202430169

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202430169 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112149084 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/21 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/357 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/16 日本 2022-201488

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：山口曉丈 YAMAGUCHI, AKITAKE (JP) ；竹本尚弘 TAKEMOTO, NAOHIRO (JP) ；松下薰 MATSUSHITA, KAORU (JP) ；小林順 KOBAYASHI, JUN (JP) ；乾正治 INUI, MASAHARU (JP) ；井上雅大 INOUE, MASAHIRO (JP) ；前原俊介 MAEHARA, SHUNSUKE (JP) ；安部康司 ABE, KOJI (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 250 頁

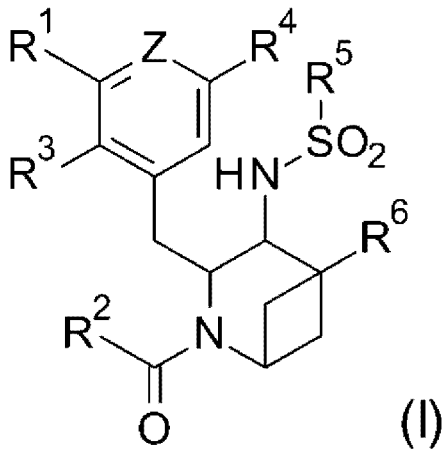
(54)名稱

2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷化合物

(57)摘要

本發明之課題係提供一種新穎化合物，其對於食慾激素 2 型受體(orexin receptor type 2)而言作為促效劑而作用，並可使用於與食慾激素 2 型受體有關聯的疾病的治療，特別是猝睡症(narcolepsy)的治療。

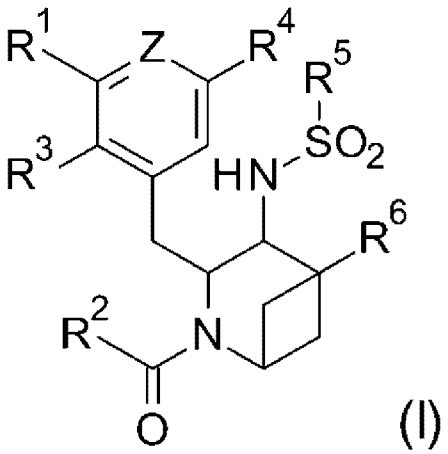
本發明為一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽。



(I)

(此處，式(I)中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Z 係各自與說明書中的定義同義)

特徵化學式：



(I)

專利案號：112149084
202431160
202450169

【發明摘要】

【中文發明名稱】

2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷化合物

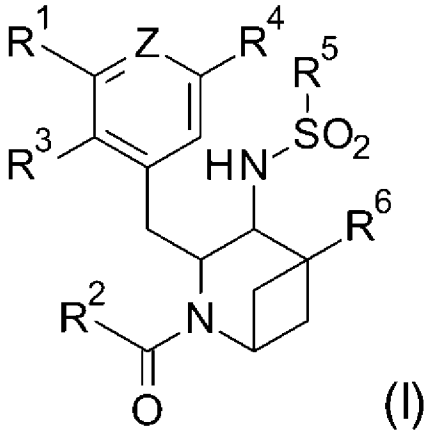
【英文發明名稱】

2-AZABICYCLO[3.1.1]HEPTANE COMPOUND

【中文】

本發明之課題係提供一種新穎化合物，其對於食慾激素2型受體(orexin receptor type 2)而言作為促效劑而作用，並可使用於與食慾激素2型受體有關聯的疾病的治療，特別是猝睡症(narcolepsy)的治療。

本發明為一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽。



(I)

(此處，式(I)中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Z係各自與說明書中的定義同義)

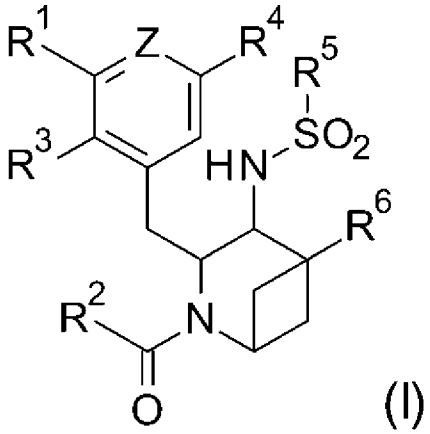
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷化合物

【英文發明名稱】

2-AZABICYCLO[3.1.1]HEPTANE COMPOUND

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種可使用作為食慾激素2型受體(orexin receptor type 2)的促效劑之具有特定化學結構的化合物或其藥學上可容許的鹽。

【先前技術】

【0002】食慾激素(orexin)係一種在局部存在於腦下視丘外側區域的特定神經細胞中特異性地產生的神經肽，為主要存在於腦內的G蛋白偶聯受體的食慾激素受體之內源性配體。

【0003】已有報告食慾激素缺損的小鼠顯示與人類的猝睡症(narcolepsy)非常相似的症狀(非專利文獻1)，藉由食慾激素肽之腦室內投予而觀察到猝倒症(cataplexy)的抑制、清醒作用的增加等之症狀改善(非專利文獻2)。又，亦有報告猝睡症患者之腦脊髓液中的食慾激素濃度顯著地降低(非專利文獻3)，暗示猝睡症的原因為由食慾激素的缺乏所致者。

【0004】於食慾激素受體有1型(OX1R)與2型(OX2R)之2種類的亞型存在(非專利文獻4)。作為狗的遺傳性猝睡症之原因，已有報告OX2R的變異(非專利文獻5)。又，已知悉OX2R缺損小鼠顯示猝睡症樣的症狀

(非專利文獻 6)，暗示 OX2R 與清醒維持作用密切相關。由此種背景，暗示 OX2R 促效劑能成為對於猝睡症或呈現嗜睡症狀的疾病之治療藥(非專利文獻 7)。迄今為止，作為 OX2R 促效劑，已有報告例如專利文獻 1~9 中記載的化合物，但任一者皆與本發明的化合物結構上不同。

【0005】又，因藥物的服用所產生的特異體質性肝毒性(Idiosyncratic liver toxicity，IDT，特異體質性藥物毒性)係以於 10 萬人中有 1 人左右的比例所觀察到的嚴重毒性，由動物實驗進行預測係非常困難(非專利文獻 8)。作為發病機制之一，已知有於藥物代謝過程中產生的親電子性反應性代謝物(Electrophilic reactive metabolite，ERM)與生物體高分子的共價鍵結(非專利文獻 9)。在使用人類肝臟微粒體的活體外代謝反應系統中，使作為親核體之麩胱甘肽(glutathione，GSH)共存，以 GSH 結合體生成為指標而降低 IDT 風險係有用的。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]國際公開第 WO2017/135306 號小冊(美國專利申請公開第 2016/075240 號說明書)

[專利文獻 2]國際公開第 WO2019/027058 號小冊(美國專利申請公開第 2016/633960 號說明書)

[專利文獻 3]國際公開第 WO2020/158958 號小冊(美

國專利申請公開第 2017/427490 號說明書)

[專利文獻 4]國際公開第 WO2021/108628 號小冊

[專利文獻 5]國際公開第 WO2020/167701 號小冊

[專利文獻 6]國際公開第 WO2022/051596 號小冊

[專利文獻 7]國際公開第 WO2021/107023 號小冊(美國專利申請公開第 2017/610291 號說明書)

[專利文獻 8]國際公開第 WO2022/014680 號小冊

[專利文獻 9]國際公開第 WO2015/088000 號小冊(美國專利申請公開第 2015/103085 號說明書)

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻 1]Cell, 98, 1999, 437-451

[非專利文獻 2]Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 101, 2004, 4649-4654

[非專利文獻 3]Lancet, 355, 2000, 39-40

[非專利文獻 4]Cell, 92, 1998, 573-585

[非專利文獻 5]Cell, 98, 1999, 365-376

[非專利文獻 6]Neuron, 38, 2003, 715-730

[非專利文獻 7]CNS Drugs, 27, 2013, 83-90

[非專利文獻 8]Chem. Res. Toxicol. 17, 2004, 3-16

[非專利文獻 9]Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 4, 2001, 55-59

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0008】本發明之課題係提供一種新穎化合物，其

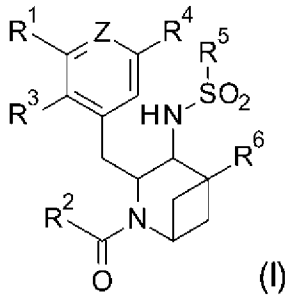
對於食慾激素 2 型受體作為促效劑而作用，並可使用於與食慾激素 2 型受體有關聯的疾病的治療，特別是猝睡症的治療。

[用以解決課題之手段]

【0009】本發明係關於下列之(1)~(14)。

(1)一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽，

【0010】



【0011】[式(I)中，

R^1表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基之苯基或吡啶基、經 5 個氘原子取代的苯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃基(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolyl)、或在環內包含 1 或 2 個獨立選自由氮原子及硫原子所組成的群組的原子之 5 員雜芳基，

該雜芳基可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基，

R^2表示可具有 1 至 5 個獨立選自下述 C 群組的取代基之 C_1-C_6烷基、可具有 1 或 2 個選自下述 D 群組的取代基之 C_3-C_6環烷基、在環內包含 1 個選自由氮原子及氧原子所組成的群組的原子之 4 或 5 員飽和雜環基、在

環內包含 1 或 2 個獨立選自由氮原子及氧原子所組成的群組的原子之 5 員雜芳基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、二 C_1-C_6烷基胺基或雙環戊基，

R^3表示氫原子或鹵素原子，

R^4表示氫原子或鹵素原子，

R^5表示可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、二 C_1-C_6烷基胺基、或乙烯基，

R^6表示氫原子或鹵素原子，

Z 表示 CH 或氮原子]；

A 群組：鹵素原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6烷基、可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基、氰基；

B 群組：鹵素原子、C_1-C_6烷基；

C 群組：羥基、鹵素原子、氘原子、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基、吡唑基；

D 群組：鹵素原子、可經 1 至 3 個羥基取代的 C_1-C_6烷基、氰基、羥基。

(2)如(1)記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^1表示可具有 1 或 2 個獨立選自由氟原子、氯原子、二氟甲基、三氟甲基、及環丙基所組成的群組的取代基之苯基或吡啶基。

(3)如(1)或(2)記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^2表示可具有 1 至 5 個獨立選自由羥基、氟原子、

及氫原子所組成的群組的取代基之 C_1-C_6 烷基、可經 1 或 2 個氟原子取代的環丙基、或異噁唑基。

(4)如(1)至(3)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^3 表示氟原子，

R^4 表示氫原子或氟原子，

Z 表示 CH 或氮原子。

(5)如(1)至(4)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

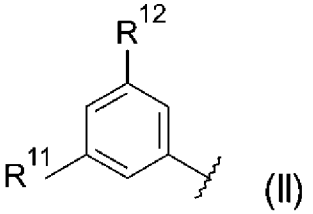
R^5 表示甲基、乙基、單氟甲基、或環丙基，

R^6 表示氫原子、或氟原子。

(6)如(1)至(5)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^1 表示下述式(II)，

【0012】



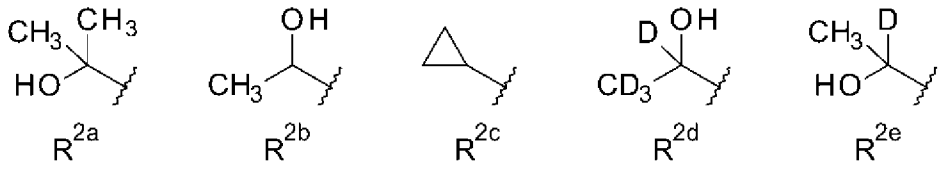
(II)

【0013】[式(II)中，

R^{11} 及 R^{12} 係各自獨立地表示氫原子、氟原子或氯原子]，

R^2 表示下述 R^{2a} 至 R^{2e} 之任一者，

【0014】



【0015】R^3、R^4及R^6係各自獨立地表示氫原子或氟原子，

R^5表示甲基或乙基，

Z表示CH或氮原子。

(7)一種選自下述群組之任一者的化合物或其藥學上可容許的鹽：

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^2H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-

2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

及

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺。

(8)一種選自下述群組之任一者的化合物或其藥學上可容許的鹽：

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

及

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺。

(9)一種醫藥組成物，其含有如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽。

(10)一種食慾激素2型受體促效劑，其含有如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽。

(11)一種猝睡症之預防或治療劑，其含有如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽。

(12)一種猝睡症之預防或治療方法，其特徵為投予

有效量之如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽。

(13)一種用於在猝睡症之預防或治療中使用的如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽。

(14)一種如(1)至(8)中任一項記載之化合物或其藥學上可容許的鹽在製造用於預防或治療猝睡症之醫藥的用途。

[發明之效果]

【0016】本發明之化合物或其藥學上可容許的鹽係作為優異的食慾激素2型受體促效劑而作用。再者，本發明之特定的化合物或其藥學上可容許的鹽可提供代謝安定性優異及/或IDT風險低的效果。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0017】於本發明，「鹵素原子」係指例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0018】於本發明，「C_1-C_6烷基」係指碳數1至6個之直鏈或分支鏈烷基，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、或4-甲基戊基。

【0019】於本發明，「C_1-C_6烷氧基」係指由上述C_1-C_6烷基所形成的烷氧基，例如：甲氧基、乙氧基、

丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、異己氧基、或 4-甲基戊氧基。

【0020】於本發明，「C_3-C_6 環烷基」係指例如環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

【0021】於本發明，「C_1-C_6 烷基胺基」係指 1 個上述 C_1-C_6 烷基與胺基結合的基，例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、二級丁基胺基、三級丁基胺基、戊基胺基、異戊基胺基、2-甲基丁基胺基、新戊基胺基、1-乙基丙基胺基、己基胺基、異己基胺基、或 4-甲基戊基胺基。

【0022】於本發明，「二 C_1-C_6 烷基胺基」係指相同或相異的 2 個上述 C_1-C_6 烷基與胺基結合的基，可列舉例如二甲基胺基、甲基乙基胺基、或二乙基胺基等。

【0023】於本發明，「可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6 烷基」係意指上述 C_1-C_6 烷基及上述 C_1-C_6 烷基經相同或相異的鹵素原子取代的基。就上述 C_1-C_6 烷基經相同或相異的鹵素原子取代的基而言，可列舉例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、或三氯甲基等。

【0024】於本發明，「可經 1 至 3 個羥基取代的 C_1-C_6 烷基」係意指上述 C_1-C_6 烷基及上述 C_1-C_6 烷基經羥基取代的基。就上述 C_1-C_6 烷基經羥基取代的基而言，可列舉例如：羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-

羥基-1-甲基乙基、或2-羥基-1-甲基乙基等。

【0025】於本發明，「可經1至3個鹵素原子取代的C_1-C_6烷氧基」係意指上述C_1-C_6烷氧基及上述C_1-C_6烷氧基經相同或相異的鹵素原子取代的基。就上述C_1-C_6烷氧基經相同或相異的鹵素原子取代的基而言，可列舉例如：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、或三氯甲氧基等。

【0026】於本發明，「飽和雜環」係意指在環內包含雜原子的飽和環。

【0027】於本發明，「雜芳基」係意指由在環內包含雜原子的芳香族所衍生的取代基。

【0028】於本發明，「聯芳基」係意指下述結構：為具有2個芳香環藉由單鍵連結的結構的取代基，且構成聯芳基的芳香環內可一者或兩者為雜芳基的結構。

【0029】於本發明，「在環內包含1或2個獨立選自由氮原子及硫原子所組成的群組的原子之5員雜芳基」係指例如吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、或異噻唑基。

【0030】於本發明，「在環內包含1或2個獨立選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成的群組的原子之5員雜芳基」係指例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、或噁唑基。

【0031】於本發明，「在環內包含1個選自由氮原子及氧原子所組成的群組的原子之4或5員飽和雜環基」係指例如氮呾基、氧呾基、吡咯啶基、或四氫呋喃

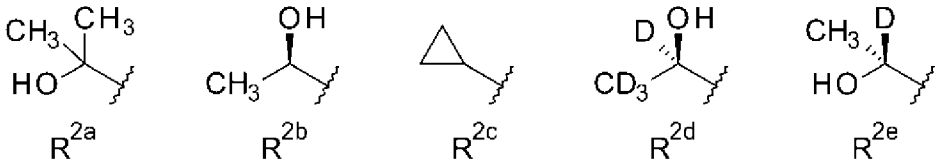
基。

【0032】接著，針對通式(I)中適合的取代基進行說明。

【0033】R^1適合為苯基、3,5-二氟苯基、或3-氯苯基，更適合為苯基。

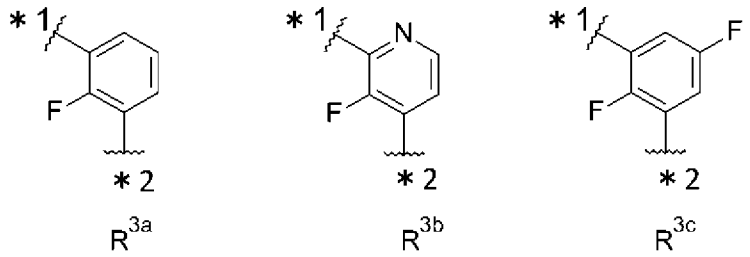
【0034】R^2適合為下述R^{2a}至R^{2e}之任一者，更適合為R^{2d}或R^{2e}。

【0035】



【0036】R^3、R^4及Z之適合的組合為下述R^{3a}至R^{3c}之任一者，更適合為R^{3a}或R^{3c}。

【0037】



式中，*1係與苯基鍵結，*2係與亞甲基鍵結。

【0038】R^5適合為甲基或乙基，更適合為甲基。

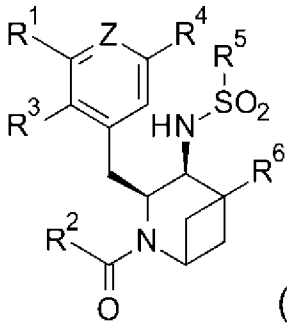
【0039】R^6適合為氫原子或氟原子。

【0040】另一態樣中的通式(I)中適合的取代基之組合係R^1為苯基，R^2為R^{2d}或R^{2e}，R^3、R^4及Z之組合為R^{3a}或R^{3c}，R^5為甲基，R^6為氫原子或氟原子。

【0041】本發明之另一態樣係以下述通式(III)表

示。

【0042】



(III)

【0043】式(III)中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及 Z 的定義、適合的組合等係與本說明書中之通式(I)中的定義相同。

【0044】本發明之通式(I)所表示的化合物可依期望作成醫藥上可容許的鹽。醫藥上可容許的鹽係指可投予至動物(包含人類)的體內而作為醫藥使用的鹽。在本發明之通式(I)所表示的化合物具有酸性基或鹼性基的情形，可藉由使其與鹼或酸反應而作成鹽。

【0045】就基於酸性基的鹽而言，可列舉例如：如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽的鹼金屬鹽；如鎂鹽、鈣鹽的鹼土金屬鹽；如 N-甲基味啉鹽、三乙基胺鹽、三丁基胺鹽、二異丙基乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N-甲基哌啶鹽、吡啶鹽、4-吡咯啶并吡啶(4-pyrrolidinopyridine)鹽、甲吡啶(picoline)鹽的有機鹼鹽類；或如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽的胺基酸鹽。

【0046】就基於鹼性基的鹽而言，可列舉例如：如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽的氫鹵酸鹽；

如硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等的無機酸鹽；如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽的低級烷烴磺酸鹽；如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽的芳基磺酸鹽；如乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等的有機酸鹽；或如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽的胺基酸鹽。

【0047】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽有因放置於大氣中或進行再結晶而吸收水分、附有吸附水或成為水合物的情形，於本發明亦包含如此的各種之水合物、溶劑合物及結晶多形之化合物。

【0048】本發明之通式(I)所表示的化合物、其藥學上可容許的鹽或彼等之溶劑合物係依取代基的種類、組合而可存在有順式體、反式體等之幾何異構物、互變異構物、旋轉異構物或 d 體、l 體等之光學異構物(包含鏡像異構物及非鏡像異構物)等之各種異構物。本發明之化合物未特別限定的情形，亦包含彼等全部的異構物、立體異構物及任一比率的此等異構物及立體異構物混合物。此等之異構物的混合物可藉由周知的分割手段而分離。在本發明之化合物為異構物的混合物的情形，某特定之非鏡像異構物的比率係依存於基質、溶劑及鹼，但未特別限定，於本發明之化合物的異構物之混合物，例如特定之非鏡像異構物(可為消旋物)：特定之非鏡像異構物以外的立體異構物的比可為 1：1 以上，亦可為單一非鏡像異構物。此處，於本發明，「單一非鏡像異構

物」係指於本發明之化合物的異構物之混合物，可包含特定之非鏡像異構物(亦可為消旋物)：特定之非鏡像異構物以外的立體異構物的比為 20：5(20/5)以上者，可包含 20：3(20/3)以上者，亦可包含 20：1(20/1)以上者。又，在本發明之化合物為鏡像異構物的混合物的情形，鏡像異構物之過剩率並未特別限定，例如可為 0%ee 以上(包含消旋物)，可為 20%ee 以上，可為 40%ee 以上，可為 60%ee 以上，可為 80%ee 以上，可為 85%ee 以上，亦可為 90%ee 以上。又，於本發明之化合物，「單一鏡像異構物」係指本發明之鏡像異構物的混合物之鏡像異構物的過剩率，例如可包含 92%ee 以上者，可包含 94%ee 以上者，可包含 96%ee 以上者，亦可包含 99%ee 以上者。

