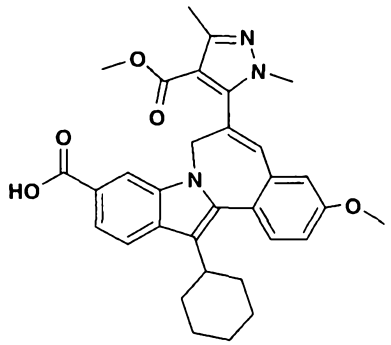
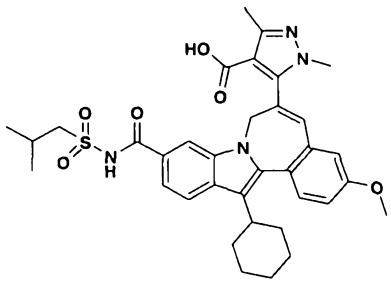
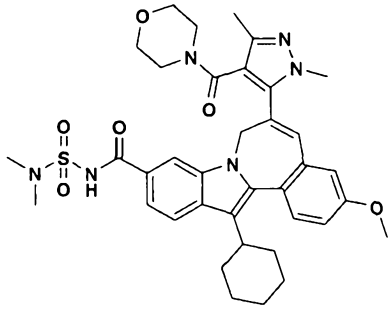
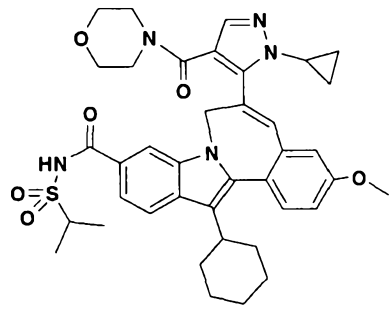
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
		
	B	B
	B	B

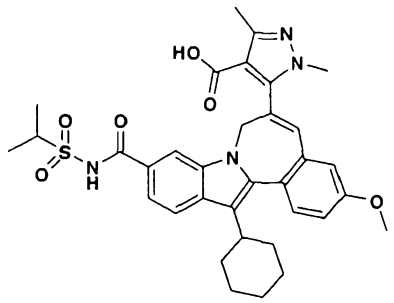
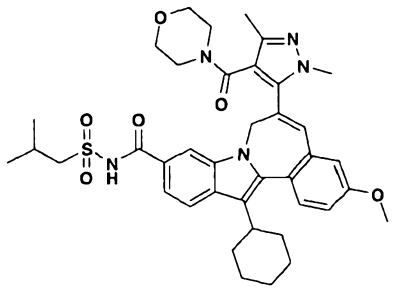
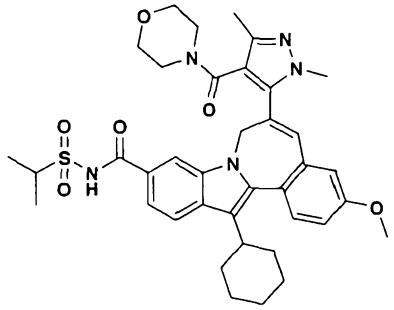
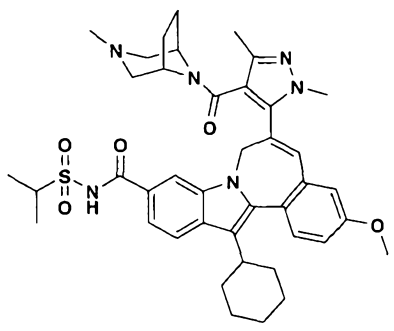
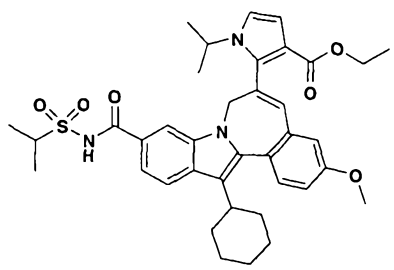
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

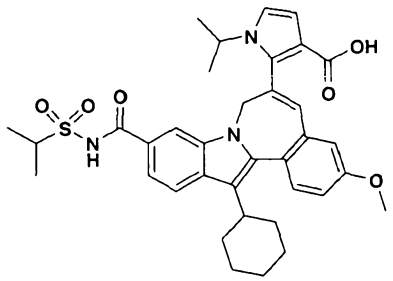
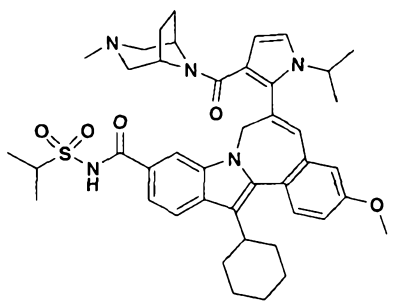
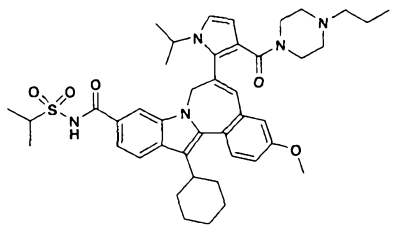
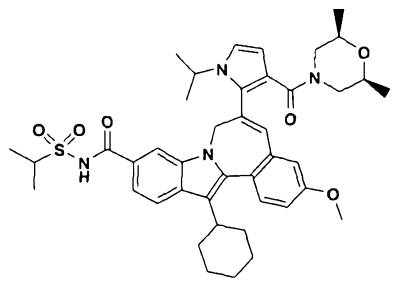
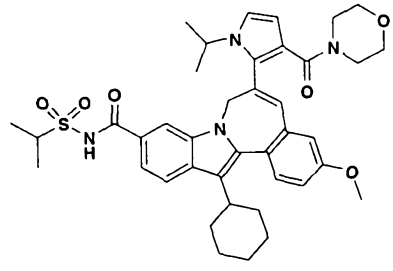
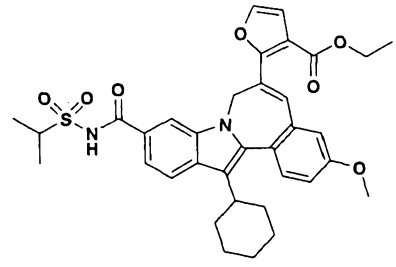
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