【0049】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽亦包含標識體，即化合物之 1 或 2 個以上的原子經同位素(例如，^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{35}S 等)取代的化合物。

【0050】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽通常係遵照國際純化學暨應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC)的命名法進行命名。

【0051】於本發明之化合物名，在其化合物的結構中具有成為不對稱中心的原子的情形，有將其絕對組態藉由 R 及 S(與位置編號一起記載)來表示的情形。

【0052】相對組態係在最初記載的將不對稱中心之

組態設為R或S時之組態表示上添加＊記號(R*及S*)，有時將前綴詞(記號)rel-(相對的(relative)之意)置於名稱之前。

【0053】消旋混合物通常是特別地不使用R及S來表示其絕對組態，但有使用記號RS及SR來代替R*及S*、或將前綴詞(記號)rac-(消旋的(racemic)之意)置於名稱之前而表示的情形。

【0054】又，本發明中亦包含所謂的前驅藥。前驅藥係指具有藉由水解、或在生理學的條件下可轉換成化合物的胺基、羥基、羧基等的基的化合物，就形成此種前驅藥的基而言，為記載於下述等的基：Prog. Med.，第5卷，第2157-2161頁，1985年。作為該前驅藥，更具體而言，

(1)於化合物存在有胺基的情形，可列舉：

其胺基經醯基化、烷基化、磷酸化的化合物(例如，其胺基經二十烷醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯(dioxolene)-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啶基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化、三級丁基化的化合物等)等；

(2)於化合物存在有羥基的情形，可列舉：

其羥基經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物(例如，其羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺基甲基羰基化的化合物等)等；

(3)又，於化合物存在有羧基的情形，可列舉：

其羧基經酯化、醯胺化的化合物(例如，其羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、醯胺化或甲基醯胺化的化合物等)等。

【0055】

(適用疾病)

本發明之化合物可在猝睡症之治療及/或其預防中作為醫藥使用。又，本發明之化合物除了猝睡症之外，亦可在特發性嗜睡症、睡眠呼吸中止症候群、其他之嗜睡症(例如，伴隨帕金森氏症、路易氏體失智症等之神經退化性疾病、重度憂鬱症、思覺失調症(schizophrenia)、雙極性障礙(bipolar disorder)等之精神疾病的嗜睡症)、日夜節律障礙(circadian rhythm disorder)、肥胖、糖尿病、再加上伴隨嗎啡等之鎮痛藥的嗜睡症狀之治療、緩解、及/或預防中作為醫藥使用。在上述之疾病的治療、預防中可使用本發明之化合物係受到下述所支持：本發明之化合物可作為食慾激素2型受體促效劑使用，而食慾激素被認為不僅與對睡眠及清醒的作用之作用有關，且亦與攝食、情緒、認知機能等之作用有關。又，為了防止白天過度嗜睡、猝倒症等而改善白天的生活品質，本發明之化合物亦可在如上述疾病的發生之預防中作為醫藥使用。

又，本發明之化合物不僅活化食慾激素減少的個體的活動，且對於食慾激素未減少的一般個體亦可作為食

慾激素 2 型受體促效劑而使用。又，本發明之化合物能以下述態樣來使用：在 24 小時中的活動時間(例如 12~16 小時左右)維持清醒狀態，且藥效在進入睡眠時刻之前會消失而以不易抑制睡眠的態樣。

【0056】

(併用療法)

本發明之化合物可與現有的猝睡症治療藥之例如莫達非尼(modafinil)、羥丁酸鈉(sodium oxybate)、匹托利生(pitolisant)、派醋甲酯(methylphenidate)、抗憂鬱藥等併用。又，將本發明之化合物使用於對藥劑誘發性之嗜睡症狀的治療的情形，可與成為其原因的藥劑併用。

【0057】

(醫藥組成物的劑型、用量、及用法)

本發明之醫藥組成物係包含本發明之化合物或其藥學上可容許的鹽，亦可包含藥學上可容許的載劑，可作為靜脈內注射、肌肉內注射、皮下注射等之各種注射劑而投予，或者藉由經口投予或經皮投予等之各種方法而投予。藥學上可容許的載劑係意指參與將本發明之化合物或包含本發明之化合物的組成物從某器官或臟器輸送至另一器官或臟器的藥學上可容許的材料(例如，賦形劑、稀釋劑、添加劑、溶劑等)。

含有本發明之化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分的製劑係使用通常之製劑所使用的載劑、賦形劑等之添加劑而調製。本發明之化合物的投予可為利用錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等的經口投

予、或利用關節內、靜脈內、肌肉內等用的注射劑、栓劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等的非經口投予之任一形態。

【0058】就用於經口投予之固體組成物而言，係使用錠劑、散劑、顆粒劑等。此種固體組成物包含 1 種或 2 種以上之有效成分、與至少 1 種之惰性賦形劑，例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微晶纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、及/或偏矽酸鋁鎂(magnesium aluminometasilicate)等。遵照通常方法，該固體組成物中可含有惰性添加劑，例如：如硬脂酸鎂的助滑劑、如羧甲基澱粉鈉等的崩散劑、安定劑、助溶劑。錠劑或丸劑可依需要以糖衣或者胃溶性或腸溶性物質的薄膜加以包衣。

【0059】作為錠劑使用的情形，作為載劑，可使用例如：乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧基甲基纖維素、蟲膠(shellac)、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啶酮等之黏合劑；乾燥澱粉、褐藻酸鈉、洋菜粉末、昆布糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩散劑；白糖、三硬脂酸甘油酯(stearin)、可可脂、氫化油等之崩散抑制劑；四級銨鹽類、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保

濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土(bentonite)、膠體狀矽酸等之吸附劑；純化滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等之潤滑劑等。又，因應需要而可作成施加通常的包衣之錠劑，例如糖衣錠、明膠包衣錠、腸溶包衣錠、膜衣錠或雙層錠、多層錠。

【0060】作為丸劑使用的情形，作為載劑，可使用例如葡萄糖、乳糖、可可脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；阿拉伯膠粉末、黃蓍膠(tragacanth)粉末、明膠、乙醇等之黏合劑；昆布糖、洋菜等之崩散劑等。

【0061】作為用於經口投予之液體組成物，係使用藥劑上可容許的乳濁劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或酏劑等。在此種液體組成物中可添加一般使用的惰性稀釋劑，例如純化水或乙醇。該液體組成物除了惰性稀釋劑以外，亦可含有如增溶劑、潤濕劑的輔助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

【0062】作為用於非經口投予之注射劑，係使用無菌之水性或非水性的溶液劑、懸浮劑或乳濁劑等。作為水性的溶劑，例如有注射用蒸餾水或生理食鹽水等。作為非水性之溶劑，例如：丙二醇、聚乙二醇或如橄欖油的植物油、如乙醇的醇類、或聚山梨醇酯 80 等。在此種注射劑組成物中，可進一步包含等張劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、分散劑、安定劑、或助溶劑。此等注射劑組成物，可藉由例如通過細菌截留過濾器的過濾、殺菌劑的摻合或照射而無菌化。又，此等注射劑組成物亦

可製造無菌之固體組成物，並在使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶劑而使用。

【0063】作為注射劑使用的情形，可作為液劑、乳劑或懸浮劑來使用。此等液劑、乳劑或懸浮劑較佳為經滅菌且與血液等張。此等液劑、乳劑或懸浮劑之製造所使用的溶劑，只要為可使用作為醫療用之稀釋劑者，則無特別限定，可列舉例如：水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類等。此外，於此情形，為了調製等張性溶液，可於製劑中包含充分量的食鹽、葡萄糖或甘油，又亦可包含通常的助溶劑、緩衝劑、無痛劑(soothing agent)等。

【0064】又，於上述的製劑中，因應需要亦可包含著色劑、保存劑、香料、風味劑、甜味劑等，再者，亦可包含其他醫藥品。

上述製劑中所包含的化合物之量未特別限定，可於廣範圍中適宜選擇，但通常於全部組成物中包含 0.5 至 70 重量%，較佳為 1 至 30 重量%。

【0065】本發明之化合物的投予量及投予次數係考慮患者(溫血動物，特別是人類)的症狀、年齡等而適宜決定。通常經口投予的情形，1 日之投予量係以每體重約 0.001-100mg/kg、較佳為 0.1-30mg/kg、更佳為 0.1-10mg/kg 為適當，將其以 1 次或分成 2 次以上而投予。靜脈內投予的情形，1 日的投予量係以每體重約 0.0001-10mg/kg 為適當，1 日 1 次或分成複數次投予。

本發明之化合物例如可藉由下述的用量來投予：藉

由在從睡眠醒來的時間點(例如早晨)以 1 日 1 次進行經口投予，而在該日的活動時間(例如 12~16 小時左右)結束且進入下一睡眠時刻之前藥效會消失而不會抑制睡眠的用量。

【0066】

(製造方法)

以下對於通式(1)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽之代表性製造方法進行說明。本發明之化合物可藉由各種製造方法而製造，以下所示的製造方法為一例，本發明不應限定於此等而解釋。

【0067】通式(1)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽可利用基於其基本骨架或取代基的種類的特徵，適用各種周知之製造方法而製造。就周知之方法而言，例如有記載於下述的方法：「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」，第 2 版，ACADEMIC PRESS,INC.，1989 年；「Comprehensive Organic Transformations」，VCH Publishers Inc.，1989 年等。

【0068】此時，依據存在於化合物的官能基的種類，在原料至中間體的階段，將該官能基預先以適當的保護基保護、或預先置換為可容易地轉換成該官能基的基，有時在製造技術上有效。

【0069】就此種官能基而言，有例如胺基、羥基、及羧基等，就彼等之保護基而言，例如有記載於下述之保護基：T.W. Greene 及 P.G. Wuts 著，「Greene's

Protective Groups in Organic Synthesis(第 4 版，John Wiley & Sons, Inc.，2006 年)」。

【0070】保護基或可容易地轉換成該官能基的基，只要因應用於化合物製造之製造方法的各自的反應條件來適宜選擇而使用即可。

【0071】若依據此種方法，則將該基導入而進行反應後，藉由因應需要而去除保護基、或者轉換成期望的基，可獲得期望的化合物。

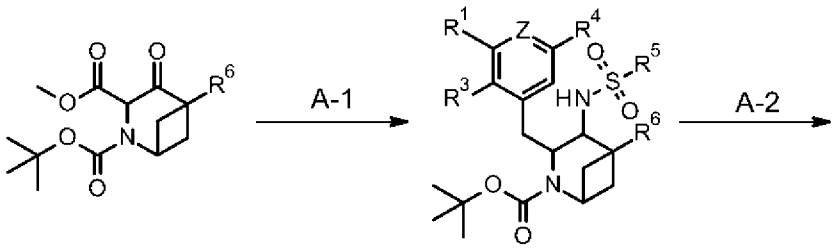
【0072】以下例示本發明之通式(1)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽之代表性的製造法。此外，本發明之製造法並未限定於以下所示之例。

【0073】

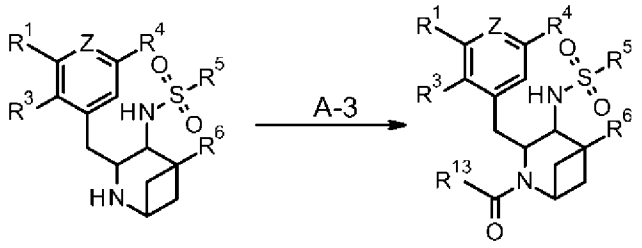
(A 法)

A 法係由通式(2)所表示的化合物來製造通式(1)所表示的化合物的方法。

【0074】



(2) (3)



(4) (1)

【0075】(式中，R^1至R^6、Z係與上述定義相同，R^{13}表示R^2或彼等之前驅物。)

【0076】

(A-1步驟)

A-1步驟包含作為必要的反應之A-1a步驟、A-1b步驟、A-1c步驟、A-1d步驟，且因應需要可包含A-1e步驟及A-1f步驟。A-1b步驟至A-1f步驟可先進行任一步驟，若為所屬技術領域中具有通常知識者則可容易地選擇其之順序。

A-1a步驟：藉由β酮酸酯(β-keto ester)與溴烷的取代反應而導入亞甲基聯芳基或亞甲基芳基的反應

A-1b步驟：從β酮酸酯進行脫碳酸的反應

A-1c步驟：將酮轉換為胺的反應

A-1d步驟：將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的反應

A-1e步驟：將亞甲基芳基的芳香環上之溴原子轉換為芳基或雜芳基的反應

A-1f步驟：將烯烴還原的反應

【0077】

(A-1a步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，使用適當的鹼及溴烷而對β酮酸酯導入亞甲基聯芳基或亞甲基芳基的步驟。

【0078】可使用的溶劑只要為不阻礙反應而某程度地溶解起始物質者，則無特別限定，例如選自下述溶劑群組。溶劑群組包含：如苯、甲苯、二甲苯的芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿的鹵素系烴類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷的醚類；如甲醇、氘化甲醇、乙醇、氘化乙醇、三級丁醇的醇類；如乙酸乙酯、乙酸丙酯的酯類；如乙腈的腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺的醯胺類；如二甲亞碸的亞碸類；如乙酸的有機酸；水；及彼等之混合物。

【0079】使用的鹼只要為在通常的反應中作為鹼使用者，並未特別限定，但可適合地列舉如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基味啉、二甲基吡啶(lutidine)、吡啶的有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫的鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鎂的鹼土金屬碳酸鹽類；如碳酸氫鉀的鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣的鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉的鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鎂的鹼土金屬氫氧化物類；如磷酸三鉀的磷酸鹼金屬鹽類等。

【0080】反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至120℃，適合為0℃至80℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係藉由例如將反應混合物濃縮，添加如乙酸乙酯的有機溶劑，水洗後，將包含目的化合物的有機層分離，以無水硫酸鈉等乾燥後，餾除溶劑而獲得。

獲得的化合物若需要可藉由通常方法，例如再結晶、再沉澱、矽膠管柱層析等而進一步純化。

【0081】

(A-1b步驟)

A-1b步驟係將β酮酸酯化合物進行脫碳酸的步驟。

【0082】作為必要的反應，可列舉A-1b1步驟：脫碳酸反應。又，因應需要可加入A-1b2步驟：三級丁氧基羰基化反應。

【0083】

(A-1b1步驟)

本步驟係使用酸或金屬鹽而將β酮酸酯進行脫碳酸的步驟。

【0084】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

就使用的酸而言，只要為在通常之反應中作為酸而使用者，則未特別限定，但可適合地列舉鹽酸、硫酸、硝酸等之無機酸。

使用的金屬鹽未特別限定，但可列舉氯化鋰、硫酸鋰等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為0℃至160℃，適合為80℃至140℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至96小時，適合為1小時至48小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可與上述同樣地藉由通常方法而進一步純化。

【0085】

(A-1b2步驟)

本步驟係在適當的鹼存在下或不存在下，進行三級丁氧基羰基化的步驟。

【0086】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

就使用的三級丁氧基羰基化劑而言，只要為在通常之反應中作為三級丁氧基羰基化劑使用者，則未特別限定，可適合地列舉二碳酸二-三級丁酯、碳酸三級丁酯酞醯亞胺酯等。

使用的鹼可使用與在上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-40℃至100℃，適合為0℃至60℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為

5分鐘至48小時，適合為1小時至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，與上述同樣地，可藉由通常方法而進一步純化。

【0087】

(A-1c步驟)

A-1c步驟係藉由將酮轉換為肟後，還原成胺而進行。

【0088】作為必要的反應，可列舉A-1c1步驟：酮與羥胺鹽酸鹽之縮合反應；及A-1c2步驟：將肟還原為胺的反應。

【0089】

(A-1c1步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，使用適當的鹼與羥胺鹽酸鹽而將酮轉換為肟的步驟。

【0090】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至120℃，適合為0℃至80℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至48小時，適合為30分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步

驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

【0091】

(A-1c2 步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在添加劑的存在下或不存在下，使用適當的還原劑而將肟轉換為胺的步驟。

【0092】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的還原劑未特別限定，但可列舉例如：硼氫化鈉、硼氫化鋰、氫化鋰鋁、氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)、三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride)、鋅粉末等。

使用的添加劑只要為就周知方法而言所使用者，則未特別限定，但可適合地列舉如氧化鉬(VI)的金屬氧化物；如氯化鎳(II)的金屬鹽等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至 120℃，適合為 0℃至 80℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 5 分鐘至 96 小時，適合為 30 分鐘至 48 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

若進行使用手性管柱的管柱層析，可獲得光學活性的化合物。

【0093】

(A-1d 步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在添加劑的存在下或不存在下，使用適當的鹼、與磺醯氯或胺磺醯氯，將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的步驟。

就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟 A-1a 步驟使用的鹼相同者。

使用的添加劑只要為就周知方法而言所使用者，則未特別限定，但可適合地列舉 N,N-二甲基胺基吡啶等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至 120℃，適合為 0℃至 80℃。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

若進行使用手性管柱的管柱層析，可獲得光學活性的化合物。

【0094】

(A-1e 步驟)

本步驟係將在 A-1a 步驟導入的芳基環或雜芳基環上之溴原子轉換為芳基或雜芳基的步驟。此處，對於下列方法進行記載，但未限定於此：在適當的鹼存在下，且在適當的金屬觸媒的存在下，使用硼酸(boronic acid)或其酯的方法(A-1e1 步驟)；或在適當的鹼存在下，且在適當的金屬觸媒之存在下，使用硼化合物而將溴原子

轉換為硼酸酯後，在適當的鹼存在下，且在適當的金屬觸媒的存在下，使用鹵化芳基或鹵化雜芳基的方法(A-1e2步驟)。

【0095】

(A-1e1步驟)

A-1e1步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼之存在下，且在適當的金屬觸媒之存在下，使用硼酸或其酯，而將芳基環或雜芳基環上的溴原子轉換為芳基或雜芳基的步驟。

【0096】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者，亦可使用如三級丁醇鈉、三級丁醇鉀的金屬烷氧化物類等。

使用的金屬觸媒只要為作為周知方法所使用者，則未特別限定，但可適合地列舉如肆(三苯基膦)鈀、雙(三-三級丁基膦)鈀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、雙(二亞苄基丙酮)鈀、參(二亞苄基丙酮)二鈀、雙[1,2-雙(二苯基膦基)乙烷]鈀、(2-二環己基膦基-2'4'6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽((2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,

1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II))、鈀-活性碳的鈀觸媒。

使用的硼酸未特別限定，但可列舉苯基硼酸、3-氯苯基硼酸、3,5-二氟苯基硼酸等。

使用的硼酸酯未特別限定，但可列舉 3-環丙基苯基硼酸頻哪醇酯(3-cyclopropylphenylboronic acid pinacol ester)等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 0℃至 150℃，適合為 20℃至 120℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 5 分鐘至 24 小時，適合為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

【0097】

(A-1e2 步驟)

A-1e2 步驟係藉由將芳基環或雜芳基環上之溴原子轉換為硼酸酯後，與鹵化芳基或鹵化雜芳基反應而進行。

【0098】作為必要的反應，可列舉 A-1e2a 步驟：將芳基環或雜芳基環上之溴原子轉換為硼酸酯的反應；及 A-1e2b 步驟：從硼酸酯與鹵化芳基或鹵化雜芳基轉換為聯芳基化合物的反應。

【0099】

(A-1e2a 步驟)

A-1e2a步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼存在下，且在適當的金屬觸媒的存在下，使用硼化合物而將芳基環或雜芳基環上之溴原子轉換為硼酸酯的步驟。

【0100】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的鹼相同者，亦可使用如三級丁醇鈉、三級丁醇鉀的金屬烷氧化物類等。

使用的金屬觸媒可使用與上述步驟A-1e1步驟所使用的金屬觸媒相同者。

作為使用的硼化合物，可列舉雙(頻哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)、頻哪醇硼烷(pinacolborane)等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為0℃至150℃，適合為20℃至120℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至24小時，適合為10分鐘至12小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

【0101】

(A-1e2b步驟)

A-1e2b步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼之存在下，且在適當的金屬觸媒之存在下，使用鹵化芳基或鹵化雜芳基而將硼酸酯轉換為芳基或雜芳基的步驟。

【0102】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟 A-1a 步驟中使用的鹼相同者，亦可使用如三級丁醇鈉、三級丁醇鉀的金屬烷氧化物類等。

使用的金屬觸媒可使用與在上述步驟 A-1e1 步驟使用的金屬觸媒相同者。

就使用的鹵化芳基而言，可列舉 1-溴-3-(二氟甲基)-5-氟苯等。

就使用的鹵化雜芳基而言，可列舉 2,6-二氯吡啶、2-溴-6-環丙基吡啶等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 0℃至 150℃，適合為 20℃至 120℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 5 分鐘至 24 小時，適合為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係藉由例如將反應混合物濃縮，添加如乙酸乙酯的有機溶劑，水洗後，將包含目的化合物的有機層分離，以無水硫酸鈉等乾燥後，餾除溶劑而獲得。

獲得的化合物若需要可藉由通常方法，例如再結晶、再沉澱、矽膠管柱層析等而進一步純化。

【0103】

(A-1f 步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在適當的金屬觸媒存在下，使用氫而將烯烴還原的步驟。

【0104】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的金屬觸媒並未特別限定，但可適合地列舉如鈀-活性碳、鉑-活性碳、鎳、鐵-活性碳的金屬觸媒等。

作為使用的氫源，可列舉氫氣、甲酸銨、聯胺等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-10℃至 150℃，適合為 0℃至 80℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 5 分鐘至 24 小時，適合為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

若進行使用手性管柱的管柱層析，可獲得光學活性的化合物。

【0105】

(A-2 步驟)

A-2 步驟係由通式(3)所表示的化合物來製造通式(4)所表示的化合物的步驟。此處，雖記載在惰性溶劑中，使用適當的酸而去除通式(3)所表示的化合物之三級丁氧基羰基的步驟，但並未限定於此。

【0106】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

作為使用的酸，只要為在通常之反應中作為酸而使用者，則並未特別限定，但可適合地列舉如鹽酸、硫酸、硝酸的無機酸；如三氟乙酸的有機酸等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-10℃至100℃，適合為0℃至50℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至24小時，適合為10分鐘至6小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

【0107】

(A-3步驟)

A-3步驟係由通式(4)所表示的化合物來製造通式(1)所表示的化合物的步驟。

【0108】作為必要的反應，可列舉A-3a步驟：將通式(4)所表示的化合物轉換成醯胺或尿素或胺甲酸酯化合物的反應。又，因應需要可加入A-3b步驟：將酯進行溶劑分解的反應；或A-3c步驟：將丙酮酸醯胺轉換成氘化乳酸醯胺的反應。

【0109】

(A-3a步驟)

本步驟係將通式(4)所表示的化合物轉換成醯胺或尿素或胺甲酸酯化合物的步驟。於此處，對於下列方法進行記載，但並未限定於此：對通式(4)所表示的化合物，在適當的鹼存在下或不存在下，使用酸氯化物或異氰酸酯或氯甲酸酯或二碳酸二-三級丁酯的方法(A-3a1步驟)；或將通式(4)所表示的化合物與羧酸使用適當的縮合劑進行醯胺化的方法(A-3a2步驟)。

【0110】

(A-3a1步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼存在下或不存在下，使用酸氯化物或異氰酸酯或氯甲酸酯而將通式(4)所表示的化合物轉換成醯胺或尿素或胺甲酸酯化合物的步驟。

【0111】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者。

使用的酸氯化物只要為在通常之反應中使用者，則未特別限定，但可列舉如乙醯氯的羧酸氯化物等。

使用的異氰酸酯只要為在通常之反應中使用者，則未特別限定，但可列舉異氰酸甲酯等。

使用的氯甲酸酯只要為在通常之反應中使用者，則未特別限定，但可列舉氯甲酸乙酯等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至120℃，適合為0℃至50℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如，如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

【0112】

(A-3a2步驟)

本步驟係將通式(4)所表示的化合物與羧酸進行縮合的步驟，在惰性溶劑中，在鹼之存在下或不存在下，使用縮合劑而進行。

【0113】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟 A-1a 步驟使用的鹼相同者。

就使用的縮合劑而言，只要為作為形成醯胺鍵的縮合劑而使用者(例如，楠本正一等人，實驗科學講座 IV，日本化學會，丸善，1990；或泉屋信夫等人，肽合成之基礎與實驗，丸善，1985 等記載的方法)，則未特別限定，但可適合地列舉 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate，HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HBTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽(TBTU)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、4-(2-{[(環己基亞胺基)亞甲基]胺基}乙基-4-甲基味啉-4-鎓對甲苯磺酸鹽(4-(2-{[(cyclohexylimino)methylene]amino}ethyl-4-methylMorpholin-4-ium p-Toluenesulfonate，CMC)、二環己基碳二亞胺(DCC)、1,1'-羰基雙(1H-咪唑)(CDI)、(1H-苯并三唑-1-基氧基)(三吡咯啶-1-基)鏻六氟磷酸鹽(PyBOP)、溴(三吡咯啶-1-基)鏻六氟磷酸鹽(PyBrOP)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三哄-2-基)-4-甲

基味啉鎓(DMT-MM)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三哄(DMT)等。亦可進一步添加作為添加劑之1-羥基苯并三唑(HOBT)、N,N-二甲基胺基吡啶等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-10℃至150℃，適合為0℃至100℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

可藉由使用手性管柱的管柱層析而獲得光學活性的通式(1)所表示的化合物。

【0114】

(A-3b步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼存在下，將通式(1)所表示的化合物之R^{13}所包含的羧酸酯進行溶劑分解的步驟。

【0115】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-10℃至100℃，適合為0℃至60℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

本反應之目的化合物係例如與上述步驟 A-1a 步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

可藉由使用手性管柱的管柱層析而獲得光學活性的通式(1)所表示的化合物。

【0116】

(A-3c 步驟)

A-3c 步驟係將通式(1)所表示的化合物所包含的丙酮酸醯胺轉換成氘化乳酸醯胺的步驟。

【0117】作為必要的反應，可列舉 A-3c1 步驟：利用氘化還原劑之將酮轉換成醇的反應。又，因應需要，可在 A-3c1 步驟之前加入 A-3c2 步驟：將甲基氘化的反應。

【0118】

(A-3c1 步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在適當的氘化還原劑存在下，將酮轉換成醇的步驟。

【0119】就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

使用的氘化還原劑只要為在通常之反應中使用者，則未特別限定，但可列舉硼氘化鈉(sodium borodeuteride)、氘化鋰鋁、氘、氘代甲酸鈉等。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-20℃至 90℃，適合為 0℃至 50℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為

5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係例如與上述步驟A-1a步驟同樣地經過濃縮、分離、乾燥等之步驟而獲得，因應需要，可藉由通常方法而進一步純化。

可藉由使用手性管柱的管柱層析而獲得光學活性的通式(1)所表示的化合物。

【0120】

(A-3c2步驟)

本步驟係在惰性溶劑中，在適當的鹼存在下，將丙酮酸醯胺的甲基進行氘化的步驟。

就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟A-1a步驟所使用的溶劑相同者。

使用的鹼可使用與在上述步驟A-1a步驟使用的鹼相同者。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為-10℃至100℃，適合為0℃至60℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為5分鐘至72小時，適合為10分鐘至24小時。

反應結束後，本反應之目的化合物可未純化而供至後續反應。

【0121】本發明之通式(1)所表示的化合物亦可藉由作為另外方法之以下所述方法而獲得。

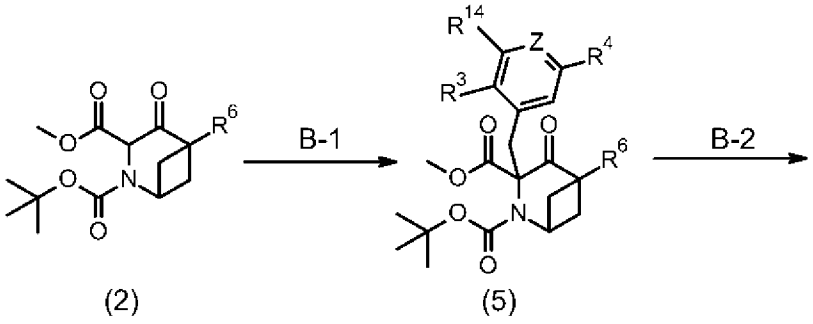
【0122】

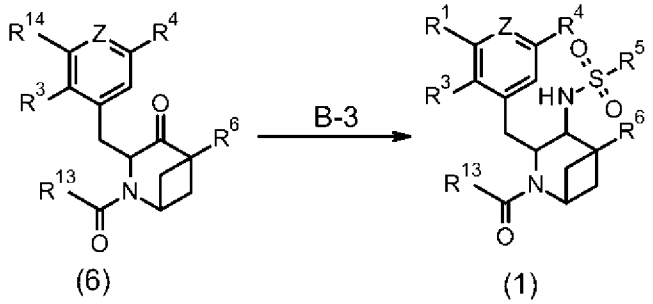
(B法)

B法係由通式(2)所表示的化合物來製造通式(1)所

表示的化合物的方法。

【0123】





(式中，R^1至R^6、Z表示與前述同義者，R^{13}表示R^2或彼等之前驅物，R^{14}表示R^1或鹵素原子。)

【0124】以下，對於各步驟進行詳細說明。

【0125】

(B-1步驟)

本步驟係將通式(2)所表示的化合物與溴烷進行縮合，而製造通式(5)所表示的化合物的步驟，按照A-1a步驟進行。

【0126】

(B-2步驟)

B-2步驟係由通式(5)所表示的化合物來製造通式(6)所表示的化合物的步驟。

【0127】作為必要的反應，可列舉 B-2a 步驟：伴隨三級丁氧基羰基的脫離的脫碳酸反應；及 B-2b 步驟：轉換成醯胺或胺甲酸酯的反應。

【0128】

(B-2a 步驟)

本步驟係使用酸而進行伴隨三級丁氧基羰基的脫離之 β 酮酸酯的脫碳酸的步驟。

就使用的溶劑而言，可使用與上述步驟 A-1a 步驟所使用的溶劑相同者。

就使用的酸而言，只要為在通常之反應中作為酸使用者，則未特別限定，但可適合地列舉鹽酸、硫酸、硝酸等之無機酸。

反應溫度係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 0℃至 160℃，適合為 80℃至 140℃。

反應時間係依原料化合物、試藥等而異，但通常為 5 分鐘至 96 小時，適合為 1 小時至 48 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物係藉由例如將反應混合物的溶劑餾除而獲得。

獲得的化合物若需要可藉由通常方法，例如再結晶、再沉澱、矽膠管柱層析等而進一步純化。

【0129】

(B-2b 步驟)

本步驟係轉換成通式(6)所表示的化合物的步驟，按照 A-3a1 步驟而進行。

【0130】

(B-3 步驟)

B-3 步驟係由通式(6)所表示的化合物來製造通式(1)所表示的化合物的步驟。

【0131】作為必要的反應，可列舉 B-3a 步驟：將酮轉換為胺的反應；及 B-3b 步驟：將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的反應。又，因應需要可加入 B-3c 步驟：將溴原子轉換為芳基或雜芳基的反應；及 B-3d 步驟：將酯進行溶劑分解的反應。

【0132】

(B-3a 步驟)

本步驟係將酮轉換為肟後，還原為胺的步驟，按照 A-1c 步驟進行。

【0133】

(B-3b 步驟)

本步驟係將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的步驟，按照 A-1d 步驟進行。

【0134】

(B-3c 步驟)

本步驟係將芳基環或雜芳基環上的溴原子轉換為芳基或雜芳基的步驟，按照 A-1e 步驟進行。

【0135】

(B-3d 步驟)

本步驟係將通式(1)所表示的化合物之 R^{13} 所包含的羧酸酯進行溶劑分解的步驟，按照 A-3b 步驟進行。

【0136】本發明之通式(1)所表示的化合物亦可藉由

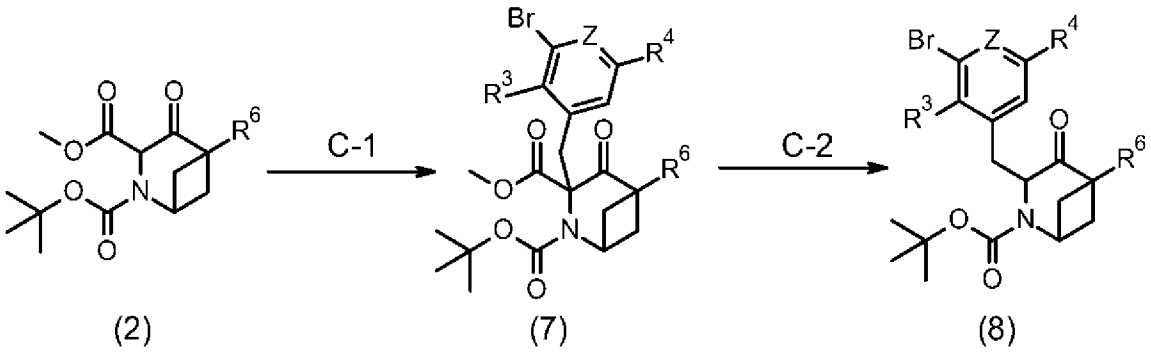
作為另外方法之以下所述方法而獲得。

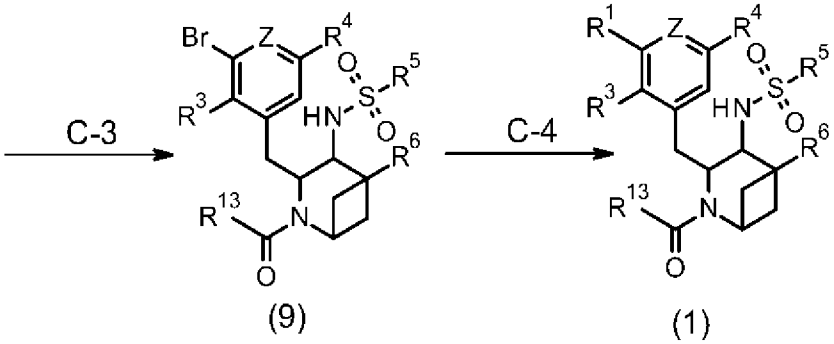
【0137】

(C法)

C法係由通式(2)所表示的化合物來製造通式(1)所表示的化合物的方法。

【0138】





【0139】(式中，R^1至R^6、Z表示與前述同義者，R^{13}表示R^2或彼等之前驅物。)

【0140】以下，對於各步驟進行詳細說明。

【0141】

(C-1步驟)

本步驟係藉由通式(2)所表示的化合物與溴烷之取代反應而製造通式(7)所表示的化合物的步驟，按照A-

1a 步驟進行。

【0142】

(C-2 步驟)

C-2 步驟係藉由脫碳酸反應而由通式(7)所表示的化合物來製造通式(8)所表示的化合物的步驟，按照 A-1b 步驟進行。

【0143】

(C-3 步驟)

C-3 步驟係由通式(8)所表示的化合物來製造通式(9)所表示的化合物的步驟。

【0144】作為必要的反應，可列舉 C-3a 步驟：三級丁氧基羰基之脫離反應；C-3b 步驟：轉換成醯胺或胺甲酸酯的反應；C-3c 步驟：將酮轉換為胺的反應；及 C-3d 步驟：將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的反應。

【0145】

(C-3a 步驟)

C-3a 步驟係使用適當的酸而去除三級丁氧基羰基的步驟，按照 A-2 步驟進行。

【0146】

(C-3b 步驟)

本步驟係轉換成通式(9)所表示的化合物的步驟，按照 A-3a1 步驟進行。

【0147】

(C-3c 步驟)

本步驟係將酮轉換為肟後，還原為胺的步驟，按照

A-1c 步驟進行。

【0148】

(C-3d 步驟)

本步驟係將胺進行磺醯基化或胺磺醯基化的步驟，按照 A-1d 步驟進行。

【0149】

(C-4 步驟)

C-4 步驟係由通式(9)所表示的化合物來製造通式(1)所表示的化合物的步驟。

【0150】作為必要的反應，可列舉 C-4a 步驟：將芳基環或雜芳基環上的溴原子轉換為芳基或雜芳基的反應。又，因應需要可加入 C-4b 步驟：將酯進行溶劑分解的反應。

【0151】

(C-4a 步驟)

C-4a 步驟係將芳基環或雜芳基環上的溴原子轉換為芳基或雜芳基的步驟，按照 A-1e 步驟進行。

【0152】

(C-4b 步驟)

C-4b 步驟係將通式(1)所表示的化合物的 R^{13} 所包含的羧酸酯進行溶劑分解的步驟，按照 A-3b 步驟進行。

[實施例]

【0153】以下，列舉實施例，具體地說明本發明，但本發明並未被限定於此等，且此等於任何意義皆不被限定地解釋。又，於本說明書，未特別記載的試藥、溶

劑及起始材料可容易地從市售供給源取得。

【0154】實施例中使用的縮寫具有如下意義。

mg：毫克，g：公克，mL：毫升，mol：莫耳，MHz：百萬赫，Boc：三級丁氧基羰基，D：氘，MS(質譜測定法(mass spectrometry))，ESI(電噴灑游離(Electrospray ionization)，APCI(大氣壓化學游離(Atmospheric pressure chemical ionization))，DMSO(二甲亞碸)

於以下之實施例，核磁共振(以下，^{1}H NMR：400MHz)光譜係使用氯仿-d、甲醇-d4、二甲亞碸-d6作為氘代溶劑，將四甲基矽烷作為標準物質，將化學位移值以δ值(ppm)記載。分裂樣式係將單峰(singlet)以s表示，雙重峰(doublet)以d表示，雙重雙重峰(double doublet)以dd表示，雙重三重峰(double triplet)以dt表示，三重峰(triplet)以t表示，三重雙重峰(triple doublet)以td表示，四重峰(quartet)以q表示，多重峰(multiplet)以m表示，寬峰(broad)以br表示。

又，限於以下所示的本實施例，「單一非鏡像異構物」係意指特定之非鏡像異構物(可為消旋物)：特定之非鏡像異構物以外的立體異構物之比為20：1(20/1)以上，「單一鏡像異構物」係意指96% ee(er=98/2)以上。

【0155】

實施例1

N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺

醯胺

(1A) 3-(溴甲基)-2,3',5'-三氟[聯苯]

將 1,3-二氟-5-(2-氟-3-甲基苯基)苯(CAS 登錄號碼：2409648-15-1，50 g)、N-溴琥珀醯亞胺(50 g)、偶氮雙異丁腈(4.0 g)、乙腈(500 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 80℃攪拌 6 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=40/60-20/80(V/V)]純化而獲得標題化合物 55 g(產率：81%)。

【0156】

(1B) 4-側氧基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

在 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS登錄號碼：2241048-56-4，0.600 g)及 N,N-二甲基甲醯胺(9.0 mL)之混合物中添加實施例 1A 所合成的化合物(0.671 g)及碳酸銫(1.45 g)，在室溫下攪拌 4 小時。將飽和氯化銨水溶液及水加到反應混合物中，將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-67/33(V/V)]純化，而獲得標題化合物 0.77 g(產率：71%)。

【0157】

(1C) 乙酸 2-甲基-1-側氧基-1-{4-側氧基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}丙烷-

2-基酯

將鹽酸(12 M，28.6 mL)加到實施例 1B 所合成的化合物(2.86 g)及乙酸(5.72 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 30 分鐘。將氯化鋰(0.248 g)加到反應混合物中，在100℃下攪拌6小時，並冷卻至室溫。減壓下餾除溶劑，添加甲苯而進行 3 次共沸。在 0℃下將三乙基胺(4.05 mL)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(1.27 mL)加到獲得的殘渣及四氫呋喃(43 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液及水加到反應混合物中後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化，而獲得標題化合物 1.99 g(產率：74%)。

【0158】

(1D) 乙酸 1-{4-胺基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將羥胺鹽酸鹽(0.328 g)、乙酸鈉(0.387 g)加到實施例 1C 所合成的化合物(0.620 g)及乙醇(6.2 mL)之混合物中，在 80℃下攪拌 2 小時，並冷卻至室溫。減壓下，餾除溶劑，添加水及飽和食鹽，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。在0℃下將氧化鉬(VI)(0.583 g)加到獲得的殘渣及甲醇(6.2 mL)之混合物中，一點一點地慢慢添加硼氫化鈉(1.02 g)，在 0℃下攪拌 2 小時。將飽和碳酸氫鈉水及乙酸乙

酯加到反應混合物中後進行矽藻土(celite)過濾，並以乙酸乙酯洗淨。將濾液減壓濃縮，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物 0.622 g。

【0159】

(1E) 乙酸 2-甲基-1-{(3S*,4S*)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

冰冷下將甲磺醯氯(0.104 mL)加到實施例 1D 所合成的化合物(205 mg)、三乙基胺(0.371 mL)及四氫呋喃(4.1 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 167 mg(產率：70%)。

【0160】

(1F) N-{(3S*,4S*)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(0.26 g)加到實施例 1E 所合成的化合物(167 mg)、四氫呋喃(2.00 mL)及水(0.668 mL)之混合物中，50℃下攪拌 12 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以 NH

矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 0.154 g(產率：定量的)。

【0161】

(1G) N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 1F 所合成的化合物(154 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IA (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 41.3 mg(產率：27%)。

【0162】

實施例 2

N'-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}-N,N-二甲基磺醯二胺

(2A) 乙酸 1-{4-(羥基亞胺基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將羥胺鹽酸鹽(30 g)、乙酸鈉(44 g)加到實施例 1C 所合成的化合物(55 g)、乙醇(700 mL)之混合物中後，在 80℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 60 g。

【0163】

(2B) 乙酸 1-{(3S*,4S*)-4-胺基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

在0℃下將硼氫化鈉(50 g)加到實施例2A所合成的化合物(60 g)、氧化鉬(VI)(27 g)、甲醇(1000 mL)之混合物中後，室溫下攪拌2小時。將混合物加到氯化銨水溶液(500 mL)中，藉由過濾去除不溶物。將濾液以乙酸乙酯萃取2次，合併有機層而以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=72/28-52/48(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物30 g(產率：52%)。

【0164】

(2C) 乙酸 1-{(3S,4S)-4-胺基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將實施例2B所合成的化合物(23 g)供至手性SFC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) AD (50 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/2-丙醇=60/40(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物11 g(產率：44%)。