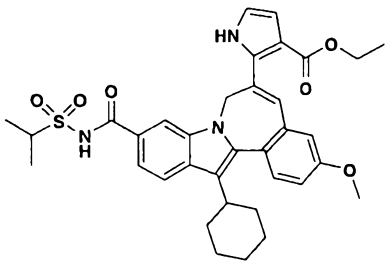
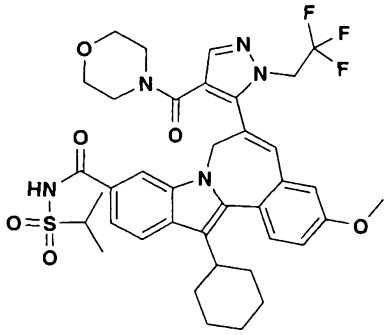
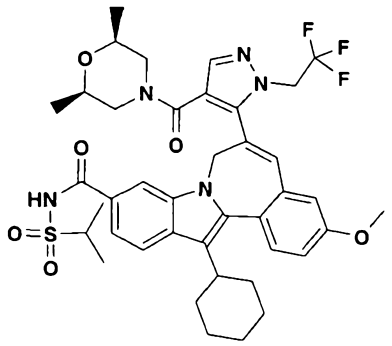
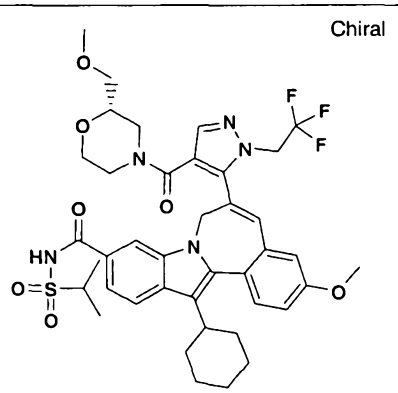
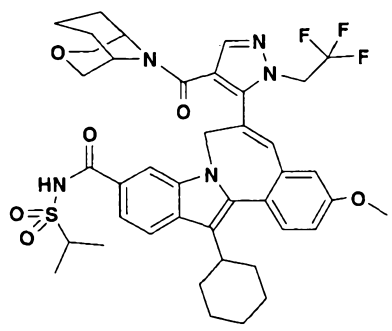
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
 Chiral	B	B
	B	B
 Chiral	B	B
	B	B
 Chiral	B	B

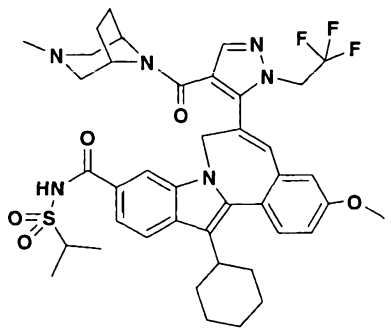
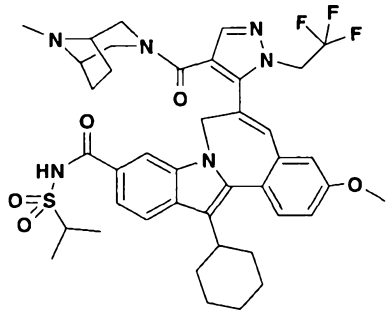
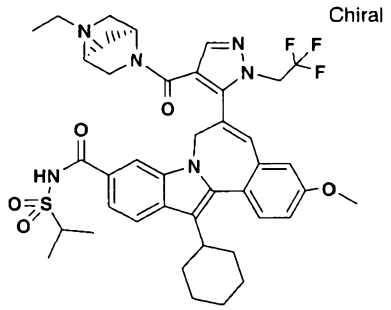
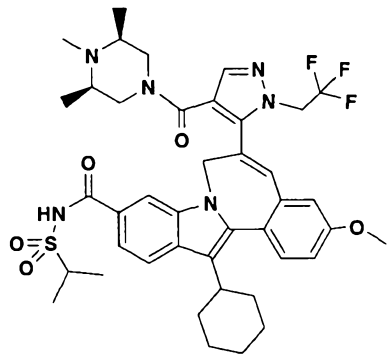
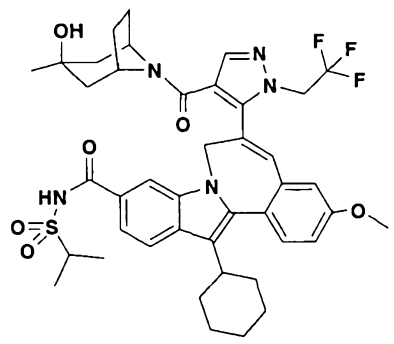
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
		
	B	
	B	

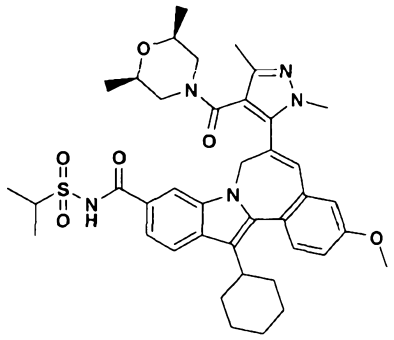
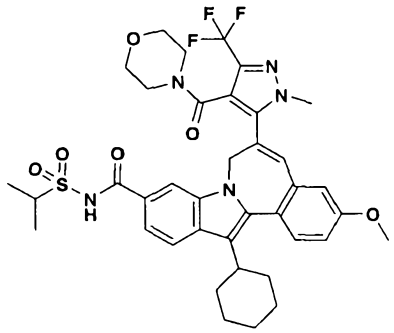
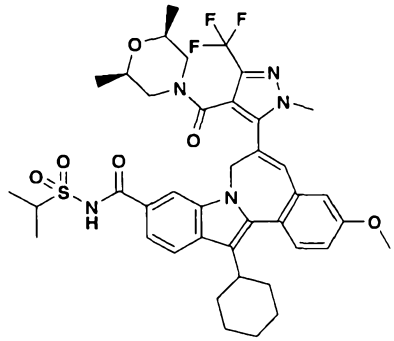
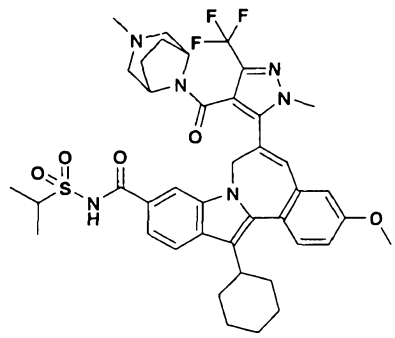
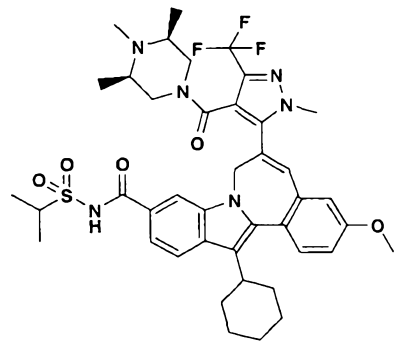
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
		
	B	B
	B	D
	B	B
	B	B

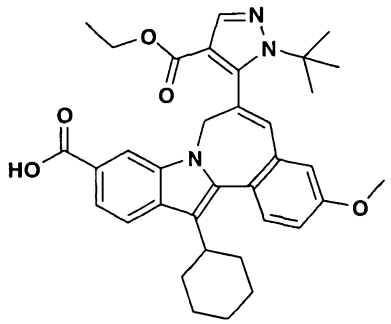
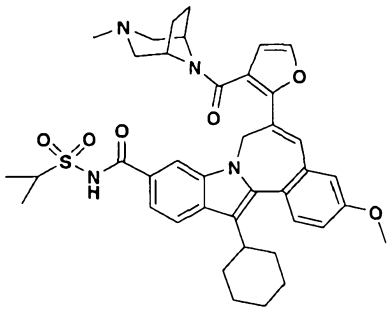
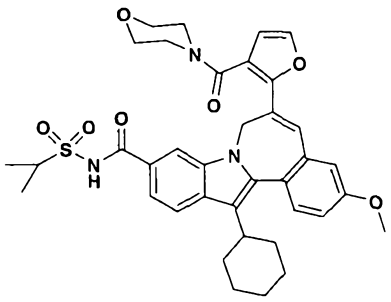
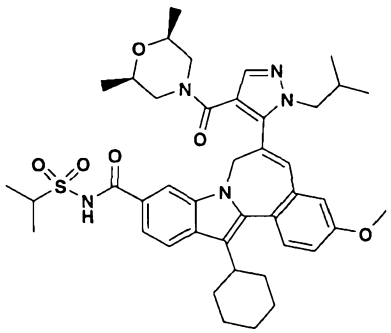
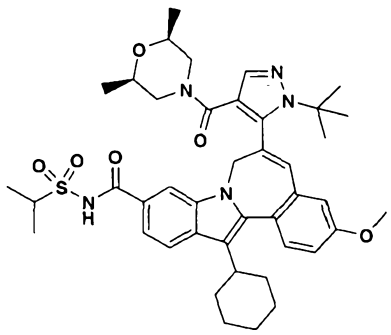
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	A
	B	B
	B	B
	B	B
		

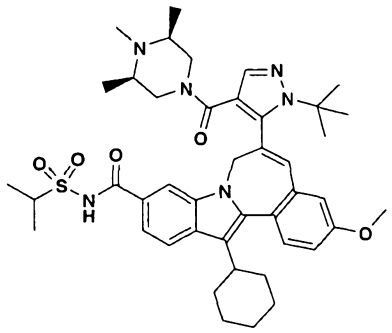
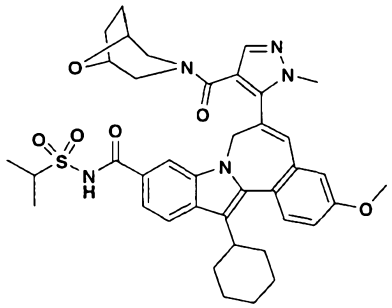
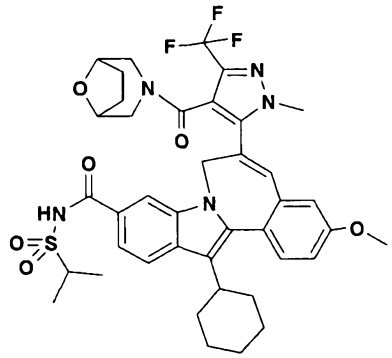
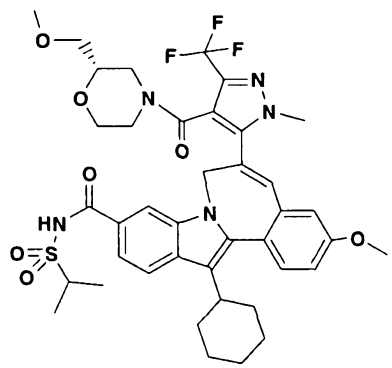
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	A
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	A

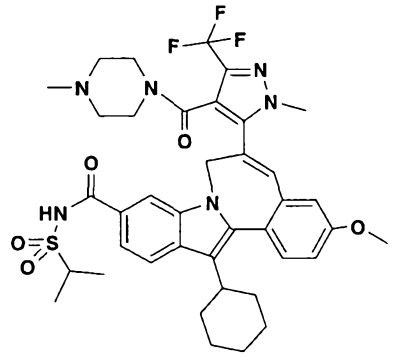
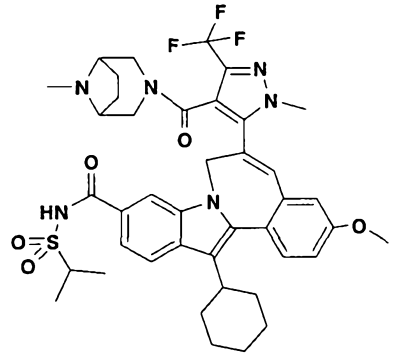
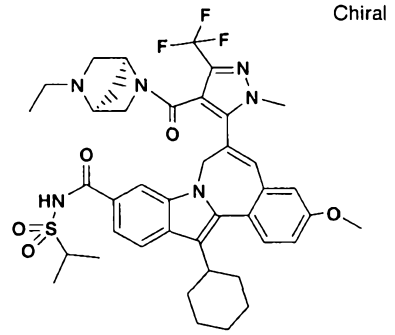
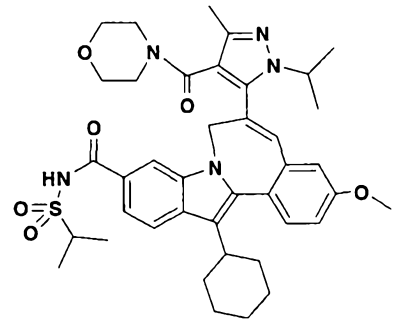
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
Chiral 	B	B
	B	B