【0165】

(2D) 乙酸 1-{(3S,4S)-4-[(二甲基胺磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷

-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將二甲基胺磺醯氯(50 mg)加到實施例 2C 所合成的化合物(100 mg)、N,N-二甲基胺基吡啶(30 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(74 mg)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中，40℃下攪拌 10 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：10 mM 碳酸銨水溶液/乙腈=59/41-29/71(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 30 mg(產率：24%)。

【0166】

(2E) N'-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}-N,N-二甲基磺醯二胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(6.0 mg)加到實施例 2D 所合成的化合物(30 mg)、水(1.0 mL)、甲醇(5.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=52/48-22/78(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 9.2 mg(產率：33%)。

【0167】

實施例 3

N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(3A) 乙酸 1-{(3S,4S)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷

-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

在冰冷下將乙磺醯氯(0.267 mL)加到實施例2C所合成的化合物(1.00 g)、三乙基胺(0.602 mL)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中，室溫下攪拌6小時。添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物1.20 g(產率：定量的)。

【0168】

(3B) N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(1.82 g)加到實施例3A所合成的化合物(1.20 g)、四氫呋喃(14 mL)及水(4.8 mL)之混合物中，在50℃下攪拌12小時。添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，殘渣以NH矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物0.448 g(產率：40%)。

【0169】

實施例4

N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}丙烷-

2-磺醯胺

(4A) 乙酸 2-甲基-1-側氧基-1-{(3S,4S)-4-[(丙烷-2-基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}丙烷-2-基酯

在 0℃下將 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(41 mg)、異丙基磺醯氯(23 mg)加到實施例 2C 所合成的化合物(50 mg)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物後，室溫下攪拌 12 小時。將反應液注入水中並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=45/55-25/75(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 15 mg(產率：24%)。

【0170】

(4B) N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}丙烷-2-磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(4.0 mg)加到實施例 4A 所合成的化合物(15 mg)、水(0.3 mL)、甲醇(1.5 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=52/48-32/68(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 10 mg(產率：74%)。

【0171】

實施例 5

N-{2-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(5A) 3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-酮鹽酸鹽

室溫下將鹽酸(12 M，320 mL)加到實施例 1B 所合成的化合物(63 g)、氯化鋰(5.4 g)、乙酸(320 mL)之混合物中，在 100℃下攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物 55 g。

【0172】

(5B) 4-側氧基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將二碳酸二-三級丁酯(18 g)加到實施例 5A 所合成的化合物(23 g)、三乙基胺(33 g)及四氫呋喃(500 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=10/1-5/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 11 g(產率：41%)。

【0173】

(5C) 4-(羥基亞胺基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 5B 所合成的化合物(11 g)，藉由與實施例 2A 同樣的方法而獲得粗製之標題化合物 12 g。

【0174】

(5D) 4-胺基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將硼氫化鈉(10 g)加到實施例5C所合成的化合物(12 g)、氧化鉬(VI)(5.8 g)、甲醇(200 mL)之混合物中後，室溫下攪拌2小時。將混合物加到氯化銨水溶液(500 mL)，並藉由過濾去除不溶物。將濾液以乙酸乙酯萃取2次，合併有機層而以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=70/30-45/55(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物7.0 g(產率：58%)。

【0175】

(5E) 4-胺基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例5D所合成的化合物(7.0 g)供至手性SFC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標)IG(50 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/2-丙醇=55/45(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物2.3 g(產率：33%)。

【0176】

(5F) 4-[(乙基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將乙磺醯氯(952 mg)加到實施例5E所合成的化合物(1.4 g)、N,N-二異丙基乙基胺(1.0 g)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中並攪拌10小時。減壓下餾除溶劑，

將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=50/50-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 0.90 g(產率：53%)。

【0177】

(5G) N-{3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，8.0 mL)加到實施例 5F 所合成的化合物(0.90 g)及乙酸乙酯(10 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 0.80 g。

【0178】

(5H) N-{2-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(40 mg)加到雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(CAS 登錄號碼：22287-28-1，10 mg)與 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之混合物中並在 35℃下攪拌 10 分鐘。添加實施例 5G 所合成的化合物(30 mg)及三乙基胺(35 mg)後在 35℃下攪拌 2 小時。藉由過濾去除不溶物後，將濾液濃縮，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=43/57-23/77(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 14 mg(產

率：41%)。

【0179】

實施例 6

1-氟-N-{2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(6A) 4-{[(氟甲基)磺醯基]胺基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 5E 所合成的化合物(50 mg)及氟甲磺醯氯(20 mg)，藉由與實施例 5F 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 40 mg(產率：65%)。

【0180】

(6B) 1-氟-N-{3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，3.0 mL)加到實施例 6A 所合成的化合物(40 mg)及乙酸乙酯(2.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 40 mg。

【0181】

(6C) 乙酸 1-(4-{[(氟甲基)磺醯基]胺基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基)-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 2-乙醯氧基異丁醯氯(30 mg)加到實施例

6B 所合成的化合物(40 mg)、三乙基胺(28.3 mg)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中後攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 50 mg。

【0182】

(6D) 1-氟-N-{2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(18.9 mg)加到實施例 6C 所合成的化合物(50 mg)、水(1.0 mL)、甲醇(5.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=55/45-35/65(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 11 mg(產率：24%)。

【0183】

實施例 7

4-[(乙基磺醯基)胺基]-N,N-二甲基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

(7A) 4-[(乙基磺醯基)胺基]-N,N-二甲基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

室溫下將 N,N-二甲基胺甲醯氯(17 mg)加到實施例 5G 所合成的化合物(50 mg)、三乙基胺(33 mg)及四氫呋

喃(5.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=53/47-23/77(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 15 mg(產率：28%)。

【0184】

實施例 8

N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,2',3'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(8A) 3-(3-溴-2-氟苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

室溫下將碳酸銫(9.0 g)加到 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS 登錄號碼：2241048-56-4，5.0 g)、1-溴-3-(溴甲基)-2-氟苯(CAS 登錄號碼：149947-16-0，6.0 g)及 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)之混合物中，並攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 6.0 g(產率：71%)。

【0185】

(8B) 3-(3-溴-2-氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-酮鹽酸鹽

將鹽酸(12 M，30 mL)加到實施例 8A 所合成的化合物(6.0 g)、氯化鋰(557 mg)及乙酸(30 mL)之混合物中並在 100℃下攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 10 g。

【0186】

(8C) 3-(3-溴-2-氟苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將二碳酸二-三級丁酯(6.0 g)、三乙基胺(9.0 g)加到實施例 8B 所合成的化合物(6.0 g)及四氫呋喃(60 mL)之混合物中並在 0℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 3.2 g(產率：45%)。

【0187】

(8D) 3-(3-溴-2-氟苄基)-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 8C 所合成的化合物(3.2 g)、羥胺鹽酸鹽(2.5 g)、乙酸鈉(2.6 g)及乙醇(40 mL)之混合物在 80℃下攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 3.0 g。

【0188】

(8E) (3S*,4S*)-4-胺基-3-(3-溴-2-氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將硼氫化鈉(6.0 g)加到實施例8D所合成的化合物(3.0 g)、氧化鉬(VI)(1.6 g)及甲醇(100 mL)之混合物中後，室溫下攪拌3小時。將反應液注入至氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥並過濾。減壓下餾除溶劑，藉由逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=80/20-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物。

【0189】

(8F) (3S,4S)-4-胺基-3-(3-溴-2-氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例8E所合成的化合物之全部量供至手性SFC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) AD (30 mm I.D.×250 mm)，移動相：二氧化碳/2-丙醇=70/30(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物800 mg(產率：28%)。

【0190】

(8G) (3S,4S)-3-(3-溴-2-氟苄基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將甲磺醯氯(0.57 g)加到實施例8F所合成的化合物(1.0 g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.97 g)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中後，室溫下攪拌2小時。將反應液注入至碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水

溶液/乙腈=57/43-27/73(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 1.0 g(產率：84%)。

【0191】

(8H) N-[(3S,4S)-3-(3-溴-2-氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，20 mL)加到實施例8G所合成的化合物(1.0 g)及甲醇(0.5 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 0.80 g。

【0192】

(8I) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-(3-溴-2-氟苄基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 2-乙醯氧基異丁醯氯(0.32 g)加到實施例8H所合成的化合物(0.80 g)、N,N-二異丙基乙基胺(1.25 g)及四氫呋喃(10 mL)之混合物中後，攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=58/42-38/62(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 700 mg(產率：72%)。

【0193】

(8J) 乙酸 2-甲基-1-{(3S,4S)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-

[(2,2’,3’-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

將實施例 8I 所合成的化合物(50 mg)、2,3-二氟苯基硼酸(19 mg)、磷酸三鉀(63 mg)、(2-二環己基膦基-2’,4’,6’-三異丙基-1,1’-聯苯)[2-(2’-胺基-1,1’-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(4.0 mg)、水(0.3 mL)及四氫呋喃(2.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 70℃攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 30 mg(產率：56%)。

【0194】

(8K) N-{(3S,4S)-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,2’,3’-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(7.0 mg)加到實施例 8J 所合成的化合物(30 mg)、水(0.4 mL)、甲醇(2.0 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=61/39-41/59(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 34 mg(產率：61%)。

【0195】

實施例 9

N-{2-(氮呾-1-基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(9A) N-{2-(氮呾-1-基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

在0℃下將三乙基胺(66 mg)、氯甲酸4-硝基苯酯(55 mg)加到實施例5G所合成的化合物(100 mg)及二氯甲烷(8.0 mL)之混合物中後，室溫下攪拌12小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣加到氮呾鹽酸鹽(89 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(84 mg)及N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之混合物中，並在80℃下攪拌12小時。添加水並以乙酸乙酯萃取2次，將合併的有機層以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=50/50-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物13 mg(產率：12%)。

【0196】

實施例10

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(10A) 乙酸1-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例8I所合成的化合物(50 mg)及苯基硼酸(12 mg)，藉由與實施例8J同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物40 mg(產

率：78%)。

【0197】

(10B) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 10A 所合成的化合物(40 mg)、甲醇(1.5 mL)及水(0.3 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，添加鹽酸(2 M)而調整至 pH3。以乙酸乙酯萃取，將有機層濃縮後，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=58/42-38/62(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 17 mg(產率：46%)。

【0198】

實施例 11

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲基[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(11A) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲基[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 8I 所合成的化合物(50 mg)及 3-甲基苯基硼酸(16 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 44 mg(產率：86%)。

【0199】

(11B) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲基[聯苯]-3-基)甲基]-2-

(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(17 mg)加到實施例 11A 所合成的化合物(42 mg)、甲醇(3.0 mL)及水(0.5 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=62/38-32/68(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 21 mg(產率：55%)。

【0200】

實施例 12

N-{5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(12A) 3-{反式-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-氟環丁基}-3-側氧基丙酸甲酯

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(20 g)加到反式-3-(三級丁氧基羰基胺基)-1-氟-環丁烷甲酸(CAS 登錄號碼：2408768-09-0，20 g)、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(15 g)、N,N-二甲基胺基吡啶(16 g)、二氯甲烷(200 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。以二氯甲烷稀釋，依序以硫酸氫鉀水溶液、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將甲醇(200 mL)加到殘渣中，並在 90℃下攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-5/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 19

g(產率：77%)。

【0201】

(12B) 3-{反式-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-氟環丁基}-2-重氮基-3-側氧基丙酸甲酯

在0℃下將三乙基胺(38 g)加到實施例12A所合成的化合物(35 g)、4-乙醯胺基苯磺醯疊氮(31 g)、乙腈(500 mL)之混合物中後，在室溫下攪拌2小時。藉由過濾去除不溶物，在減壓下餾除溶劑。添加二氯甲烷，並再度藉由過濾去除不溶物。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-10/1(V/V)]純化而獲得標題化合物25 g(產率：66%)。

【0202】

(12C) 5-氟-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸2-三級丁酯3-甲酯

添加乙酸銠(II)二聚體(0.0729 g)至實施例12B所合成的化合物(1.04 g)及甲苯(20.8 mL)之混合物中，在90℃下攪拌10分鐘，並冷卻至室溫。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=2/1(V/V)]純化，獲得標題化合物0.948 g(產率：定量的)。

【0203】

(12D) 5-氟-4-側氧基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸2-三級丁酯3-甲

酯

將實施例 1A 之 3-(溴甲基)-2,3',5'-三氟[聯苯](0.994 g)及碳酸銫(1.61 g)加到實施例 12C 所合成的化合物(0.948 g)及 N,N-二甲基甲醯胺(14.2 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=3/1(V/V)]純化，而獲得標題化合物 1.22 g(產率：73%)。

【0204】

(12E) 乙酸 1-{5-氟-4-側氧基-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將鹽酸(12 M，12.2 mL)加到實施例 12D 所合成的化合物(1.22 g)及乙酸(2.44 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。將氯化鋰(1.02 g)加到反應混合物中，在 100℃下攪拌 8 小時，並冷卻至室溫。減壓下餾除溶劑，添加甲苯而進行 2 次共沸。在獲得的殘渣及四氫呋喃(18.3 mL)之混合物中，在 0℃下加入三乙基胺(1.67 mL)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(0.522 mL)，並在室溫下攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應混合物中後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=1/2(V/V)]純化而獲得標題化合物 160 mg(產率：14%)。

【0205】

(12F) 乙酸 1-{4-胺基-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將羥胺鹽酸鹽(68.8 mg)、乙酸鈉(81.2 mg)加到實施例12E所合成的化合物(135 mg)及乙醇(13.5 mL)之混合物中，在80℃下攪拌12小時，並冷卻至室溫。添加飽和食鹽水及水，以乙酸乙酯萃取，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑。在0℃下將氧化鉬(VI)(1.22 g)加到獲得的殘渣及甲醇(6.7 mL)之混合物中，一點一點地慢慢添加硼氫化鈉(1.60 g)，在0℃下攪拌2小時。將飽和碳酸氫鈉水及乙酸乙酯加到反應混合物中後進行矽藻土過濾並以乙酸乙酯洗淨。將濾液減壓濃縮，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，殘渣以NH矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 94.5 mg(產率：70%)。

【0206】

(12G) 乙酸 1-{5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將甲磺醯氯(0.0429 mL)加到實施例12F所合成的化合物(94.5 mg)、三乙基胺(0.127 mL)及四氫呋喃(1.89 mL)之混合物中並攪拌2小時。添加飽和食鹽水

後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 51.2 mg(產率：50%)。

【0207】

(12H) N-{5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(71.8 mg)加到實施例12G所合成的化合物(51.2 mg)、四氫呋喃(0.51 mL)、甲醇(0.26 mL)及水(0.26 mL)之混合物中，並在 50℃下攪拌 6 小時。添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，殘渣以 NH 矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 35.3 mg(產率：80%)。

【0208】

(12I) N-{5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 12H 所合成的化合物(191 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IA (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之

先溶析出的標題化合物 82.3 mg(產率：43%)。

【0209】

實施例 13

N-{3-[(3',5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

【0210】

(13A) 3-(3-溴苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

使用 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS 登錄號碼：2241048-56-4，200 mg)及 3-溴苄基溴(3-bromobenzyl bromide)(0.223 g)，藉由與實施例 1B 同樣的方法而獲得標題化合物 274 mg(產率：84%)。

【0211】

(13B) 乙酸 1-[3-(3-溴苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基]-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將鹽酸(12 M，2.74 mL)加到實施例 13A 所合成的化合物(274 mg)及乙酸(0.548 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。將氯化鋰(26.5 mg)加到反應混合物中，在 100℃下攪拌 9 小時，並冷卻至室溫。減壓下餾除溶劑，添加甲苯進行 2 次共沸。在 0℃下將三乙基胺(0.433 mL)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(0.136 mL)加到獲得的殘渣及四氫呋喃(4.11 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液及水加到反應混合物中後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。

減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-50/50(V/V)]純化，而獲得標題化合物 222 mg(產率：87%)。

【0212】

(13C) 乙酸 1-[4-胺基-3-(3-溴苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基]-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

將羥胺鹽酸鹽(0.132 g)、乙酸鈉(0.156 g)加到實施例 13B 所合成的化合物(222 mg)及乙醇(2.22 mL)之混合物中，在 80℃下攪拌 2 小時，並冷卻至室溫。減壓下，餾除溶劑，添加水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑。在 0℃下將氧化鉬(VI)(0.392 g)加到獲得的殘渣及甲醇(6.66 mL)之混合物中，一點一點地添加硼氫化鈉(0.412 g)，在 0℃下攪拌 2 小時。將飽和碳酸氫鈉水及乙酸乙酯加到反應混合物中後進行矽藻土過濾並以乙酸乙酯洗淨。將濾液減壓濃縮，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物 0.223 g。

【0213】

(13D) 乙酸 1-{3-(3-溴苄基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 13C 所合成的化合物(239 mg)及甲磺醯氯(0.127 mL)，藉由與實施例 1E 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 111 mg(產率：42%)。

【0214】

(13E) 乙酸 1-{3-[(3',5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 13D 所合成的化合物(111 mg)及 3,5-二氟苯基硼酸(53.9 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 118 mg(產率：99%)。

【0215】

(13F) N-{3-[(3',5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 13E 所合成的化合物(118 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 76 mg(產率：75%)。

【0216】

實施例 14

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲氧基[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(14A) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲氧基[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 8I 所合成的化合物(50 mg)及 3-甲氧基苯基硼酸(20 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 30

mg(產率：57%)。

【0217】

(14B) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟-3'-甲氧基[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(8 mg)加到實施例 14A 所合成的化合物(30 mg)、甲醇(2.0 mL)及水(0.5 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，添加鹽酸(2 M)而調整為 pH3。以乙酸乙酯萃取，將有機層濃縮後，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=57/43-37/63(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 17 mg(產率：60%)。

【0218】

實施例 15

N-{(3S,4S)-2-[(2S)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(15A) (3S,4S)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(96.0 mg)及 3,5-二氟苯基硼酸(48 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 99 mg(產率：96%)。

【0219】

(15B) N-{(3S,4S)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 15A 所合成的化合物(99 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 91 mg。

【0220】

(15C) N-{(3S,4S)-2-[(2S)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)及 2-羥基丙酸(12 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 6.7 mg(產率：12%)。

【0221】

實施例 16

N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(16A) N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(40 mg)加到(R)-2-羥基丙酸(8.0 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)之混合物中，並在 35℃下攪拌 1.5 小時。添加實施例 15B 之 N-{(3S,4S)-3-[(2,3',5'-三氟

[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺一鹽酸鹽(30 mg)及三乙基胺(35 mg)並在 35℃下攪拌 2.5 小時。藉由過濾去除不溶物，將濾液濃縮後藉由逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=60/40-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 14 mg(產率：43%)。

【0222】

實施例 17

N-{(3S,4S)-2-[(2R)-四氫呋喃-2-基羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(17A) N-{(3S,4S)-2-[(2R)-四氫呋喃-2-基羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)及(R)-四氫呋喃-2-甲酸(16 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 27 mg(產率：47%)。

【0223】

實施例 18

N-[(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲基)[聯苯]-3-基]甲基}-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(18A) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲基)[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-

2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 8I 所合成的化合物(50 mg)及 3-三氟甲基苯基硼酸(24 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 60 mg。

【0224】

(18B) N-[(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲基)[聯苯]-3-基]甲基}-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(22 mg)加到實施例 18A 所合成的化合物(60 mg)、甲醇(5.0 mL)及水(1.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=53/47-33/67(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 16 mg(產率：30%)。

【0225】

實施例 19

N-{(3S,4S)-2-[(1-氟環丙基)羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

【0226】

(19A) N-{(3S,4S)-2-[(1-氟環丙基)羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺

醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(30 mg)及 1-氟環丙烷甲酸(10 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 29 mg(產率：88%)。

【0227】

實施例 20

N-{(3S,4S)-2-(環丙基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(20A) N-{(3S,4S)-2-(環丙基羰基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將 N,N-二異丙基乙基胺(236 mg)及環丙烷甲醯氯(cyclopropanecarbonyl chloride)(46 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(150 mg)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中，並在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=55/45-25/75(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 96 mg(產率：55%)。

【0228】

實施例 21

N-[(3S,4S)-3-[3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(21A) (3S,4S)-3-[2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(dioxaborolane)-2-基)苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 8G 所合成的化合物(200 mg)、雙(頻哪醇合)二硼(220 mg)、乙酸鉀(65 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加成物(35 mg)及 1,4-二噁烷(5.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在100℃下攪拌2小時。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 110 mg。

【0229】

(21B) (3S,4S)-3-[3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 21A 所合成的化合物(110 mg)、碳酸銫(140 mg)、2,6-二氯吡啶(45 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(10 mg)、水(0.5 mL)及 1,4-二噁烷(3.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 100℃下攪拌 2 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 90 mg(產率：84%)。

【0230】

(21C) N-{(3S,4S)-3-[3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-氮

雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例21B所合成的化合物(90 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 80 mg。

【0231】

(21D) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-[3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(118 mg)、2-乙醯氧基異丁醯氯(45 mg)加到實施例 21C 所合成的化合物(80 mg)及四氫呋喃(2.0 mL)之混合物中，並在室溫下攪拌 2 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 80 mg(產率：96%)。

【0232】

(21E) N-[(3S,4S)-3-[3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(20 mg)加到實施例 21D 所合成的化合物(80 mg)、水(0.5 mL)、四氫呋喃(2.0 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾

燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=68/32-38/62(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 18 mg(產率：23%)。

【0233】

實施例 22

N-[2-(環丙基羰基)-3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(22A) 2-(3,5-二氟苯基)-3-氟-4-甲基吡啶

將碳酸鉀(14 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(2.0 g)加到 2-溴-3-氟-4-甲基吡啶(CAS 登錄號碼：884494-37-5，9.5 g)、3,5-二氟苯基硼酸(10.5 g)、水(5.0 mL)及 1,4-二噁烷(100 mL)之混合物中，並在氮氣環境下在 100℃下攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，並將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=10/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 10.2 g(產率：91%)。

【0234】

(22B) 4-(溴甲基)-2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶

將 N-溴琥珀醯亞胺(8.0 g)及過氧化苯甲醯(1.3 g)加到實施例 22A 所合成的化合物(8.0 g)及四氯化碳(80 mL)之混合物中，在 80℃下攪拌 12 小時。以水洗淨後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=45/55-25/75(V/V)]純化，而獲得標題化合物 5.8 g(產率：54%)。

【0235】

(22C) 3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

室溫下將碳酸銫(3.63 g)加到實施例 22B 所合成的化合物(2.69 g)、2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS 登錄號碼：2241048-56-4，2.0 g)及 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之混合物中，並攪拌 2 小時。添加水並以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=10/1-4/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 2.95 g(產率：81%)。

【0236】

(22D) 3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 22C 所合成的化合物(1.1 g)、氯化鋰(380 mg)及二甲亞碸(20 mL)之混合物在 130℃下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 970 mg。

【0237】

(22E) 3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-酮鹽酸鹽

室溫下將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，10 mL)加到實

施例 22D 所合成的化合物(970 mg)及乙酸乙酯(10 mL)之混合物中並攪拌 10 分鐘。減壓下餾除溶劑並獲得粗製之標題化合物 800 mg。

【0238】

(22F) 2-(環丙基羰基)-3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-酮

室溫下將環丙烷甲醯氯(453 mg)加到實施例 22E 所合成的化合物(800 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(1.40 g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物中並攪拌 30 分鐘。以二氯甲烷稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1(V/V)]純化而獲得標題化合物 550 mg(產率：63%)。

【0239】

(22G) 環丙基[3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基]甲酮

將實施例 22F 所合成的化合物(550 mg)、羥胺鹽酸鹽(286 mg)、乙酸鈉(450 mg)及乙醇(10 mL)之混合物在 80℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 500 mg。

【0240】

(22H) (4-胺基-3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基)(環丙基)甲酮

在 0℃下將硼氫化鈉(634 mg)加到實施例 22G 所合

成的化合物(500 mg)、氧化鉬(VI)(259 mg)及甲醇(20 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 2 小時。將反應液注入至氯化銨水溶液中，藉由過濾去除不溶物。以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=87/13-67/33(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 60 mg(產率：12%)。

【0241】

(22I) N-[2-(環丙基羰基)-3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

在 0℃下將甲磺醯氯(425 mg)加到實施例 22H 所合成的化合物(240 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(309 mg)及四氫呋喃(10 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 2 小時。將反應液注入至碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=64/36-34/66(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 250 mg(產率：87%)。

【0242】

(22J) N-[2-(環丙基羰基)-3-{[2-(3,5-二氟苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將實施例 22I 所合成的化合物(250 mg)供至手性 SFC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (30 mm I.D.× 250

mm)，移動相：二氧化碳/甲醇=70/30(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 96 mg(產率：39%)。

【0243】

實施例 23

N-{(3S,4R)-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺或 N-{(3R,4S)-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(23A) 3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

在 0℃下將碳酸銫(4.12 g)加到實施例 12C 所合成的化合物(2.42 g)、3-溴-2-氟苄基溴(3-bromo-2-fluorobenzyl bromide)(2.71 g)、N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)之混合物中，攪拌 10 分鐘後，室溫下攪拌 4.5 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=95/5-75/25(V/V)]純化而獲得標題化合物 2.14 g(產率：54%)。

【0244】

(23B) 3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23A 所合成的化合物(1.77 g)、氯化鋰(532 mg)、二甲亞碸(44 mL)之混合物在 130℃下攪拌 1 小時。

添加食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=95/5-70/30(V/V)]純化而獲得標題化合物 1.05 g(產率：68%)。

【0245】

(23C) 3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23B 所合成的化合物(1.15 g)、羥胺鹽酸鹽(1.15 g)、乙酸鈉(1.36 g)、乙醇(25 mL)之混合物在90℃下攪拌 5 小時。添加食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-40/60(V/V)]純化而獲得標題化合物 833 mg(產率：70%)。

【0246】

(23D) 4-胺基-3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將氧化鉬(VI)(167 mg)加到實施例 23C 所合成的化合物(100 mg)、甲醇(4 mL)之混合物中，一點一點地添加硼氫化鈉(175 mg)後，在 35℃下攪拌 4 小時。於其中在室溫下添加氧化鉬(VI)(167 mg)，一點一點地添加硼氫化鈉(175 mg)後，在 45℃下攪拌 2 小時。於其中在室溫下添加氧化鉬(VI)(167 mg)，一點一點地添加硼氫化鈉(175 mg)後，在 45℃下攪拌 4 小時。在另行調製的實施例 23C 之 3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-(羥基亞胺

基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(708 mg)、甲醇(25 mL)之混合物中，在0℃下添加氧化鉬(VI)(1.18 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(1.24 g)後，在45℃下攪拌4小時。於其中在0℃下添加氧化鉬(VI)(1.18 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(1.24 g)後，在45℃下攪拌6小時。於其中在0℃下添加氧化鉬(VI)(1.18 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(1.24 g)後，在45℃下攪拌2小時。於其中在室溫下添加氧化鉬(VI)(1.18 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(1.24 g)後，在45℃下攪拌5小時。合併反應混合物而在0℃下加到飽和碳酸氫鈉水與乙酸乙酯之混合物後，室溫下攪拌1小時。過濾而去除不溶物後，將濾液以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=85/15-20/80(V/V)]純化而獲得標題化合物449 mg(產率：57%)。

【0247】

(23E) (3S*,4R*)-3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將甲磺醯氯(370 mg)之四氫呋喃(2 mL)溶液加到實施例23D所合成的化合物(449 mg)、三乙基胺(0.746 mL)、四氫呋喃(10 mL)之混合物後，室溫下攪拌整夜。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=85/15-25/75(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之

標題化合物 504 mg(產率：95%)。

【0248】

(23F) (3S*,4R*)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23E 所合成的化合物(150 mg)、3,5-二氟苯基硼酸(71.7 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(25.6 mg)、磷酸三鉀(193 mg)、四氫呋喃(3 mL)、水(1 mL)之混合物，在 65℃下攪拌 2 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 189 mg(產率：定量的)。

【0249】

(23G) N-{(3S*,4R*)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，6 mL)加到實施例 23F 所合成的化合物(189 mg)、1,4-二噁烷(2 mL)之混合物中並攪拌 4 小時。將反應混合物以甲苯稀釋後，減壓濃縮而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 141 mg。

【0250】

(23H) 乙酸(2R)-1-{(3S*,4R*)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺

基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(132 mg)加到實施例23G所合成的化合物(81.0 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(46.0 mg)、三乙基胺(0.0966 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(3.5 mL)之混合物中後，在35℃下攪拌4小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-10/90(V/V)]純化而獲得標題化合物101 mg(產率：定量的)。

【0251】

(23I) N-{(3S*,4R*)-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(21.9 mg)加到實施例23H所合成的化合物(101 mg)、四氫呋喃(2.4 mL)、甲醇(0.8 mL)、水(0.8 mL)之混合物中並攪拌5小時。添加食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-0/100(V/V)]純化而獲得標題化合物80.6 mg(產率：93%)。

【0252】

(23J) N-{(3S,4R)-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷

-4-基}甲磺醯胺或 N-{(3R,4S)-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 23I 所合成的化合物(80.1 mg)以手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IH (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=50/50(V/V)，溫度：40℃]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 32.3 mg(產率：40%)。

【0253】

實施例 24

N-{(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(24A) (3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(100 mg)及 3-(二氟甲基)苯基硼酸(54 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之摻有副生成物的標題化合物 200 mg。

【0254】

(24B) N-[(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，2.0 mL)加到實施例 24A 所合成的化合物(200 mg)及乙酸乙酯(5.0 mL)之混合

物中，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.05%氨水/乙腈=67/33-37/63(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 110 mg(產率：68%)。

【0255】

(24C) N-{(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 24B 所合成的化合物(50 mg)及(R)-2-羥基丙酸(21 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 15 mg(產率：26%)。

【0256】

實施例 25

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(25A) (3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將苯基硼酸(153 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(44 mg)、磷酸三鉀(667 mg)加到實施例 8G 所合成的化合物(500 mg)、四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中，脫氣後，氮氣環境下在 70℃攪拌 1.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶

劑：石油醚/乙酸乙酯=10/1-2/1(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 400 mg(產率：80%)。

【0257】

(25B) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，5.0 mL)加到實施例25A所合成的化合物(400 mg)及乙酸乙酯(5.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 280 mg。

【0258】

(25C) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 25B 所合成的化合物(100 mg)及三乙基胺(135 mg)加到(R)-2-羥基丙酸(48 mg)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(152 mg)及N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。減壓下餾除溶劑後，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=70/30-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 44 mg(產率：37%)。

【0259】

實施例 26

N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-羥基丁醯基]-3-[(2,3',5'-三氟

[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(26A) N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-羥基丁醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(100 mg)及(R)-2-羥基丁酸(35 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 25 mg(產率：23%)。

【0260】

實施例 27

(3S,4S)-N-甲基-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

(27A) (3S,4S)-N-甲基-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

將 N-甲基胺甲醯氯(16 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(72 mg)、四氫呋喃(2.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=61/39-31/69(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 17 mg(產率：34%)。

【0261】

實施例 28

N-{(3S,4S)-2-(甲氧基乙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(28A) N-{(3S,4S)-2-(甲氧基乙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(78 mg)、2-甲氧基乙醯氯(15 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=61/39-31/69(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 32 mg(產率：55%)。

【0262】

實施例 29

N-{(3S,4S)-2-{[(1R,2S)-2-氟環丙基]羰基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(29A) N-{(3S,4S)-2-{[(1R,2S)-2-氟環丙基]羰基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將三乙基胺(0.047 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(31 mg)、(1R,2S)-2-氟環丙烷-1-甲酸(8 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(30.0 mg)及二氯甲烷(2 mL)之混合物中，在室溫下攪拌

1 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-20/80(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 31 mg(產率：93%)。

【0263】

實施例 30

N-{(3S,4S)-2-{[(1S,2R)-2-氟環丙基]羰基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(30A) N-{(3S,4S)-2-{[(1S,2R)-2-氟環丙基]羰基}-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(30.0 mg)及(1S,2R)-2-氟環丙烷-1-甲酸(8.0 mg)，藉由與實施例 29A 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 32 mg(產率：96%)。

【0264】

實施例 31

N-{(3S,4S)-3-[(3'-氰基-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(31A) (3S,4S)-3-[(3'-氰基-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三

級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(49.2 mg)及 3-氰基-5-氟苯基硼酸(25.5 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 62.4 mg(產率：99%)。

【0265】

(31B) N-{(3S,4S)-3-[(3'-氰基-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，1.0 mL)加到實施例 31A 所合成的化合物(62.4 mg)中並攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑，以乙酸乙酯洗淨而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 37.0 mg(產率：79%)。

【0266】

(31C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[(3'-氰基-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(0.0227 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(33.0 mg)加到實施例 31B 所合成的化合物(19.7 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0058 mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異

構物且單一鏡像異構物之標題化合物 27.3 mg(產率：定量的)。

【0267】

(31D) N-{(3S,4S)-3-[(3'-氰基-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(12.0 mg)加到實施例 31C 所合成的化合物(27.3 mg)及甲醇(1.0 mL)之混合物中並攪拌 1.5 小時。添加氯化銨水溶液後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 11.4 mg(產率：54%)。

【0268】

實施例 32

N-{(3S,4S)-3-[2-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(32A) (3S,4S)-3-[2-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(50.2 mg)及 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡唑(32.8 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 58.8

mg(產率：99%)。

【0269】

(32B) N-{(3S,4S)-3-[2-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫1,4-二噁烷溶液(4 M，1.0 mL)加到實施例32A所合成的化合物(58.8 mg)中並攪拌3小時。減壓下餾除溶劑，以乙酸乙酯洗淨而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物38.8 mg(產率：89%)。

【0270】

(32C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[2-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例32B所合成的化合物(19.8 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0064 mL)，藉由與實施例31C同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物8.2 mg(產率：35%)。

【0271】

(32D) N-{(3S,4S)-3-[2-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例32C所合成的化合物(8.2 mg)，藉由與實施例31D同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物7.3 mg(產率：97%)。

【0272】

實施例 33

N-{(3S,4S)-2-[(1-氰基環丙基)羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(33A) N-{(3S,4S)-2-[(1-氰基環丙基)羰基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(22.3 mg)及 1-氰基-1-環丙烷甲酸(6.7 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 25.6 mg(產率：定量的)。

【0273】

實施例 34

N-{(3S,4S)-2-(羥基乙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(34A) 乙酸 2-{(3S,4S)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-側氧基乙酯

將 2-乙醯氧基乙醯氯(18 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(72 mg)、四氫呋喃(0.5 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 50 mg。

【0274】

(34B) N-{(3S,4S)-2-(羥基乙醯基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將氫氧化鋰(12 mg)加到實施例 34A 所合成的化合物(50 mg)、甲醇(2.0 mL)、水(0.2 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=59/41-39/61(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 33 mg(產率：72%)。

【0275】

實施例 35

(3S,4S)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-N-(丙烷-2-基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

(35A) (3S,4S)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-N-(丙烷-2-基)-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

將異氰酸異丙酯(7 mg)加到實施例 15B 所合成的化合物(30 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(43 mg)、四氫呋喃(0.5 mL)之混合物中，室溫下攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=53/47-23/77(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題

化合物 23 mg(產率：69%)。

【0276】

實施例 36

N-{(3S,4R)-2-(環丙基羰基)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺或 N-{(3R,4S)-2-(環丙基羰基)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(36A) N-{(3S*,4R*)-2-(環丙基羰基)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將環丙烷甲醯氯(0.0235 mL)加到實施例 23G 所合成的化合物(60.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.0878 mL)、四氫呋喃(2.5 mL)之混合物中攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-10/90(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 60.2 mg(產率：94%)。

【0277】

(36B) N-{(3S,4R)-2-(環丙基羰基)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺或 N-{(3R,4S)-2-(環丙基羰基)-5-氟-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 36A 所合成的化合物(60.2 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.× 250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=60/40(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 27.5 mg(產率：46%)。

【0278】

實施例 37

(3S,4S)-N-乙基-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

(37A) (3S,4S)-N-乙基-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

在 0℃下將異氰酸乙酯(18 mg)加到實施例 25B 所合成的化合物(70 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(66 mg)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=64/36-34/66(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 46 mg(產率：60%)。

【0279】

實施例 38

N-{(3S,4S)-3-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃(benzodioxole)-4-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(38A) (3S,4S)-3-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃-4-基)-2-

氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(100 mg)及(2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃-4-基)硼酸(50 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 100 mg(產率：86%)。

【0280】

(38B) N-{(3S,4S)-3-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃-4-基)-2-氟苄基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 38A 所合成的化合物(100 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 75 mg。

【0281】

(38C) N-{(3S,4S)-3-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃-4-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 38B 所合成的化合物(65 mg)及(R)-2-羥基丙酸(26 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 10 mg(產率：13%)。

【0282】

實施例 39

(3S,4S)-N-(環丙基甲基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

(39A) (3S,4S)-N-(環丙基甲基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲醯胺

在 0℃下將三光氣(65 mg)之二氯甲烷(1.0 mL)溶液加到環丙基甲基胺(16 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(87 mg)、二氯甲烷(2.0 mL)之混合物中，在 0℃下攪拌 3 小時。添加實施例 15B 所合成的化合物(100 mg)並在室溫下攪拌 1 小時。加入水，以二氯甲烷萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 24 mg(產率：21%)。

【0283】

實施例 40

N-{(3S,4S)-3-[(2,3'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(40A) (3S,4S)-3-[(2,3'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(150 mg)及 3-氟苯基硼酸(66 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 130 mg(產率：84%)。

【0284】

(40B) N-{(3S,4S)-3-[(2,3'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮

雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 40A 所合成的化合物(130 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 100 mg。

【0285】

(40C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[(2,3'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 40B 所合成的化合物(30 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(15 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0286】

(40D) N-{(3S,4S)-3-[(2,3'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(5.0 mg)、水(0.4 mL)加到實施例 40C 所合成的化合物(20 mg)及甲醇(3.0 mL)之混合物並攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=67/33-37/63(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 5.9 mg(產率：31%)。

【0287】

實施例 41

N-{(3S,4S)-3-[(3'-環丙基-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(41A) (3S,4S)-3-[(3'-環丙基-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(100 mg)及 2-(3-環丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(70 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 60 mg(產率：56%)。

【0288】

(41B) N-{(3S,4S)-3-[(3'-環丙基-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 41A 所合成的化合物(60 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 40 mg。

【0289】

(41C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[(3'-環丙基-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 41B 所合成的化合物(40 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(20 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 40 mg。

【0290】

(41D) N-{(3S,4S)-3-[(3'-環丙基-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(13 mg)加到實施例41C所合成的化合物(40 mg)、四氫呋喃(1.0 mL)及水(0.3 mL)之混合物中並攪拌2小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=54/46-34/66(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物33 mg(產率：90%)。

【0291】

實施例42

N-{(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲氧基)[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(42A) (3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲氧基)[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將3-(三氟甲氧基)苯基硼酸(45 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(16 mg)、碳酸鈉(45 mg)加到實施例8G所合成的化合物(100 mg)、1,4-二噁烷(6.0 mL)、水(1.0 mL)之混合物中，在100℃下攪拌3小時。藉由過濾去除不溶物，以乙酸乙酯洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠

層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=3/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之摻有副生成物的標題化合物 80 mg。

【0292】

(42B) N-[(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲氧基)[聯苯]-3-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 42A 所合成的化合物(80 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 50 mg。

【0293】

(42C) N-{(3S,4S)-3-{[2-氟-3'-(三氟甲氧基)[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 42B 所合成的化合物(40 mg)及(R)-2-羥基丙酸(24 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 3.1 mg(產率：6%)。

【0294】

實施例 43

N-{(3S,4S)-3-[3-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(43A) (3S,4S)-3-[3-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 21A 所合成的化合物(60 mg)、碳酸銫(75 mg)、2-溴-6-環丙基吡啶(CAS 登錄號碼：1086381-26-1，40 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(6 mg)、水(0.5 mL)及 1,4-二噁烷(3.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 100℃攪拌 2 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 50 mg(產率：85%)。

【0295】

(43B) N-{(3S,4S)-3-[3-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 43A 所合成的化合物(50 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 40 mg。

【0296】

(43C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[3-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 43B 所合成的化合物(80 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(20 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 40 mg。

【0297】

(43D) N-{(3S,4S)-3-[3-(6-環丙基吡啶-2-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(13 mg)加到實施例43C所合成的化合物(40 mg)、水(0.3 mL)、四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中並攪拌2小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=85/15-65/35(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物31 mg(產率：81%)。

【0298】

實施例44

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}環丙磺醯胺

(44A) (3S,4S)-3-(3-溴-2-氟苄基)-4-[(環丙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

冰冷下將環丙磺醯氯(0.0393 mL)加到實施例8F所合成的化合物(110 mg)、三乙基胺(0.0764 mL)、及四氫呋喃(2.3 mL)之混合物中後，室溫下攪拌1.5小時。添加4-二甲基胺基吡啶(33.7 mg)、三乙基胺(0.0764 mL)、環丙磺醯氯(0.0393 mL)，並在40℃下攪拌3小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以鹽酸(1 M)、碳酸氫鈉水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一

非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物139 mg。

【0299】

(44B) (3S,4S)-4-[(環丙基磺醯基)胺基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(11.7 mg)、水(0.46 mL)加到實施例44A所合成的化合物(139 mg)、苯基硼酸(47.1 mg)、碳酸鉀(114 mg)、1,4-二噁烷(1.8 mL)之混合物中，氮氣環境下在80℃攪拌1.5小時。添加苯基硼酸(24 mg)、碳酸鉀(50 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(5.0 mg)，並在80℃下攪拌3小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=9/1-3/2(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物127 mg(產率：92%)。

【0300】

(44C) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}環丙磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例44B所合成的化合物(127 mg)，藉由與實施例8H同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物106 mg。

【0301】

(44D) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-4-[(環丙基磺醯基)胺基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.0295 mL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(20.4 mg)加到實施例 44C 所合成的化合物(31.0 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0119 mL)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(9.7 mg)及二氯甲烷(0.70 mL)之混合物中並攪拌 30 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以鹽酸(1 M)、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨而以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 32.0 mg。

【0302】

(44E) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}環丙磺醯胺

使用實施例 44D 所合成的化合物(32.0 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 20.8 mg(產率：71%)。

【0303】

實施例 45

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[(1R,2R)-2-氟環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]環丙磺醯胺

(45A) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[(1R,2R)-2-氟環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-