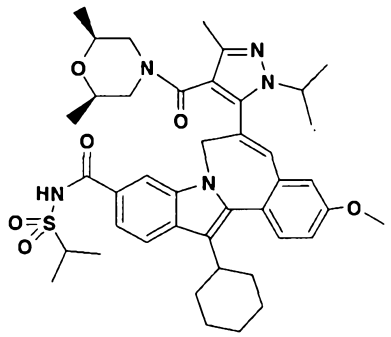
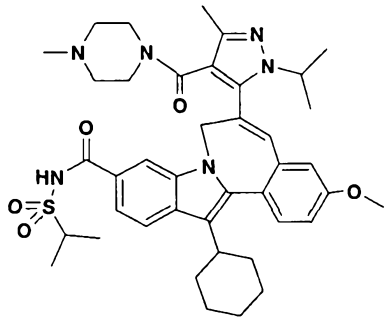
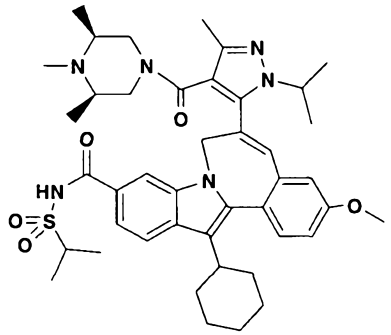
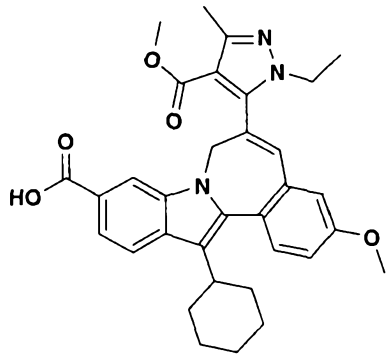
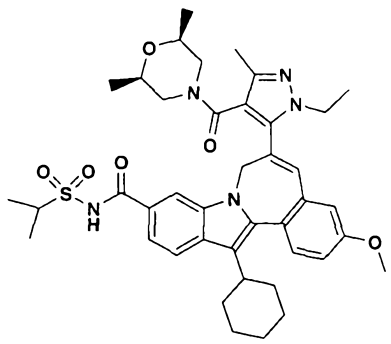
結構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
 Chiral	B	B
	B	B
	B	B

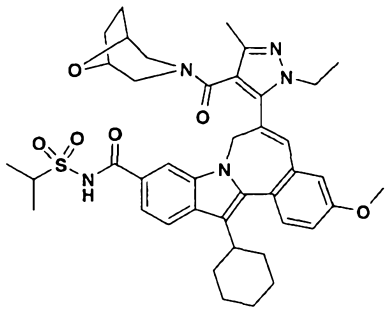
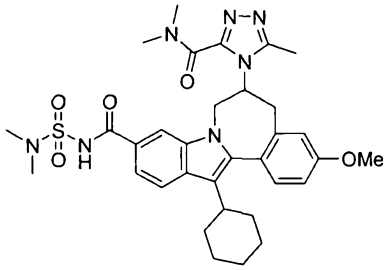
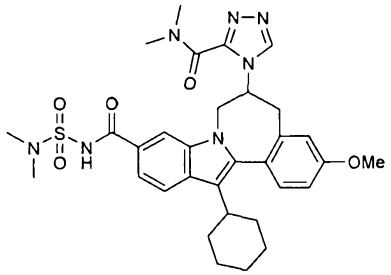
結 構	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	C	B
	C	B
	B	B
	B	B

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

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

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

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

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

A >0.5 μM；B 0.001 μM - 0.5 μM；C <0.02 μM，但正確數值並未測得；D >0.04 μM，但正確數值並未測得。

醫藥組合物與治療方法

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

本發明之另一方面為一種組合物，其進一步包含具有抗-HCV活性之化合物。

本發明之另一方面為一種組合物，其中具有抗-HCV活性之化合物為干擾素。本發明之另一方面為其中干擾素係選

自干擾素α2B、經PEG化之干擾素α、同感干擾素、干擾素α2A及類淋巴胚細胞干擾素τ。

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

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

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

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

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

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

之鹽接觸。

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

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

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV活性之化合物為干擾素之方法。

本發明之另一方面為其中干擾素係選自干擾素α2B、經PEG化之干擾素α、同感干擾素、干擾素α2A及類淋巴胚細胞干擾素τ之方法。

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV活性之化合物為環孢素之方法。

本發明之另一方面為其中環孢素為環孢素A之方法。

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

本發明之另一方面為其中另一種具有抗-HCV活性之化

合物係有效抑制標的功能之方法，該標的選自包括HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV流出、HCV NS5A蛋白質、IMPDH及核苷類似物，以治療HCV感染。

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

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

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

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

本發明化合物一般係以醫藥組合物給予，該組合物包含治療上有效量之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑，且可含有習用賦形劑。治療上有效量係為提供有意義病患利益所需要者。藥學上可接受之載劑為具有可接受安全性作用形態之習用上已知載劑。組合物係涵蓋所有常見固體與液體形式，包括膠囊、片劑、錠劑與粉末，以及液體懸浮液、糖漿、酏劑及溶液。組合物係使用一般配方技術製成，且習用賦形劑(譬如黏結與潤濕劑)與媒劑(譬如水與醇類)通常係用於組合物。

固體組合物於正常情況下係以劑量單位調配，且每劑量提供約1至1000毫克活性成份之組合物係為較佳。劑量之一

些實例為1毫克、10毫克、100毫克、250毫克、500毫克及1000毫克。一般而言，其他藥劑係以類似臨床上使用之藥劑種類之單位範圍存在。典型上，此係為0.25-1000毫克/單位。

液體組合物通常係呈劑量單位範圍。一般而言，液體組合物係在單位劑量範圍為1-100毫克/毫升中。劑量之一些實例為1毫克/毫升、10毫克/毫升、25毫克/毫升、50毫克/毫升及100毫克/毫升。一般而言，其他藥劑係以類似臨床上使用之藥劑種類之單位範圍存在。典型上，此係為1-100毫克/毫升。

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

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

適合組合物與方法之化合物之一些實例係列示於表2中。

表 2.