基]環丙磺醯胺

使用實施例 44C 所合成的化合物(25.0 mg)及(1R,2R)-2-氟環丙烷-1-甲酸(8.9 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 26.6 mg(產率：96%)。

【0304】

實施例 46

N-{(3S,4R)-2-乙醯基-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(46A) 4-胺基-3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將硼氫化鈉(50 g)加到實施例 23C 所合成的化合物(1.5 g)、氧化鉬(VI)(1.0 g)及甲醇(150 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 23 小時。追加硼氫化鈉(20 g)，室溫下攪拌 18 小時。追加硼氫化鈉(20 g)，室溫下攪拌 4 小時。追加硼氫化鈉(10 g)，室溫下攪拌 1 小時。將反應液注入至氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=88/12-58/42(V/V)]純化而獲得標題化合物。

【0305】

(46B) (3S,4R)-4-胺基-3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 46A 所合成的化合物之全部量供至手性

SFC[管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (30 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/甲醇=65/35(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 150 mg(產率：10%)。

【0306】

(46C) (3S,4R)-3-(3-溴-2-氟苄基)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將甲磺醯氯(500 mg)加到實施例 46B 所合成的化合物(150 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(140 mg)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 1.5 小時。將反應液注入至碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 150 mg。

【0307】

(46D) (3S,4R)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 46C 所合成的化合物(100 mg)、3-氯苯基硼酸(50 mg)、碳酸銫(130 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(11 mg)及 1,4-二噁烷(1.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 100℃下攪拌 2 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆

相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=88/12-58/42(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 10 mg(產率：9%)。

【0308】

(46E) N-{(3S,4R)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺 三氟乙酸鹽

將三氟乙酸(4 g)加到實施例 46D 所合成的化合物(25 mg)及二氯甲烷(1.5 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0309】

(46F) N-{(3S,4R)-2-乙醯基-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將 N,N-二異丙基乙基胺(30 mg)加到實施例 46E 所合成的化合物(20 mg)、乙酸酐(10 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。藉由過濾去除不溶物，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=56/44-36/64(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 23 mg(產率：定量的)。

【0310】

實施例 47

N-{(3S,4S)-3-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-氟苄基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(47A) (3S,4S)-3-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-氟苄基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 21A 所合成的化合物(109 mg)、碳酸銫(135 mg)、2-溴-6-(二氟甲基)吡啶(CAS 登錄號碼：872365-91-8，43 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(18 mg)、水(0.8 mL)及 1,4-二噁烷(4.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 100℃攪拌 2 小時。藉由過濾去除不溶物，以乙酸乙酯稀釋。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：碳酸氫銨水溶液/乙腈=75/25-45/55(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 56 mg(產率：51%)。

【0311】

(47B) N-[(3S,4S)-3-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-氟苄基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 47A 所合成的化合物(50 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 44 mg。

【0312】

(47C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-氟苄基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 47C 所合成的化合物(40 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(15 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 48 mg。

【0313】

(47D) N-{(3S,4S)-3-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-氟苄基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 47C 所合成的化合物(48 mg)、水(0.5 mL)、四氫呋喃(2.0 mL)之混合物中並攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=72/28-42/58(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 18 mg(產率：40%)。

【0314】

實施例 48

N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-甲氧基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(48A) N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-甲氧基丙醯基]-3-[(2,3',5'-三氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 15B 所合成的化合物(50 mg)及(R)-2-甲

氧基丙酸(17 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 42.5 mg(產率：77%)。

【0315】

實施例 49

N-[(3S,4R)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(49A) (3S,4R)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 46C 所合成的化合物(40 mg)及 3-(二氟甲基)苯基硼酸(20 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 20 mg(產率：46%)。

【0316】

(49B) N-[(3S,4R)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺 三氟乙酸鹽

將三氟乙酸(462 mg)加到實施例 49A 所合成的化合物(20 mg)及二氯甲烷(1.0 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0317】

(49C) 乙酸 1-{(3S,4R)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-

基]甲基}-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 49B 所合成的化合物(20 mg)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(12 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0318】

(49D) N-[(3S,4R)-3-{[3'-(二氟甲基)-2-氟[聯苯]-3-基]甲基}-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 49C所合成的化合物(20 mg)、水(0.3 mL)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中後，攪拌 6 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=55/45-35/65(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 11 mg(產率：57%)。

【0319】

實施例 50

N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(50A) (3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 46C 所合成的化合物(120 mg)及苯基硼酸(48 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 60 mg(產率：50%)。

【0320】

(50B) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺 三氟乙酸鹽

將三氟乙酸(0.62 mL)加到實施例 50A 所合成的化合物(60 mg)及二氯甲烷(2.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 60 mg。

【0321】

(50C) 乙酸 1-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 50B 所合成的化合物(20 mg)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(13 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0322】

(50D) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 50C 所合成的化合物(20 mg)、水(0.3 mL)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合

物中後，攪拌 6 小時。將反應液注入至水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=58/42-38/62(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 11 mg(產率：58%)。

【0323】

實施例 51

N-[(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2,5'-二氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(51A) (3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2,5'-二氟[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 21A 所合成的化合物(100 mg)、碳酸銫(124 mg)、1-溴-3-(二氟甲基)-5-氟苯(51 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(16 mg)、水(0.5 mL)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物進行脫氣後，氮氣環境下在 100℃攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=2/1(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 60 mg(產率：58%)。

【0324】

(51B) N-[(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2,5'-二氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 51A 所合成的化合物(50 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 60 mg。

【0325】

(51C) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2,5'-二氟[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 51B 所合成的化合物(60 mg)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(31 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 50 mg。

【0326】

(51D) N-[(3S,4S)-3-{[3'-(二氟甲基)-2,5'-二氟[聯苯]-3-基]甲基}-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 51C 所合成的化合物(50 mg)、水(0.3 mL)、甲醇(3.0 mL)之混合物中並攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=60/40-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 35 mg(產率：76%)。

【0327】

實施例 52

N-[(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(52A) (3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 8G 所合成的化合物(100 mg)及 3-氯-5-氟苯基硼酸(55 mg)，藉由與實施例 8J 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 35 mg(產率：32%)。

【0328】

(52B) N-{(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 52A 所合成的化合物(30 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 26 mg。

【0329】

(52C) 乙酸 1-{(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 52B 所合成的化合物(26 mg)及 2-乙醯氧基異丁醯氯(9.0 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 31 mg。

【0330】

(52D) N-[(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5'-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(11 mg)加到實施例 52C 所合成的化合物(28 mg)、水(1.0 mL)及四氫呋喃(3.0 mL)之混合物中並攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，並過濾。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=50/50-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 20 mg(產率：77%)。

【0331】

實施例 53

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(53A) 乙酸(2R)-1-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(60 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(12 mg)加到實施例 50B 所合成的化合物(20 mg)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中並攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構

物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 20 mg。

【0332】

(53B) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(10 mg)加到實施例 53A 所合成的化合物(20 mg)、水(0.3 mL)、四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中並攪拌 6 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=63/37-43/57(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 12 mg(產率：68%)。

【0333】

實施例 54

N-{(3S,4S)-3-{[2-氟(2',3',4',5',6'-$^2H_5$)[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(54A) (3S,4S)-3-{[2-氟(2',3',4',5',6'-$^2H_5$)[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加成物(3.2 mg)、水(0.09 mL)加到實施例 8G 所合成的化合物(26.3 mg)、苯基-d5-硼酸(10.5 mg)、碳酸鉀(22.9 mg)、1,4-二噁烷(0.37 mL)之混合物中，氮氣環

境下在 60℃攪拌 2.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=9/1-1/1(V/V)]純化，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 12.4 mg(產率：47%)。

【0334】

(54B) N-[(3S,4S)-3-{[2-氟(2',3',4',5',6'-$^2H_5$)[聯苯]-3-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 54A 所合成的化合物(12.4 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 9.7 mg。

【0335】

(54C) 乙酸 (2R)-1-{(3S,4S)-3-{[2-氟(2',3',4',5',6'-$^2H_5$)[聯苯]-3-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.0097 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(13 mg)加到實施例 54B 所合成的化合物(9.7 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0039 mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(0.23 mL)之混合物中並攪拌 1 小時。添加(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0028 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(5.5 mg)、三乙基胺(0.0097 mL)並攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得

呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 12.0 mg。

【0336】

(54D) N-{(3S,4S)-3-{[2-氟(2',3',4',5',6'-$^2H_5$)[聯苯]-3-基]甲基}-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 54C 所合成的化合物(12.0 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 8.5 mg(產率：77%)。

【0337】

實施例 55

N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(1,3-噁唑-4-基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(55A) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(1,3-噁唑-4-基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例 50B 所合成的化合物(12 mg)及噁唑-4-甲酸(5.0 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 13 mg(產率：89%)。

【0338】

實施例 56

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-丙醯基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(56A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-丙醯基-

2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下添加丙醯氯(11 mg)至實施例25B所合成的化合物(40 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(38 mg)、四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中並攪拌30分鐘。將反應液以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=58/42-38/62(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物19 mg(產率：46%)。

【0339】

實施例57

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(57A) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例25B所合成的化合物(40 mg)及異丁醯氯(12 mg)，藉由與實施例56A同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物16 mg(產率：38%)。

【0340】

實施例58

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(58A) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

室溫下將碳酸銫(1.64 g)加到 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS登錄

號碼：2241048-56-4，902 mg)、1-溴-3-(溴甲基)-2,5-二氟苯(CAS登錄號碼：1805523-99-2，1.15 g)、N,N-二甲基甲醯胺(11 mL)之混合物中，攪拌1小時。添加水，並以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-75/25(V/V)]純化而獲得標題化合物1.52 g(產率：96%)。

【0341】

(58B) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-酮鹽酸鹽

將實施例58A所合成的化合物(1.52 g)、氯化鋰(136 mg)、鹽酸(12 M，16 mL)、乙酸(3.2 mL)之混合物在100℃下攪拌7小時後，在120℃下攪拌10小時。減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物1.13 g。

【0342】

(58C) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將二碳酸二-三級丁酯(1.40 g)之二氯甲烷(11 mL)溶液、三乙基胺(1.33 mL)加到實施例58B所合成的化合物(1.13 g)、二氯甲烷(11 mL)之混合物中，室溫下攪拌17小時。添加碳酸氫鈉水後，以二氯甲烷萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=95/5-75/25(V/V)]純化而獲得標題化合物698 mg(產率：52%)。

【0343】

(58D) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將羥胺鹽酸鹽(699 mg)、乙酸鈉(825 mg)加到實施例 58C 所合成的化合物(698 mg)、乙醇(5.6 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1.5 小時後，在 50℃下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑，添加水、乙酸乙酯。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 744 mg。

【0344】

(58E) 4-胺基-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將氧化鉬(VI)(1.21 g)、硼氫化鈉(1.27 g)加到實施例 58D 所合成的化合物(744 mg)、甲醇(8.4 mL)之混合物後，室溫下攪拌 18 小時。添加碳酸氫鈉水後，以矽藻土過濾去除不溶物，並以乙酸乙酯洗淨。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 637 mg。

【0345】

(58F) (3S*,4S*)-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

冰冷下將三乙基胺(0.532 mL)及甲磺醯氯(0.179 mL)加到實施例 58E 所合成的化合物(320 mg)及四氫呋喃(10 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 3 小時。將水加到反應混合物中，將反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層

以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-50/50(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 344 mg(產率：90%)。

【0346】

(58G) (3S*,4S*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(29.4 mg)、水(1.72 mL)加到實施例 58F 所合成的化合物(344 mg)、苯基硼酸(127 mg)、磷酸三鉀(442 mg)、四氫呋喃(5.16 mL)之混合物中，氮氣環境下在 60℃下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 358 mg(產率：定量的)。

【0347】

(58H) N-{(3S*,4S*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，1.79 mL)加到實施例 58G 所合成的化合物(357 mg)及甲醇(1.79 mL)之混合物，攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑，添加乙酸乙酯並攪拌 1 小時。濾取析出的固體而獲得呈單一非鏡像

異構物(消旋物)之標題化合物 230 mg(產率：74%)。

【0348】

(58I) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.0646 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(88.6 mg)加到實施例 58H 所合成的化合物(50.0 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0261 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(2.33 mL)之混合物中，並攪拌 3 小時。添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 38.6 mg(產率：65%)。

【0349】

(58J) N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(63.6 mg)加到實施例 58I 所合成的化合物(38.4 mg)、四氫呋喃(2.00 mL)、甲醇(1.00 mL)及水(1.00 mL)之混合物中，在 50℃下攪拌 6 小時。添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己

烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 18.4 mg(產率：52%)。

【0350】

實施例 59

N-[(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(59A) 乙酸 1-{(3S*,4S*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 2-乙醯氧基異丁醯氯(0.0761 mL)加到實施例 58H 所合成的化合物(75.1 mg)、三乙基胺(0.121 mL)及四氫呋喃(1.13 mL)之混合物中並攪拌 2 小時。添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 90.0 mg(產率：99%)。

【0351】

(59B) N-[(3S*,4S*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例 59A 所合成的化合物(90.0 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 70.1 mg(產率：85%)。

【0352】

(59C) N-[(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將實施例 59B 所合成的化合物(70.1 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/2-丙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 32.4 mg(產率：46%)。

【0353】

實施例 60

N-[3-{[2-(3-氯苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-(環丙基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(60A) 3-[(2-溴-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

使用 2-溴-4-(溴甲基)-3-氟吡啶(CAS 登錄號碼：1227585-59-2，1.00 g)及 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS 登錄號碼：2241048-56-4，1.00 g)，藉由與實施例 1B 同樣的方法而獲得標題化合物 1.46 g(產率：84%)。

【0354】

(60B) 3-[(2-溴-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將氯化鋰(528 mg)加到實施例60A所合成的化合物(1.48 g)及二甲亞碸(10 mL)之混合物中，在130℃下攪拌3小時，並冷卻至室溫。將水加到反應混合物中，並將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-60/40(V/V)]純化，而獲得標題化合物815 mg(產率：66%)。

【0355】

(60C) 3-[(2-溴-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例60B所合成的化合物(815 mg)，藉由與實施例2A同樣的方法而獲得粗製之標題化合物。

【0356】

(60D) 4-胺基-3-[(2-溴-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將氧化鉬(VI)(441 mg)、硼氫化鈉(541 mg)加到實施例60C所合成的化合物(846 mg)及甲醇(10 mL)之混合物中，在0℃下攪拌1小時。升溫至室溫，攪拌1小時。在0℃下添加硼氫化鈉(541 mg)、氧化鉬(VI)(441 mg)，在0℃下攪拌1小時。添加硼氫化鈉(541 mg)、氧化鉬(VI)(441 mg)，在0℃下再攪拌1小時。添加飽和碳

酸氫鈉水，室溫下攪拌 16 小時。進行矽藻土過濾，並以乙酸乙酯洗淨。將濾液以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物。

【0357】

(60E) 3-[(2-溴-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

使用實施例 60D 所合成的化合物(817 mg)及甲磺醯氯(468 mg)，藉由與實施例 5F 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 518 mg(產率：3 步驟 53%)。

【0358】

(60F) 3-{[2-(3-氯苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將 3-氯苯基硼酸(254 mg)、碳酸鈉(861 mg)及肆(三苯基膦)鈀(0)(63 mg)加到實施例 60E 所合成的化合物(518 mg)、1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)及水(4 mL)之混合物中，在 120℃下攪拌 90 分鐘。將水加到反應混合物中，將反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-20/80(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 491 mg(產率：89%)。

【0359】

(60G) 3-{[2-(3-氯苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-4-[(甲基

磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 60F 所合成的化合物(550 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IA (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/四氫呋喃=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 217 mg(產率：39%)。

【0360】

(60H) N-[3-{[2-(3-氯苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 60G 所合成的化合物(217 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 227 mg。

【0361】

(60I) N-[3-{[2-(3-氯苯基)-3-氟吡啶-4-基]甲基}-2-(環丙基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將 N,N-二異丙基乙基胺(0.062 mL)及環丙烷甲醯氯(0.013 mL)加到實施例 60H 所合成的化合物(35.0 mg)及四氫呋喃(2 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 2 小時。將水加到反應混合物中，將反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=40/60-0/100(V/V)]純化，添加二乙基醚，進行超音波處理而固化，濾取而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 34 mg(產率：98%)。

【0362】

實施例 61

N-[(3S,4R)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4S)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(61A) (3S*,4R*)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23E 所合成的化合物(115 mg)、3-氯苯基硼酸(54.5 mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(20.1 mg)、碳酸鉀(96.3 mg)、1,4-二噁烷(3.2 mL)、水(0.8 mL)之混合物在100℃下攪拌4小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 137 mg(產率：定量的)。

【0363】

(61B) N-{(3S*,4R*)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 61A 所合成的化合物(137 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 104 mg(產率：97%)。

【0364】

(61C) 乙酸 1-{(3S*,4R*)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將2-乙醯氧基異丁醯氯(0.0338 mL)加到實施例 61B 所合成的化合物(54.0 mg)、三乙基胺(0.0808 mL)、四氫呋喃(2 mL)之混合物並攪拌整夜。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 65.1 mg(產率：定量的)。

【0365】

(61D) N-[(3S*,4R*)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例 61C 所合成的化合物(65.1 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 56.8 mg(產率：95%)。

【0366】

(61E) N-[(3S,4R)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4S)-3-[(3'-氯-2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將實施例 61D 所合成的化合物(56.8 mg)以手性

HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IA (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=60/40(V/V)，溫度：40℃]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 26.9 mg(產率：47%)。

【0367】

實施例 62

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(1-羥基環丁基)羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(62A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(1-羥基環丁基)羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(50 mg)及 1-羥基環丁烷甲酸(17 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 18 mg(產率：31%)。

【0368】

實施例 63

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(63A) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

在 0℃下將碳酸銫(850 mg)加到實施例 12C 所合成的化合物(500 mg)、1-溴-3-(溴甲基)-2,5-二氟苯(CAS 登錄號碼：1805523-99-2，597 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(8.7 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 3.5 小時。以乙酸

乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=95/5-70/30(V/V)]純化而獲得標題化合物 399 mg(產率：47%)。

【0369】

(63B) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將氯化鋰(80 mg)加到實施例 63A 所合成的化合物(275 mg)及二甲亞碸(7.0 mL)之混合物中後，在130℃下攪拌2小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=95/5-70/30(V/V)]純化而獲得標題化合物 160 mg(產率：66%)。

【0370】

(63C) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將乙酸鈉(180 mg)加到實施例 63B 所合成的化合物(189 mg)、羥胺鹽酸鹽(152 mg)及乙醇(3.6 mL)之混合物中後，在 90℃下攪拌 3 小時。減壓下餾除約 2 mL 溶劑，以乙酸乙酯稀釋。以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-50/50(V/V)]純化而獲得標題化合物 123 mg(產率：63%)。

【0371】

(63D) 4-胺基-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將硼氫化鋰之四氫呋喃溶液(2.0 M，16 mL)費時30分鐘加到實施例63C所合成的化合物(1.23 g)、氧化鉬(VI)(1.18 g)及甲醇(45 mL)之混合物中後，攪拌1小時。將飽和碳酸氫鈉水加到反應液中，攪拌30分鐘後，藉由過濾去除不溶物，並以乙酸乙酯洗淨。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物1.19 g。

【0372】

(63E) (3S*,4R*)-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在0℃下將甲磺醯氯(1.1 g)加到實施例63D所合成的化合物(1.19 g)、三乙基胺(1.90 mL)及四氫呋喃(35 mL)之混合物中後，室溫下攪拌3小時。添加水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物400 mg(產率：28%)。

【0373】

(63F) (3S*,4R*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 63E 所合成的化合物(84 mg)、苯基硼酸(30 mg)、磷酸三鉀(104 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(9.6 mg)、四氫呋喃(1.6 mL)及水(0.5 mL)之混合物在氮氣環境下在 70℃攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 77 mg(產率：93%)。

【0374】

(63G) N-{(3S*,4R*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，2.0 mL)加到實施例 63F 所合成的化合物(77 mg)中，室溫下攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 68 mg。

【0375】

(63H) 乙酸(2R)-1-{(3S*,4R*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(0.085 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(93 mg)加到實施例 63G 所合成的化合物(68 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.027 mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以

水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-40/60(V/V)]純化而獲得標題化合物97 mg。

【0376】

(63I) N-{(3S*,4R*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(23 mg)加到實施例63H所合成的化合物(97 mg)、四氫呋喃(2.6 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(1.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌2小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-30/70(V/V)]純化而獲得標題化合物78 mg(產率：87%)。

【0377】

(63J) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例63I所合成的化合物(78 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRAL ART Amylose-SA (4.6 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物31 mg(產率：40%)。

【0378】

實施例 64

N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-環丙基-2-羥基乙醯基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(64A) N-{(3S,4S)-2-[(2R)-2-環丙基-2-羥基乙醯基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(50 mg)及(R)-2-羥基-2-環丙基乙酸(14 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 22 mg(產率：38%)。

【0379】

實施例 65

(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸乙酯

(65A) (3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸乙酯

室溫下將氯甲酸乙酯(14 mg)加到實施例 25B 所合成的化合物(30 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(50 mg)、四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中攪拌 2 小時。將反應液注入水中並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=50/50-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 16 mg(產率：46%)。