商標名稱	抑制劑或標的之類型	來源公司
ω IFN	IFN-ω	Intarcia 治療劑
BILN-2061	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings 公司, Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
Pegasys	經 PEG 化之 IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
Pegasys 與三唑核苷	經 PEG 化之 IFN-α2a/三唑核苷	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
CellCept	HCV IgG 免疫壓抑劑	F. Hoffmann-La Roche 公司, Basel, Switzerland
Wellferon	類淋巴胚細胞 IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
阿布非隆 (Albuferon)-α	白蛋白 IFN-α2b	人類基因組科學公司, Rockville, MD
列弗維林 (Levovirin)	三唑核苷	ICN 醫藥, Costa Mesa, CA
IDN-6556	卡斯蛋白酶抑制劑	Idun 醫藥公司, San Diego, CA
IP-501	抗纖維變性	Indevus 醫藥公司, Lexington, MA
Actimmune	INF-γ	InterMune 公司, Brisbane, CA

干擾原 (Infergen) A	IFN alfacon-1	InterMune 醫藥公司, Brisbane, CA
ISIS 14803	反有意義劑	ISIS 醫藥公司, Carlsbad, CA/Elan 醫藥公司, New York, NY
JTK-003	RdRp 抑制劑	日本煙草公司, Tokyo, Japan
Pegasys 與西普連 (Ceplene)	經 PEG 化之 IFN-α2a/ 免疫調制劑	Maxim 醫藥公司, San Diego, CA
西普連 (Ceplene)	免疫調制劑	Maxim 醫藥公司, San Diego, CA
Civacir	HCV IgG 免疫壓抑劑	Nabi 生物醫藥公司, Boca Raton, FL
Intron A 與札遲辛 (Zadaxin)	IFN-α2b/α1-胸腺素	RegeneRx 生物醫藥公司, Bethesda, MD/SciClone 醫藥公司, San Mateo, CA
列弗維林 (Levovirin)	IMPDH 抑制劑	Ribapharm 公司, Costa Mesa, CA
維拉嘧啶 (Viramidine)	三唑核苷前體藥物	Ribapharm 公司, Costa Mesa, CA
賀普塔酶 (Heptazyme)	核糖酵素	Ribozyme 醫藥公司, Boulder, CO
Intron A	IFN-α2b	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	經 PEG 化之 IFN-α2b	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN-α2b/三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
三唑核苷	三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/三唑核苷	經 PEG 化之 IFN-α2b/ 三唑核苷	Schering-Plough 公司, Kenilworth, NJ

Zadazim	免疫調制劑	SciClone 醫藥公司，San Mateo, CA
Rebif	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN-β 與 EMZ701	IFN-β 與 EMZ701	Transition 治療劑公司，Ontario, Canada
Batabulin (T67)	β-微管蛋白抑制劑	圖拉利克 (Tularik) 公司，South San Francisco, CA
美利美波迪 (Merimepodib)(VX-497)	IMPDH 抑制劑	Vertex 醫藥公司，Cambridge, MA
特拉普瑞伐 (Telaprevir)(VX-950, LY-570310)	NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑	Vertex 醫藥公司，Cambridge, MA/Eli Lilly 公司，Indianapolis, IN
Omniferon	天然 IFN-α	Viragen 公司，Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	單株抗體	XTL 生物醫藥公司，Rehovot, Isreal
HCV-796	NS5B 複製酶抑制劑	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B 複製酶抑制劑	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B 複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B 複製酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	NS5B 複製酶抑制劑	Gilead
PSI 6130	NS5B 複製酶抑制劑	Roche
R1626	NS5B 複製酶抑制劑	Roche
SCH 503034	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
NIM811	環菲林 (Cyclophilin) 抑制劑	Novartis
Suvus	亞甲基藍	Bioenvision
Multiferon	長效 IFN	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9 催動劑	Coley

干擾素-β	干擾素-β-1a	Serono
札遲辛(Zadaxin)	免疫調制劑	Sciclone
吡唑并嘧啶化合物與鹽得自2005年5月26日之WO-2005047288	HCV抑制劑	Arrow治療劑公司
2'C甲基腺苷	NS5B複製酶抑制劑	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV抑制劑	Achillion / Gilead

五、中文發明摘要：

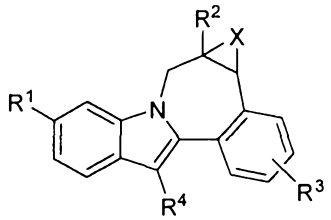
本發明係涵蓋式I化合物，以及使用此等化合物之組合物與方法。該化合物具有抵抗C型肝炎病毒(HCV)之活性，且可用於治療被HCV所感染者。

六、英文發明摘要：

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

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



I

其中：

R^1為CO_2R^5或$CONR^6R^7$；

R^2為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且係被0-2個選自酮基、胺基、烷硫基、烷基及鹵烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；

R^3為氫、鹵基、烷基、烯基、羥基、芳氧基或烷氧基；

R^4為環烷基；

R^5為氫或烷基；

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

R^7為氫或烷基；

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

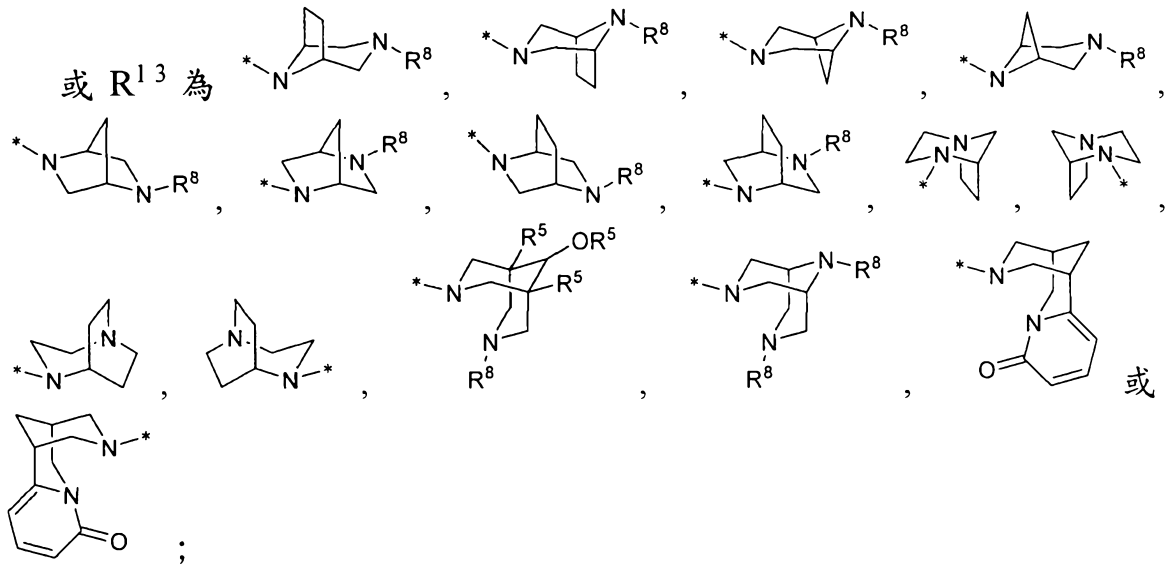
R^9為氫或烷基；

R^{10}為氫或烷基；

R^{11}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基，且係被0-1個烷基取代基取代；

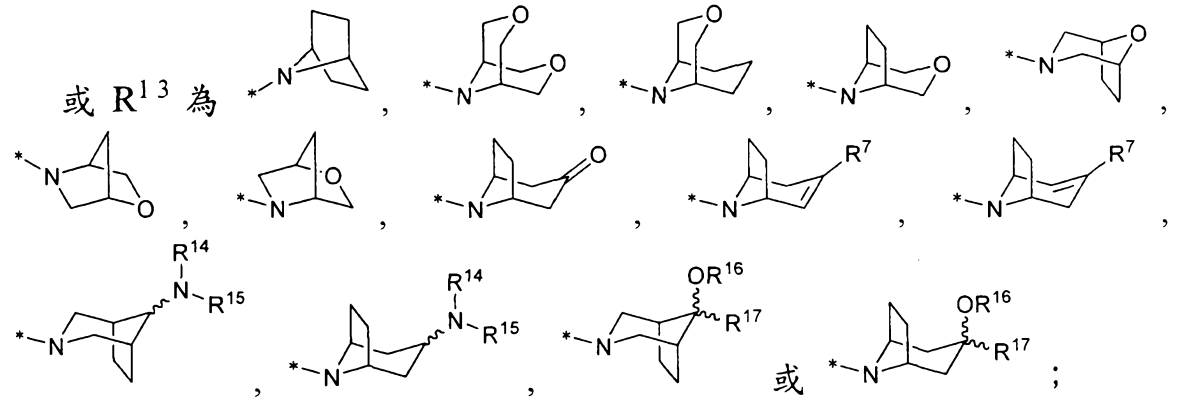
R^{12}為氫、烷基、烷氧烷基、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或(R^{11})烷基；

R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡咔基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、(R^{11})烷基或CO_2R^5之取代基取代；

或R^{13}為 

或

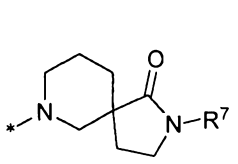
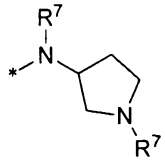
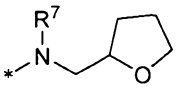
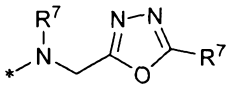
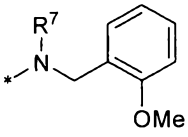
；

或R^{13}為 

或

；

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

或R^{13}為  、  、  、  、  或 ；

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

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

或$NR^{14}R^{15}$一起採用為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、N-(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基或高嗎福啉基；

R^{16}為氫或烷基；

R^{17}為氫、烷基或環烷基；且

X為亞甲基、鍵結或不存在；

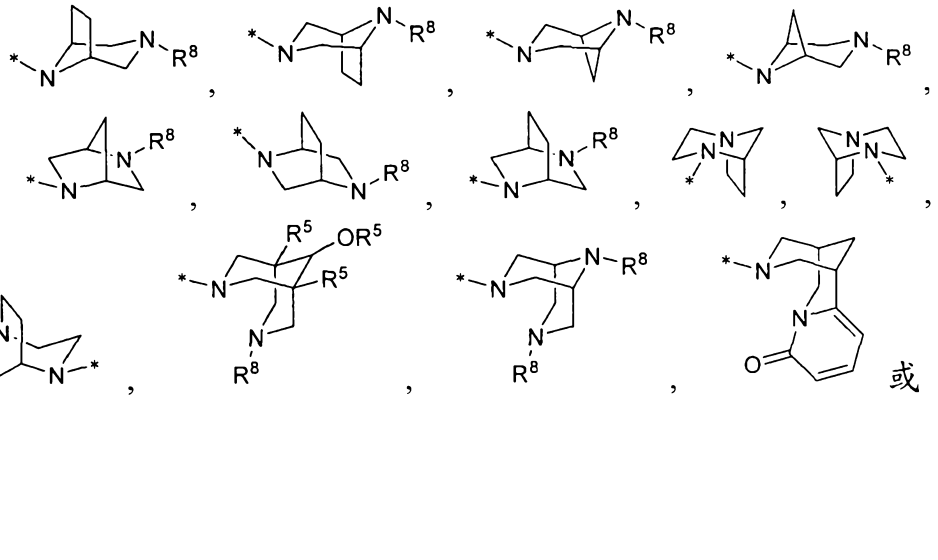
或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中：

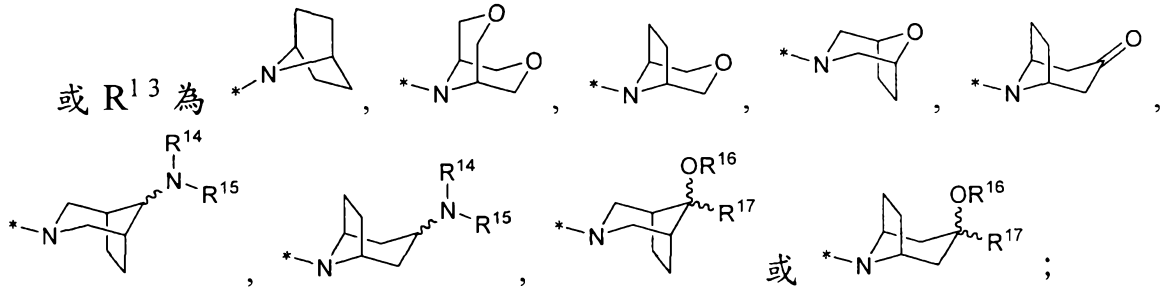
R^2為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，且係被0-2個選自酮基、胺基、烷基及鹵烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；且

R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡

吩基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡吩基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、烷氧烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基、(R^{11})烷基或CO_2R^5之取代基取代；

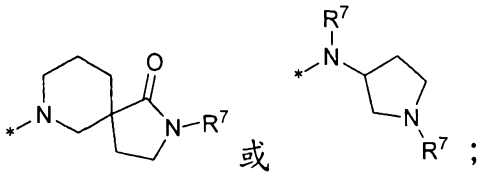
或R^{13}為 

；

或R^{13}為 

；

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

或R^{13}為  ；

或其藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中：

R^2為呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基，

且係被0-2個選自酮基、胺基及烷基之取代基，及1個選自CO_2R^5、$CON(R^{12})_2$及COR^{13}之取代基取代；

R^{11}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、N-烷基六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡哄基或高嗎福啉基；且