【0380】

實施例 66

N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[(1S,2S)-2-氟環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(66A) (3S*,4R*)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23E 所合成的化合物(1.56 g)、苯基硼酸(576 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(200 mg)、碳酸鉀(2.01 g)、四氫呋喃(30 mL)、水(10 mL)之混合物在65℃下攪拌 4 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=80/20-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 1.59 g(產率：定量的)。

【0381】

(66B) (3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 66A 所合成的化合物(1.59 g)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IC (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/2-丙醇=55/45(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 679 mg(產率：43%)。

【0382】

(66C) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，30 mL)加到實施例 66B 所合成的化合物(626 mg)、1,4-二噁烷(5 mL)之混合物中，攪拌 3 小時。將反應混合物以甲苯稀釋後，減壓濃縮而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 518 mg。

【0383】

(66D) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[(1S,2S)-2-氟環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(20.1 mg)加到實施例 66C 所合成的化合物(30.0 mg)、(1S,2S)-2-氟環丙烷-1-甲酸(10.9 mg)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(9.5 mg)、三乙基胺(0.0388 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中後，在 35℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-10/90(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 32.0 mg(產率：96%)。

【0384】

實施例 67

N-[(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-

(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(67A) (3S*,4S*)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將 3-氯苯基硼酸(120 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(20 mg)、碳酸銫(340 mg)、水(1.0 mL)加到實施例 58F 所合成的化合物(250 mg)、1,4-二噁烷(4.0 mL)之混合物中，脫氣後，氮氣環境下在 100℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=100/0-70/30(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 200 mg(產率：75%)。

【0385】

(67B) N-{(3S*,4S*)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，4.0 mL)加到實施例 67A 所合成的化合物(200 mg)及乙酸乙酯(1.0 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 160 mg。

【0386】

(67C) 乙酸 1-{(3S*,4S*)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(208 mg)加到實施例 67B 所合成的化合物(80 mg)、2-乙醯氧基異丁醯氯(44 mg)及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中後，攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 100 mg。

【0387】

(67D) N-[(3S*,4S*)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將氫氧化鋰(22 mg)加到實施例 67C 所合成的化合物(100 mg)、水(0.6 mL)及四氫呋喃(2.0 mL)之混合物中，在 45℃下攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，並過濾。減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=55/45-25/75(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物。

【0388】

(67E) N-[(3S,4S)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺或 N-[(3R,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-

4-基]甲磺醯胺

將實施例 67D 所合成的化合物之全部量供至手性 SFC[管柱：CHIRALCEL OJ (30 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/甲醇=40/60(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 32 mg(產率：35%)。

【0389】

實施例 68

N-{(3S,4S)-3-[3-(5-氯噻吩-3-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(68A) (3S,4S)-3-[3-(5-氯噻吩-3-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 21A 所合成的化合物(100 mg)、碳酸銫(155 mg)、4-溴-2-氯噻吩(40 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(16 mg)、水(1.0 mL)及 1,4-二噁烷(6.0 mL)之混合物，在氮氣環境下 80℃攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/1(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 80 mg(產率：81%)。

【0390】

(68B) N-{(3S,4S)-3-[3-(5-氯噻吩-3-基)-2-氟苄基]-2-氮

雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 68A 所合成的化合物(80 mg)，藉由與實施例 5G 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 80 mg。

【0391】

(68C) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-3-[3-(5-氯噻吩-3-基)-2-氟苄基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 68B 所合成的化合物(80 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(40 mg)，藉由與實施例 34A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 100 mg。

【0392】

(68D) N-{(3S,4S)-3-[3-(5-氯噻吩-3-基)-2-氟苄基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(24 mg)加到實施例 68C 所合成的化合物(100 mg)、水(1.0 mL)、四氫呋喃(5.0 mL)之混合物中並攪拌 10 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=60/40-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 16 mg(產率：17%)。

【0393】

實施例 69

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(69A) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

在 0℃下將 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺(0.0617 mL)加到(S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸(53.7 mg)、二氯甲烷(1 mL)之混合物中後，室溫下一邊進行超音波處理一邊攪拌 1 小時。將此反應混合物在 0℃下加到另行調製的實施例 66C 所合成的化合物(40.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.111 mL)、二氯甲烷(1 mL)之混合物後，室溫下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(1 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣依序以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-20/80(V/V)]、製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=40/60(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 15.5 mg(產率：32%)。

【0394】

實施例 70

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-氧呾-2-基羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(70A) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-氧咀-2-基羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(20.1 mg)加到實施例 66C 所合成的化合物(30.0 mg)、(2R)-氧咀-2-甲酸(10.7 mg)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(9.5 mg)、三乙基胺(0.0388 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中後，在 30℃下攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 33.4 mg(產率：定量的)。

【0395】

實施例 71

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(1-羥基環丙基)羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(71A) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(1-羥基環丙基)羰基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(20.1 mg)加到實施例 66C 所合成的化合物(30.0 mg)、1-羥基-1-環丙烷甲酸(10.7 mg)、1-羥基-7-氮雜苯

并三唑(9.5 mg)、三乙基胺(0.0388 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中後，在 35℃下攪拌 2.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 27.7 mg(產率：83%)。

【0396】

實施例 72

N-{(3S,4S)-2-(3,3-二氟-2-羥基丙醯基)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(72A) N-{(3S,4S)-2-(3,3-二氟-2-羥基丙醯基)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(100 mg)及 3,3-二氟乳酸(36 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得標題化合物 40 mg(產率：34%)。

【0397】

(72B) N-{(3S,4S)-2-(3,3-二氟-2-羥基丙醯基)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 72A 所合成的化合物(40 mg)供至手性 SFC[管柱：CHIRALCEL(註冊商標) OJ (30 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/2-丙醇=65/35(V/V)]，獲得呈

單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 19 mg(產率：48%)。

【0398】

實施例 73

N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[1-(羥基甲基)環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(73A) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-{[1-(羥基甲基)環丙基]羰基}-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(41 mg)加到 1-(羥基甲基)環丙烷甲酸(CAS 登錄號碼：49640-66-6，8 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)之混合物中，在 40℃下攪拌 1 小時。添加實施例 25B 所合成的化合物(30 mg)、三乙基胺(73 mg)並在室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，藉由逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=70/30-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 28 mg(產率：81%)。

【0399】

實施例 74

N-[(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(74A) (3S,4R)-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 63E 所合成的化合物(990 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRAL ART Amylose-SA (20 mm I.D.× 250 mm)，移動相：正己烷/2-丙醇=85/15(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 371 mg(產率：37%)。

【0400】

(74B) (3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 74A 所合成的化合物(178 mg)、苯基硼酸(64 mg)、磷酸三鉀(211 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(21 mg)、四氫呋喃(3.5 mL)及水(1.2 mL)之混合物，氮氣環境下在 70℃下攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 173 mg(產率：97%)。

【0401】

(74C) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，4.0 mL)加到實施例

74B 所合成的化合物(173 mg)中，室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 151 mg。

【0402】

(74D) 乙酸 1-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.054 mL)、2-乙醯氧基異丁醯氯(0.023 mL)加到實施例 74C 所合成的化合物(35 mg)及四氫呋喃(1.0 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-10/90(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 36 mg(產率：84%)。

【0403】

(74E) N-[(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(42 mg)加到實施例 74D 所合成的化合物(36 mg)、四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中後，在 40℃下攪拌 2 小時。添加鹽酸(2 M)後，以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯

=70/30-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 32 mg(產率：97%)。

【0404】

實施例 75

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2S)-3-氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺(75A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2S)-3-氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(18.0 mg)及(2S)-3-氟-2-羥基丙酸(CAS 登錄號碼：97643-52-2，6.15 mg)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 12.2 mg(產率：60%)。

【0405】

實施例 76

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺(76A) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(0.134 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(134 mg)加到實施例 25B 所合成的化合物(107 mg)、丙酮酸(0.0234 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(2.6 mL)之混合物中，攪拌 1.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和

食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=2/1-1/2(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 108 mg(產率：93%)。

【0406】

(76B) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(9.3 mg)加到實施例 76A 所合成的化合物(20.0 mg)、四氫呋喃(0.45 mL)、甲醇-d4(0.45 mL)之混合物中，攪拌 1.5 小時。添加乙酸(0.0077 mL)之甲醇-d4(0.15 mL)溶液後，添加硼氘化鈉(3.8 mg)，並在室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，添加氯化銨水溶液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：乙酸乙酯]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 10.3 mg(產率：51%)。

【0407】

實施例 77

N-[(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

(77A) (3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 74A 所合成的化合物(192 mg)、3-氯苯基硼酸(88 mg)、碳酸鉀(155 mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(33 mg)、1,4-二噁烷(6.2 mL)及水(1.5 mL)之混合物在 100℃下攪拌 2.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-40/60(V/V)]純化後，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.1%甲酸水溶液/乙腈=100/0-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 124 mg(產率：61%)。

【0408】

(77B) N-{(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 77A 所合成的化合物(124 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 110 mg。

【0409】

(77C) 乙酸 1-{(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.038 mL)、2-乙醯氧基異丁醯氯(0.016 mL)加到實施例 77B 所合成的化合物(26 mg)及四氫呋喃(1.1 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層

析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 26 mg(產率：83%)。

【0410】

(77D) N-[(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例 77C 所合成的化合物(26 mg)，藉由與實施例 12H 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 26 mg(產率：定量的)。

【0411】

實施例 78

N-{(3S,4R)-2-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]羰基}-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(78A) N-{(3S,4R)-2-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]羰基}-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(20.1 mg)加到實施例 66C 所合成的化合物(30.0 mg)、(1S)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸(12.8 mg)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(9.5 mg)、三乙基胺(0.0388 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中後，在 30℃下攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾

後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 33.4 mg(產率：96%)。

【0412】

實施例 79

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(79A) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

在 0℃下將 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺(0.23 mL)加至(S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸(242 mg)、二氯甲烷(3.4 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 45 分鐘。將此反應混合物及 N,N-二異丙基乙基胺(0.33 mL)在室溫下費時 30 分鐘加到另行調製的實施例 74C 所合成的化合物(50 mg)、二氯甲烷(3.0 mL)之混合物中後，攪拌 15 分鐘。添加 10%氨水(3.0 mL)，攪拌 5 分鐘後，添加氯化銨水溶液。以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 15 mg(產率：25%)。

【0413】

實施例 80

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(80A) (3S,4S)-3-(3-溴-2-氟苄基)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將乙磺醯氯(204 mg)加到實施例 8F 所合成的化合物(300 mg)、三乙基胺(0.105 mL)、及四氫呋喃(3.0 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=52/48-22/78(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 120 mg(產率：33%)。

【0414】

(80B) (3S,4S)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(24 mg)加到實施例 80A 所合成的化合物(270 mg)、苯基硼酸(134 mg)、磷酸三鉀(236 mg)、四氫呋喃(3.0 mL)之混合物中，氮氣環境下在 80℃攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 250

mg(產率：93%)。

【0415】

(80C) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，5.0 mL)加到實施例 80B 所合成的化合物(250 mg)及乙酸乙酯(2.0 mL)之混合物中，攪拌 2 小時。減壓下餾除溶劑，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 200 mg。

【0416】

(80D) 乙酸(2R)-1-{(3S,4S)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(60 mg)加到實施例 80C 所合成的化合物(100 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.40 mL)、及四氫呋喃(5.0 mL)之混合物，攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 130 mg。

【0417】

(80E) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(106 mg)加到實施例 80D 所合成的化合物(130 mg)、四氫呋喃(2.0 mL)及水(2.0 mL)之混合物，攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以

水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=65/35-35/65(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 42 mg(產率：35%)。

【0418】

實施例 81

N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(81A) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將乙磺醯氯(277 mg)加到實施例 58E 所合成的化合物(600 mg)、三乙基胺(437 mg)及四氫呋喃(4.0 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 570 mg(產率：78%)。

【0419】

(81B) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(95 mg)加到實施例 81A 所合成的化合物(570 mg)、苯基硼酸(205 mg)、磷酸三鉀(475 mg)、四氫呋喃(6.0 mL)之混合物

中，氮氣環境下在 70℃攪拌 12 小時。減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 500 mg(產率：88%)。

【0420】

(81C) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，6.0 mL)加到實施例 81B 所合成的化合物(500 mg)及乙酸乙酯(5.0 mL)之混合物中，攪拌 2 小時。減壓下餾除溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 450 mg。

【0421】

(81D) 乙酸(2R)-1-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將(R)-2-乙醯氧基丙醯氯(76 mg)加到實施例 81C 所合成的化合物(150 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(437 mg)、及二氯甲烷(1.0 mL)之混合物中，攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物 150 mg。

【0422】

(81E) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰(34 mg)加到實施例 81D 所合成

的化合物(150 mg)、四氫呋喃(2.0 mL)及水(0.5 mL)之混合物中，攪拌 12 小時。以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以逆相矽膠管柱層析[溶析溶劑：0.225%甲酸水溶液/乙腈=58/42-38/62(V/V)]純化而獲得標題化合物 80 mg(產率：58%)。

【0423】

(81F) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將實施例 81E 所合成的化合物(60 mg)供至手性 SFC[管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (30 mm I.D.× 250 mm)，移動相：二氧化碳/乙醇=65/35(V/V)]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 28 mg(產率：46%)。

【0424】

實施例 82

N-{(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(82A) N-{(3S,4R)-3-[(3'-氯-2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

在 0℃下將 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺(0.23 mL)加到(S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸(242 mg)、二氯甲烷(3.4 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 45 分鐘。將此反應混合

物及 N,N-二異丙基乙基胺(0.33 mL)在室溫下費時 30 分鐘加到另行調製的實施例 77B 所合成的化合物(57 mg)、二氯甲烷(3.0 mL)之混合物中後，攪拌 15 分鐘。添加 10%氨水(3.0 mL)，攪拌 5 分鐘後，依序添加鹽酸(2 M，6 mL)、飽和碳酸氫鈉水(3 mL)。以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣依序以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50(V/V)]、NH 矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 25 mg(產率：38%)。

【0425】

實施例 83

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(83A) (3S*,4R*)-4-胺基-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 23D 所合成的化合物(15.0 mg)、苯基硼酸(8.8 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(3.0 mg)、磷酸三鉀(22.9 mg)、四氫呋喃(0.6 mL)、水(0.2 mL)之混合物在 60℃下攪拌 1.5 小時。將實施例 23D 所合成的化合物(255 mg)、苯基硼酸(149 mg)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀

(II)甲磺酸鹽(51.7 mg)、磷酸三鉀(389 mg)、四氫呋喃(6 mL)、水(2 mL)之混合物在 60℃下攪拌 2 小時。合併此等反應混合物，添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 252 mg(產率：94%)。

【0426】

(83B) (3S*,4R*)-4-[(乙烯基磺醯基)胺基]-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將乙烯磺醯氯(154 mg)之四氫呋喃(1 mL)溶液加到實施例 83A 所合成的化合物(252 mg)、三乙基胺(0.253 mL)、四氫呋喃(5 mL)之混合物中後，室溫下攪拌 2 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=75/25-50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 294 mg(產率：96%)。

【0427】

(83C) (3S*,4R*)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 83B 所合成的化合物(10.0 mg)、10%鈀碳(5 mg)、乙酸乙酯(1 mL)之混合物在氫氣環境下在室溫下攪拌 2 小時。將實施例 83B 所合成的化合物(284

mg)、10%鈀碳(120 mg)、乙酸乙酯(8 mL)之混合物在氫氣環境下室溫下攪拌 2 小時。合併此等反應混合物而過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=75/25-40/60(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 264 mg(產率：89%)。

【0428】

(83D) (3S,4R)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 83C 所合成的化合物(264 mg)以手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IC (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/2-丙醇=55/45(V/V)，溫度：40℃]純化，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 112 mg(產率：42%)。

【0429】

(83E) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，5 mL)加到實施例 83D 所合成的化合物(112 mg)、1,4-二噁烷(2.5 mL)之混合物中，攪拌 4 小時。將反應混合物以甲苯稀釋後，減壓濃縮而獲得粗製之標題化合物 91.7 mg。

【0430】

(83F) 乙酸(2R)-1-{(3S,4R)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(42.9 mg)加到實施例83E所合成的化合物(25.0 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(14.9 mg)、三乙基胺(0.0313 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)之混合物中，攪拌整夜。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物28.9 mg(產率：98%)。

【0431】

(83G) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(7.0 mg)加到實施例83F所合成的化合物(28.9 mg)、四氫呋喃(1.2 mL)、甲醇(0.4 mL)、水(0.4 mL)之混合物中，攪拌整夜。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物23.7 mg(產率：89%)。

【0432】

實施例84

N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(1,2-

噁唑-3-基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺(84A) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(1,2-噁唑-3-基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(13.4 mg)加到實施例 66C 所合成的化合物(20.0 mg)、異噁唑-3-甲酸(7.9 mg)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(6.4 mg)、三乙基胺(0.0259 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中後，在 30℃下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、鹽酸(0.5 M)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-30/70(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 9.2 mg(產率：43%)。

【0433】

實施例 85

N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-氟-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺(85A) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-氟-2-甲基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

使用實施例 66C 所合成的化合物(20.0 mg)及 2-氟異丁酸(7.4 mg)，藉由與實施例 84A 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 18.6 mg(產率：83%)。

【0434】

實施例 86

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(3S)-3-羥基丁醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(86A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(3S)-3-羥基丁醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(100 mg)及 3-羥基丁酸(30 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 72 mg(產率：65%)。

【0435】

實施例 87

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(87A) N-[(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(0.0696 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(115 mg)加到實施例 74C 所合成的化合物(45.0 mg)、丙酮酸(0.0216 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(1.01 mL)之混合物中，攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙

酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 50.7 mg(產率：定量的)。

【0436】

(87B) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(21.9 mg)加到實施例 87A 所合成的化合物(50.7 mg)、四氫呋喃(1.06 mL)、甲醇-d4(1.06 mL)之混合物中，攪拌 3 小時。添加乙酸(0.0181 mL)之甲醇-d4(0.181 mL)溶液後，在冰冷下添加硼氘化鈉(8.83 mg)而攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，並添加氯化銨水溶液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：乙酸乙酯]純化而獲得標題化合物 43.6 mg(產率：85%)。

【0437】

(87C) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 87B 所合成的化合物(43.6 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 19.2 mg(產率：44%)。

【0438】

實施例 88

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(88A) 2,5-二氟-3-甲基[聯苯]

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(169 mg)、水(8.8 mL)加到 3-溴-2,5-二氟甲苯(CAS 登錄號碼：1416354-32-9，550 mg)、苯基硼酸(648 mg)、磷酸三鉀(1.69 g)、四氫呋喃(26.6 mL)之混合物中，氮氣環境下在 60℃攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，以正己烷稀釋，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷]純化而獲得標題化合物 508 mg(產率：94%)。

【0439】

(88B) 3-(溴甲基)-2,5-二氟[聯苯]

室溫下將 N-溴琥珀醯亞胺(552 mg)及過氧化苯甲醯(125 mg)加到實施例 88A 所合成的化合物(528 mg)及四氯化碳(9.0 mL)之混合物中，加熱回流 3 小時。冷卻至室溫後，添加飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水，並以正己烷稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷]純化而獲得標題化合物 679 mg(產率：93%)。

【0440】

(88C) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯

將 2-側氧基-4-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3,4-二甲酸 O4-三級丁酯 O3-甲酯(CAS 登錄號碼：2241048-56-4，18.2 g)及碳酸銫(99.2 g)加到實施例 88B 所合成的化合物(19.2 g)及 N,N-二甲基甲醯胺(230 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 3 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-70/30(V/V)]純化，而獲得標題化合物 28.7 g(產率：90%)。

【0441】

(88D) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將氯化鋰(12.8 g)加到實施例 88C 所合成的化合物(35.6 g)及二甲亞碸(250 mL)之混合物中，在 130℃攪拌 4 小時，並冷卻至室溫。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-80/20(V/V)]純化，而獲得標題化合物與 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-側氧基-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2,3-二甲酸 2-三級丁酯 3-甲酯之混合物。添加甲醇(600 mL)及氫氧化鈉水

溶液(1 M，151 mL)，在室溫下攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得標題化合物 24.7 g(產率：79%)。

【0442】

(88E) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-(羥基亞胺基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將羥胺鹽酸鹽(13.6 g)、乙酸鈉(21.5 g)加到實施例 88D 所合成的化合物(27.0 g)及乙醇(320 mL)之混合物中，在 80℃下攪拌 2 小時，並冷卻至室溫。減壓下，餾除溶劑，添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物 28.7 g。

【0443】

(88F) 4-胺基-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將氧化鉬(VI)(7.27 g)加到實施例 88E 所合成的化合物(4.33 g)及甲醇(100 mL)之混合物中後，一點一點地添加硼氫化鈉(7.65 g)，在 0℃下攪拌 1 小時。在 0℃下添加氧化鉬(VI)(1.45 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(1.53 g)，在 0℃下攪拌 1 小時。將飽和碳酸氫鈉水加到反應混合物中。在另外的容器中調製實施例 88E 所合成的化合物(11.3 g)及甲醇(260 mL)之混合物，在 0℃下添加氧化鉬(VI)(22.8 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(23.9 g)，在 0℃下攪拌 1 小時。將飽和碳酸氫鈉水加到