R^{13}為一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡哄基或高嗎福啉基，且係被0-3個選自烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、R^{11}、胺基烷基、(烷胺基)烷基、(二烷胺基)烷基或(R^{11})烷基之取代基取代；

或其藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中R^1為$CONR^6R^7$；R^6為烷基SO_2、環烷基SO_2、鹵烷基SO_2、$(R^9)_2NSO_2$或$(R^{10})SO_2$；且R^7為氫。

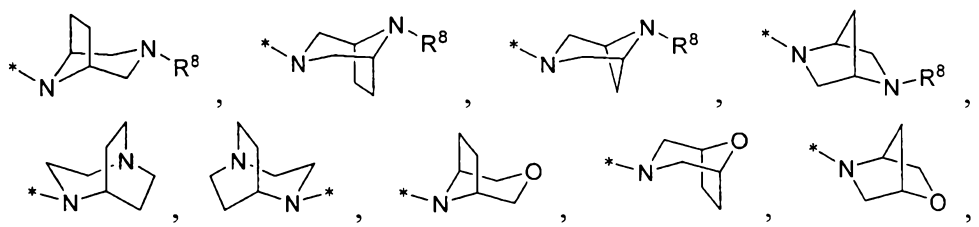
5. 如請求項1之化合物，其中R^3為氫。

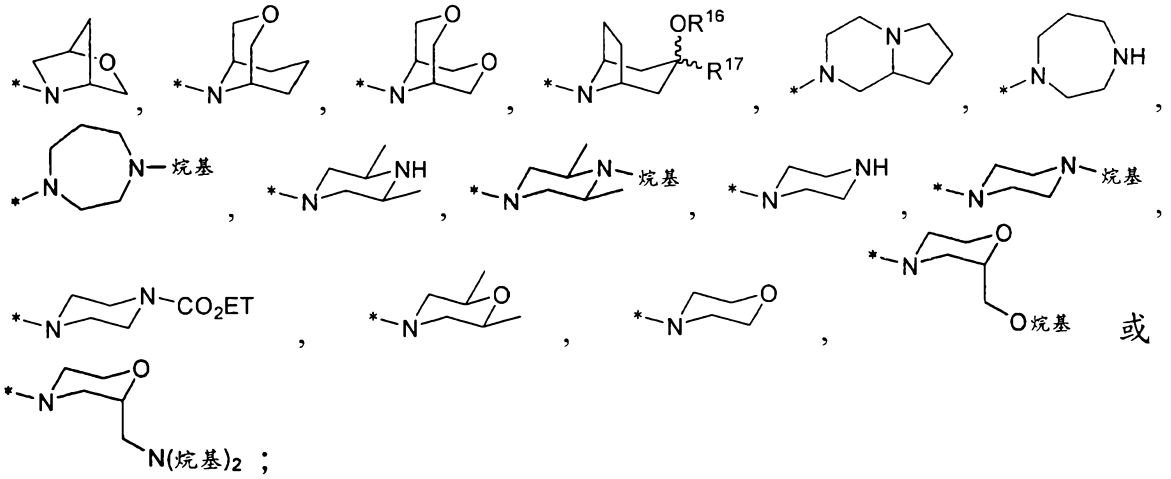
6. 如請求項1之化合物，其中R^3為甲氧基。

7. 如請求項1之化合物，其中R^4為環己基。

8. 如請求項1之化合物，其中R^6為烷基SO_2、環烷基SO_2、$(R^9)(R^{10})NSO_2$或$(R^{11})SO_2$。

9. 如請求項1之化合物，其中R^2為吡唑基，被2個選自烷基與鹵烷基之取代基，及1個COR^{13}取代基取代；

R^{13}為 



R^8為氫或烷基；

R^{16}為氫或烷基；且

R^{17}為烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

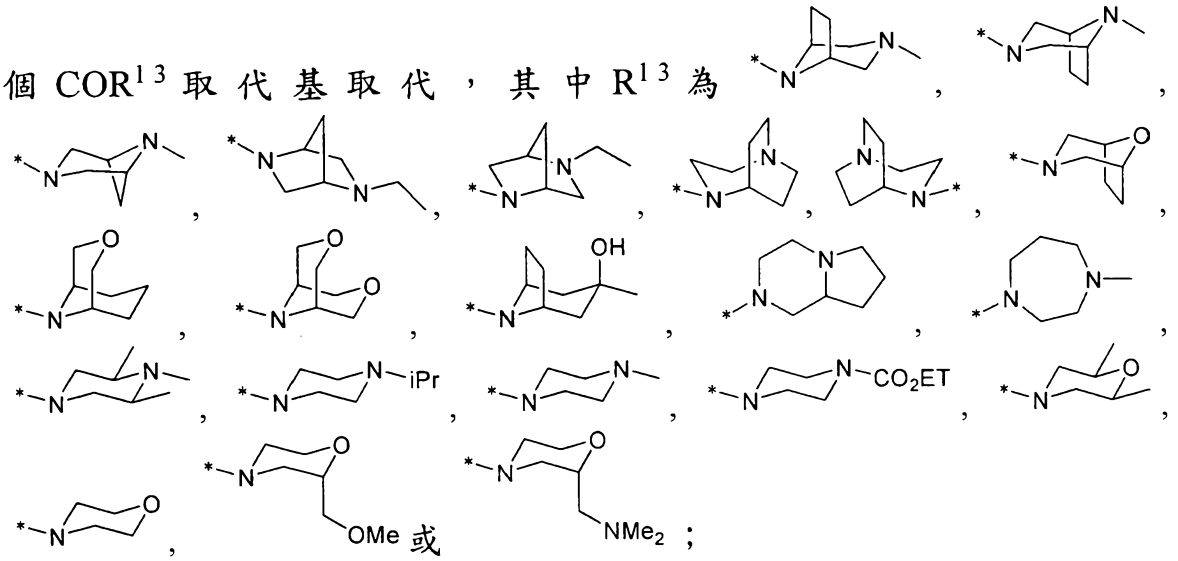
10. 如請求項1之化合物，其中X為亞甲基。

11. 如請求項1之化合物，其中X為不存在。

12. 如請求項1之化合物，其中X為鍵結。

13. 如請求項12之化合物，其中R^1為$CONR^6R^7$；

R^2為吡唑基，被2個選自烷基與鹵烷基之取代基，及1個COR^{13}取代基取代，其中R^{13}為



；

R^3為氫或甲氧基；

R^4為環己基；

R^6為烷基SO_2、環烷基SO_2、鹵烷基SO_2、$(R^9)_2NSO_2$或$(R^{10})SO_2$；

且R^7為氫；

或其藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1之化合物，其係選自包括

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[2-(甲氧羰基)-3-噻吩基]-, 1,1-二甲基乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(4-羧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-13-環己基-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(1,4-二氮雙環并[3.2.2]壬-4-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-5-噻唑基]-, 1,1-二甲基乙酯；

3-噻吩甲酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(1-甲基乙基)-4-[(3,4,5-三甲基-1-六氫吡啩基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-, 1,1-二甲基乙酯；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-；

1H-吡咯-3-羧酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡哄基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-3-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[2-[(二乙胺基)羰基]-3-噻吩基]-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-5-噁唑基]-, 1,1-二甲基乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁唑基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁唑基]-N-(4-嗎福啉基磺

醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[甲基(1-甲基-3-四氫吡咯基)胺基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[2-[(二甲胺基)甲基]-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡啩基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[4-(1-四氫吡咯基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基

-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡呯-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)

羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-環丙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

1H-吡咯-3-羧酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二

氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[2-(4-嗎福啉基羰基)-3-噻吩基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，6-[4-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-四氫吡咯基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，6-[4-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-

甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡咁-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并

[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-2-烯-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-10-[[[(二甲胺基)磺醯基]胺基]羰基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-

[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-3-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁唑基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-嗎福啉，4-[[13-環己基-6-[1-乙基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-10基]羰基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮七圜-1-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

1-六氫吡咔羧酸，4-[[5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[(4-嗎福啉基磺醯基)胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]羰基]-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[4-(1-四氫吡咯基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[[(2-甲氧苯基)甲基](1-甲基乙基)胺基]羰

基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲

基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1,3-二甲基-，甲酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[3-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-2-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡咯-2-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁

唑基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡咁-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[[2-(二甲胺基)乙基]甲胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡咁-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(2-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[[(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基](1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[10-[[(環丁基磺醯基)胺基]羰基]-13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-

甲基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(2,6-二甲基-4-嗎福啉基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-2-烯-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[3-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡咯-2-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-3-[(4-丙基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡咯-2-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

3-呋喃甲酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-,

乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，6-(4-羧基-5-噁唑基)-13-環己基-3-甲氧基-, 10-(1,1-二甲基乙基)酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(1-四氫吡咯基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-乙基-4-[(4-甲基-1-六氫吡咔基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁唑基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(4-甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-6-[4-[[乙基(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[[(1-甲基乙基)[(四氫-2-呋喃基)甲基]胺基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-3-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(甲氧羰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環丙基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-(4-嗎福啉基羰基)-5-噁唑基]-，1,1-二甲基乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-四氫吡咯基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(1-酮基-2,7-二氮螺[4.5]癸-7-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2-甲氧基乙基)(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2-甲氧基乙基)(1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

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

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(二甲胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[(1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡咔-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基

-3-甲氧基-6-[1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[(3-甲基-3,6-二氮雙環并[3.1.1]庚-6-基)羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(3-內向)-3-羥基-3-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

1H-吡咯-3-羧酸，2-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基乙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-(1-甲基乙基)-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1,3-二甲基-1H-吡

唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基羰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[3-(二甲胺基)-1-六氫吡啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[2-(1-六氫吡啶基甲基)-1-四氫吡咯基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-N-(4-嗎福啉基磺醯基)-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，6-[4-[[[2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基](1-甲基乙基)胺基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-(環戊基磺醯基)-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基丙基)磺醯基]-6-[1-甲基-4-[(3,4,5-三甲基-1-六氫吡啡基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

1H-吡唑-4-羧酸，5-[13-環己基-3-甲氧基-10-[[[(1-甲基丙基)磺醯基]胺基]羰基]-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯基-6-基]-1-甲基-，乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[(六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1H)-基)羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-[[(3R,5S)-3,4,5-三甲基-1-六氫吡咔基]羰基]-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[1-甲基-4-(3-氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-6-[4-(3,7-二氧-9-氮雙環并[3.3.1]壬-9-基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，N-(環丁基磺醯基)-13-環己基-3-甲氧基-6-[4-[[(2S)-2-(甲氧基甲基)-4-嗎福啉基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[3-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-2-噻吩基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[4-(乙氧羰基)-2-(甲硫基)-5-噻唑基]-3-甲氧基-，1,1-二甲基乙酯；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(1S)-5-乙基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6-[1,3-二甲基-4-(4-嗎福啉基羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[1,3-二甲基-4-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(乙氧羰基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-6-[3-[(3-甲基-3,8-二氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)羰基]-2-呋喃基]-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-6-[3-(4-嗎福啉基羰基)-2-呋喃基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[4-[[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎福啉基]羰基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-N-[(1-甲基乙基)磺醯基]-；

7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧酸，13-環己基-6-[1-乙基-4-(甲氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]-3-甲氧基-；

5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[3-[(二甲胺基)羰基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-N-[(二甲胺

基)磺醯基]-6,7-二氫-3-甲氧基-；及

5H-吲哚并[2,1-a][2]苯并一氮七圜烯-10-羧醯胺，13-環己基-6-[3-[(二甲胺基)羰基]-4H-1,2,4-三唑-4-基]-N-[(二甲胺基)磺醯基]-6,7-二氫-3-甲氧基-；

或其藥學上可接受之鹽。

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

16. 如請求項15之組合物，其進一步包含至少一種對HCV具有治療利益之其他化合物，其中該化合物係選自包括干擾素、環孢素、間白血球活素、HCV金屬蛋白酶抑制劑、HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、HCV NS4B蛋白質抑制劑、HCV進入抑制劑、HCV組裝抑制劑、HCV流出抑制劑、HCV NS5A蛋白質抑制劑、HCV NS5B蛋白質抑制劑及HCV複製子抑制劑。

17. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療C型肝炎感染。

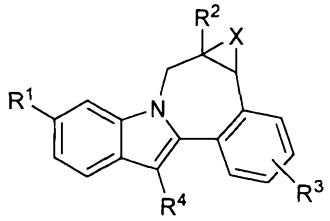
18. 如請求項17之用途，其中藥劑係與至少一種對HCV具有治療利益之其他化合物合併投藥，該化合物選自包括干擾素、環孢素、間白血球活素、HCV金屬蛋白酶抑制劑、HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、HCV NS4B蛋白質抑制劑、HCV進入抑制劑、HCV組裝抑制劑、HCV流出抑制劑、HCV NS5A蛋白質抑制劑、HCV NS5B蛋白質抑制劑及HCV複製子抑制劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I