反應混合物中。在另外的容器中調製實施例 88E 所合成的化合物(12.7 g)及甲醇(300 mL)之混合物，在 0℃下添加氧化鉬(VI)(25.7 g)，一點一點地添加硼氫化鈉(27.0 g)，在 0℃下攪拌 1 小時。將飽和碳酸氫鈉水加到反應混合物中。將此等合併，添加乙酸乙酯，進行 2 次矽藻土過濾，並以乙酸乙酯洗淨。將濾液減壓下濃縮，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得粗製之標題化合物 23.5 g。

【0444】

(88G) (3S*,4S*)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

在 0℃下將 N,N-二異丙基乙基胺(29.5 mL)加到實施例 88F 所合成的化合物(23.8 g)及四氫呋喃(290 mL)之混合物中，慢慢滴下甲磺醯氯(13.3 g)。室溫下攪拌 2 小時後，添加水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=90/10-55/45(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 16.4 g(3 步驟產率：51%)。

【0445】

(88H) (3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(甲基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將實施例 88G 所合成的化合物(10 g)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IC (20 mm I.D.×

250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 4.6 g(產率：46%)。

【0446】

(88I) N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫乙酸乙酯溶液(4 M，2 mL)加到實施例 88H 所合成的化合物(55 mg)及甲醇(4 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 15 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物的粗製之標題化合物 51 mg。

【0447】

(88J) N-[(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

在室溫下將丙酮酸(0.010 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(59 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.061 mL)加到實施例 88I 所合成的化合物(51.0 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之混合物中，室溫下攪拌 2 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-35/65(V/V)]純化。進一步以 NH 矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=20/80-10/90(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 39 mg(產率：

71%)。

【0448】

(88K) N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將碳酸鉀(18 mg)加到實施例 88J 所合成的化合物(39.0 mg)、四氫呋喃(0.7 mL)及甲醇-d4(0.7 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。添加甲醇-d4(0.7 mL)及乙酸(0.015 mL)之混合物而中和，添加硼氘化鈉 (8 mg)，室溫下攪拌 1 小時。添加飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=55/45-20/80(V/V)]純化，添加二乙基醚，進行超音波處理，濾取而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 27 mg(產率：68%)。

【0449】

實施例 89

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(89A) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]甲磺醯胺

室溫下將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(54.4 mg)加到實施例 66C 所合成的化

合物(40.9 mg)、丙酮酸(0.0100 mL)、三乙基胺(0.0397 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)之混合物中，攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 45.1 mg(產率：定量的)。

【0450】

(89B) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(19.8 mg)加到實施例 89A 所合成的化合物(45.1 mg)、四氫呋喃(0.954 mL)、甲醇-d4(0.954 mL)之混合物中，攪拌 1 小時。室溫下將乙酸(0.0164 mL)之甲醇-d4(0.328 mL)溶液、硼氘化鈉(8.0 mg)加到此反應混合物中，攪拌 1 小時。添加氯化銨水溶液後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得標題化合物 46.4 mg(產率：定量的)。

【0451】

(89C) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 89B 所合成的化合物(46.4 mg)供至手性

HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=50/50(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 28.4 mg(產率：61%)。

【0452】

實施例 90

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(90A) N-[(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]乙磺醯胺

室溫下將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(56.4 mg)加到實施例 83E 所合成的化合物(43.8 mg)、丙酮酸(0.0105 mL)、三乙基胺(0.0411 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)之混合物中，攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 47.2 mg(產率：定量的)。

【0453】

(90B) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(20.5 mg)加到實施例 90A 所合成的

化合物(47.2 mg)、四氫呋喃(0.989 mL)、甲醇-d4(0.989 mL)之混合物中，攪拌 3.5 小時。室溫下將乙酸(0.0170 mL)之甲醇-d4(0.340 mL)溶液加到此反應混合物中，進一步在 0℃下添加硼氘化鈉(8.3 mg)後，室溫下攪拌 2 小時。添加氯化銨水溶液後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得標題化合物 48.5 mg(產率：定量的)。

【0454】

(90C) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將實施例 90B 所合成的化合物(48.5 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=50/50(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 27.7 mg(產率：57%)。

【0455】

實施例 91

N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(91A) 4-胺基-3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

對實施例 63C 所合成的化合物(2.57 g)、甲醇(95

mL)及氧化鉬(VI)(2.47 g)之混合物，室溫下費時30分鐘慢慢滴下硼氫化鋰(約2 M四氫呋喃溶液)(34.3 mL)，並攪拌30分鐘。將飽和碳酸氫鈉水及乙酸乙酯加到反應混合物中後，進行矽藻土過濾。將濾液之溶劑進行減壓濃縮，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得粗製之標題化合物2.40 g。

【0456】

(91B) 4-胺基-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(77.8 mg)、水(3.1 mL)加到實施例91A所合成的化合物(400 mg)、苯基硼酸(224 mg)、磷酸三鉀(585 mg)、四氫呋喃(9.2 mL)之混合物中，氮氣環境下在60℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=60/40-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物251 mg(產率：63%)。

【0457】

(91C) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙烯基磺醯基)胺基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

冰冷下將三乙基胺(0.401 mL)及乙烯磺醯氯(0.161 mL)加到實施例91B所合成的化合物(250 mg)及四氫呋

喃(0.50 mL)之混合物中後，在室溫下攪拌3小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和氯化銨水溶液洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-20/80(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物185 mg(產率：61%)。

【0458】

(91D) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

室溫下將10%鈀碳(含水)(16.3 mg)加到實施例91C所合成的化合物(161 mg)及乙酸乙酯(16.3 mL)之混合物中，氫氣環境下攪拌6小時。進行氮取代後，進行矽藻土過濾。減壓下餾除濾液之溶劑，獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物161 mg。

【0459】

(91E) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

室溫下將氯化氫1,4-二噁烷溶液(4 M，4.0 mL)加到實施例91D所合成的化合物(161 mg)中，攪拌3小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物136 mg。

【0460】

(91F) 乙酸(2R)-1-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙基磺醯基)胺基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

室溫下將三乙基胺(0.0505 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(52.0 mg)加到實施例 91E 所合成的化合物(42.0 mg)、(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0153 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.84 mL)之混合物中，攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，有機層依序以水及飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 20.0 mg(產率：41%)。

【0461】

(91G) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(31.2 mg)加到實施例 91F 所合成的化合物(20.0 mg)、四氫呋喃(1.00 mL)、甲醇(0.50 mL)及水(0.50 mL)之混合物中，並在室溫下攪拌 3 小時。添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層依次以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 17.1 mg(產率：93%)。

【0462】

實施例 92

N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)

丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(92A) 3-(3-溴-2,5-二氟苄基)-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將 N,N-二異丙基乙基胺(0.492 mL)及乙磺醯氯(0.181 mL)加到實施例 58E 所合成的化合物(400 mg)及四氫呋喃(10 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 3 小時。添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.985 mL)及乙磺醯氯(0.363 mL)，在室溫下攪拌 1 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=70/30-50/50(V/V)]純化，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 344 mg(產率：70%)。

【0463】

(92B) 3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙基磺醯基)胺基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯

將苯基硼酸(124 mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(39 mg)及碳酸鈉(537 mg)加到實施例 92A 所合成的化合物(344 mg)、1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)及水(3 mL)之混合物中，在 120℃下攪拌 3 小時，在室溫下冷卻。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=75/25-55/45(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 227 mg(產率：66%)。

【0464】

(92C) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺鹽酸鹽

將氯化氫 1,4-二噁烷溶液(4 M，2 mL)加到實施例 92B 所合成的化合物(104 mg)及甲醇(4 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 15 小時。減壓下餾除溶劑而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 87 mg。

【0465】

(92D) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將丙酮酸(0.017 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(97 mg)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.101 mL)加到實施例 92C 所合成的化合物(87.0 mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 2 小時。將水加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=65/35-45/55(V/V)]純化。再以 NH 矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=40/60-20/80(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 72 mg(產率：77%)。

【0466】

(92E) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將碳酸鉀(31.3 mg)加到實施例 92D 所合成的化合物(72.0 mg)、四氫呋喃(0.7 mL)及甲醇-d4(0.7 mL)之混合物中，在室溫下攪拌 1 小時。添加甲醇-d4(0.7 mL)及乙酸(0.026 mL)之混合液而進行中和，添加硼氘化鈉(13 mg)，並在室溫下攪拌 1 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應混合物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑而獲得的殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=40/60-10/90(V/V)]純化，添加二乙基醚，進行超音波處理而固化，濾取而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 55 mg(產率：75%)。

【0467】

(92F) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將實施例 92E 所合成的化合物(55 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=15/85(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之先溶析出的標題化合物 25 mg(產率：45%)。

【0468】

實施例 93

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-(1H-吡唑-1-基)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(93A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-(1H-吡唑-1-基)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯

胺

使用實施例 25B 所合成的化合物(50 mg)及 2-(吡唑-1-基)丙酸(25 mg)，藉由與實施例 31C 同樣的方法而獲得標題化合物 9.7 mg(產率：16%)。

【0469】

實施例 94

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(94A) N-[(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基]乙磺醯胺

室溫下將 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(80.5 mg)加到實施例 80C 所合成的化合物(60.0 mg)、丙酮酸(0.0147 mL)、三乙基胺(0.0587 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之混合物中，攪拌 3 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=55/45-10/90(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 78.9 mg(產率：定量的)。

【0470】

(94B) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(29.2 mg)加到實施例 94A 所合成的化合物(78.9 mg)、四氫呋喃(1.41 mL)、甲醇-d4(1.41 mL)之混合物中，攪拌 1.5 小時。室溫下將乙酸(0.0242

mL)之甲醇-d4(0.484 mL)溶液加到此反應混合物中，再在 0℃下添加硼氘化鈉(11.8 mg)後，室溫下攪拌 2 小時。添加氯化銨水溶液後，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，並以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得標題化合物 61.8 mg(產率：94%)。

【0471】

(94C) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將實施例 94B 所合成的化合物(61.8 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=45/55(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 41.8 mg(產率：68%)。

【0472】

實施例 95

N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

(95A) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-(2-側氧基丙醯基)-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將 N,N-二異丙基乙基胺(0.133 mL)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(220 mg)加到實施例 91E 所合成的化合物(88.8 mg)、丙

酮酸(0.0412 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(1.93 mL)之混合物中，攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)之標題化合物 80.0 mg(產率：84%)。

【0473】

(95B) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

室溫下將碳酸鉀(33.5 mg)加到實施例 95A 所合成的化合物(80.0 mg)、四氫呋喃(1.62 mL)、甲醇-d4(1.62 mL)之混合物中，攪拌 4 小時。添加乙酸(0.0305 mL)之甲醇-d4(0.305 mL)溶液後，室溫下添加硼氘化鈉(20.3 mg)而攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，添加氯化銨水溶液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100 (V/V)]純化而獲得標題化合物 75.3 mg(產率：93%)。

【0474】

(95C) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙磺醯胺

將實施例 95B 所合成的化合物(73.6 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IH (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/2-丙醇=80/20-50/50 (V/V)，溫度：40℃]，進行 4 化合物溶析，獲得呈單一非鏡像異

構物且單一鏡像異構物之其中第 2 溶析出的標題化合物 21.5 mg(產率：29%)。

【0475】

實施例 96

N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙烯磺醯胺 (96A) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙烯磺醯胺鹽酸鹽

使用實施例 91C 所合成的化合物(16.9 mg)，藉由與實施例 8H 同樣的方法，而獲得呈單一非鏡像異構物(消旋物)的粗製之標題化合物 14.9 mg。

【0476】

(96B) 乙酸(2R)-1-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-4-[(乙烯基磺醯基)胺基]-5-氟-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-2-基}-1-側氧基丙烷-2-基酯

使用實施例 96A 所合成的化合物(42.0 mg)及(R)-2-乙醯氧基丙酸(0.0154 mL)，藉由與實施例 5H 同樣的方法，而獲得標題化合物 22.3 mg(產率：45%)。

【0477】

(96C) N-{3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}乙烯磺醯胺

室溫下將氫氧化鋰一水合物(23.1 mg)加到實施例 96B 所合成的化合物(14.8 mg)、四氫呋喃(1.00 mL)、甲醇(0.50 mL)及水(0.50 mL)之混合物中，室溫下攪拌 3 小時。添加飽和食鹽水後，以乙酸乙酯萃取，將有機層以

硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化。將獲得的化合物供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.× 250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 4.52 mg(產率：33%)。

【0478】

實施例 97

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺(97A) N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

室溫下將硼氘化鈉(12.1 mg)加到實施例 76A 所合成的化合物(64.0 mg)及四氫呋喃(2.1 mL)之混合物中，室溫下攪拌 1 小時。以乙酸乙酯稀釋，添加氯化銨水溶液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=2/1-0/1(V/V)]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物 33.9 mg(產率：53%)。

【0479】

實施例 98

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-

2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(98A) N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

在0℃下將硼氘化鈉(10.3 mg)加到實施例88J所合成的化合物(57.1 mg)及四氫呋喃(1.23 mL)之混合物中，在0℃下攪拌3小時。添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯稀釋。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以製備薄層矽膠層析[溶析溶劑：乙酸乙酯]純化而獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之標題化合物33.1 mg(產率：58%)。

【0480】

實施例99

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(99A) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

冰冷下將硼氘化鈉(79.1 mg)加到實施例89A所合成的化合物(437 mg)及四氫呋喃(10.0 mL)之混合物中，攪拌3小時。添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯稀釋。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正

己烷/乙酸乙酯=100/0-0/100(V/V)]純化而獲得標題化合物 422 mg(產率：96%)。

【0481】

(99B) N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 99A 所合成的化合物(422 mg)供至手性HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=50/50(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 190 mg(產率：45%)。

【0482】

實施例 100

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

(100A) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

冰冷下將硼氘化鈉(17.4 mg)加到實施例 87A 所合成的化合物(100 mg)及四氫呋喃(2.08 mL)之混合物中，攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯稀釋。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析[溶析溶劑：正己烷/乙酸乙酯=50/50-0/100(V/V)]純化而獲得標

題化合物 38.0 mg(產率：38%)。

【0483】

(100B) N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺

將實施例 100A 所合成的化合物(38.0 mg)供至手性 HPLC[管柱：CHIRALPAK(註冊商標) IG (20 mm I.D.×250 mm)，移動相：正己烷/乙醇=70/30(V/V)，溫度：40℃]，獲得呈單一非鏡像異構物且單一鏡像異構物之後溶析出的標題化合物 23.3 mg(產率：61%)。

【0484】

試驗例 1

OX2R 促效劑活性之評價

將強制表現人類 OX2R 的中國倉鼠卵巢 K1(CHO-K1)細胞(GenScript)以 7500 個細胞/孔接種於 384 孔微量盤(Corning)中並培養 24 小時。添加 20 μL 之 Calcium Kit II(同仁化學研究所)內之上樣緩衝液(loading buffer)(最終濃度為 1.25 mM 丙磺舒(Probenecid)、包含 2.5 μg/mL Fluo 4-AM 的 25 mM HEPES、漢克平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution)、0.06% Pluronic F-127、淬滅緩衝液(Quenching buffer))，靜置 30 分鐘。添加 10 μL 參考化合物(WO2019/027058 之實施例 435，N-[(2S,3S)-2-[[3-(3,5-二氟苯基)-2-氟-苯基]甲基]-1-(2-羥基-2-甲基-丙醯基)吡咯啶-3-基]乙磺醯胺)或被試驗化合物，使用 FDSS7000EX(Hamamatsu Photonics)，將細胞

內鈣離子濃度變化設為利用 480 nm 及 540 nm 之二波長激發的螢光強度比而進行測定。此外，參考化合物或被試驗化合物係溶解於 DMSO(DMSO 的最終濃度為 0.5%)，以檢驗緩衝液(assay buffer)(20 mM HEPES、漢克平衡鹽溶液、0.1% BSA)稀釋。被試驗化合物或參考化合物之添加後，將 5 秒至 7 秒之螢光值的最大值與最小值的差作為指標。將不包含被試驗化合物的添加檢驗緩衝液的孔之值設為 0%，添加參考化合物 5 μM 的孔的值設為 100%而算出。從添加各種濃度之被試驗化合物之際的值，求得 50%作用濃度(EC50 值)。EC50 值作為各化合物之促效劑活性而示於表 1。

【0485】[表 1]

實施例	hOX2R EC50 (nM)	實施例	hOX2R EC50 (nM)	實施例	hOX2R EC50 (nM)
1	67	35	75	69	35
2	89	36	62	70	26
3	92	37	18	71	39
4	225	38	68	72	112
5	239	39	94	73	50
6	69	40	49	74	72
7	213	41	31	75	78
8	83	42	28	76	18
9	89	43	49	77	46
10	297	44	22	78	69
11	60	45	115	79	40
12	27	46	106	80	16
13	1145	47	117	81	43
14	298	48	33	82	79
15	303	49	20	83	19
16	11	50	41	84	231
17	108	51	33	85	275
18	784	52	34	86	112
19	380	53	19	87	30
20	32	54	22	88	43
21	217	55	591	89	18
22	80	56	244	90	21
23	34	57	38	91	39
24	15	58	38	92	20
25	24	59	88	93	23
26	35	60	75	94	22
27	61	61	40	95	19
28	247	62	14	96	9.9
29	253	63	22	97	21
30	148	64	41	98	36
31	189	65	393	99	27
32	535	66	57	100	43
33	326	67	70		
34	289	68	37		

【0486】

試驗例 2

自發運動量的亢進

嚙齒類的自發運動量之亢進能成為清醒作用之指標。對於在小鼠的被試驗化合物之清醒作用，以自發運動量的亢進作為指標進行實驗。於實驗使用雄性C57BL/6J小鼠(6週齡，The Jackson Laboratory Japan，

各組 6-8 例)。使小鼠在實施測定的房間的飼養籠中馴化 1 小時以上，直到實驗為止。馴化後，將小鼠放入附有紅外線感測器的自發運動量測定裝置(行為解析裝置 SCANET-40 系列，Melquest 有限公司)中，開始測定。2 小時後，經口投予溶劑或被試驗化合物(10mg/kg 體重)之任一者，並立即放回測定裝置再測定 2 小時。被試驗化合物係懸浮在 0.5w/v%甲基纖維素 400 溶液(和光純藥工業股份有限公司，日本)。自發運動量係每 5 分鐘進行計數，對於各處理組算出投予後 1 小時的累積計數。算出將溶劑投予組的自發運動量設為 100%之際之被試驗化合物投予組中的自發運動量相對於其之比例並示於表 2 中。

【0487】[表 2]

被試驗化合物	自發運動量(%)
溶劑	100
實施例 97	601
實施例 98	281
實施例 87	221
實施例 89	412

【0488】

試驗例 3

由 OX2R 促效劑之 ERM 生成的評價

將被試驗化合物(最終濃度為 500 μM，溶解於 DMSO/乙腈=1/9)、儲集的人類肝臟微粒體(最終濃度為 2 mg/mL)、還原態 L-麩胱甘肽(GSH，最終濃度為 0.5 mM)、磷酸鉀緩衝液(pH7.4，最終濃度為 100 mM)及安

定同位素標識GSH(SI-GSH，最終濃度為0.5 mM)混和而在37℃預培養3分鐘後，添加葡萄糖6-磷酸(Glucose-6-phosphate)(最終濃度為25 mM)、β-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(β-Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)(最終濃度為0.25 mM)、葡萄糖6-磷酸去氫酶(最終濃度為2 U/mL)、氯化鎂(最終濃度為10 mM)之混液，在37℃培養60分鐘。培養後，添加2倍量之乙腈而將反應停止。將離心分離(約1200×g、4℃、15分鐘)後之上清液的一部分注入液體層析-四極-飛行時間型質量分析計(Q-Tof)而進行分析。算出由被試驗化合物之化學結構式所預測的代謝物之GSH加成物、及SI-GSH加成物的質量數，並確認測定檢體中是否存在相當的峰。代謝物之GSH加成物及SI-GSH加成物的檢測峰具有相同的滯留時間，擷取峰面積大致相同的峰作為成對峰。將判斷為代謝物GSH加成物的成對峰存在的情形設為有ERM生成潛力(陽性)，將不存在的情形設為沒有ERM生成潛力(陰性)。

【0489】關於實施例10、32、58、59、62、67、74、76、77、88、92、94、97、及98記載之化合物，確認為陰性。

【0490】

試驗例4

OX2R促效劑之代謝安定性的評價

將被試驗化合物(最終濃度為1 μM，溶解於DMSO/乙腈=1/9)、儲集的人類肝臟微粒體(最終濃度為0.5

mg/mL)、磷酸鈉緩衝液(pH7.4，最終濃度為 100 mM)混和而在 37℃預培養 15 分鐘後，添加葡萄糖 6-磷酸(最終濃度為 10mM)、葡萄糖 6-磷酸去氫酶(最終濃度為 1 U/mL)、氯化鎂(最終濃度為 3.3 mM)之混液，採取一定量後，添加 4.5 倍量之含有內部標準物質(最終濃度：非那西汀(Phenacetin)：1 ng/mL，尼氟酸(Niflumic acid)：15 ng/mL，呋塞米(Furosemide)：20 ng/mL)的乙腈/甲醇混液(75/25，v/v)，將反應停止(0min 樣品)。接著，添加 β-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(最終濃度為 1 mM)，在 37℃培養 30 分鐘後，採取一定量而添加 4.5 倍量之含有內部標準物質的乙腈/甲醇混液(75/25，v/v)，將反應停止(30min 樣品)。將兩樣品一起離心分離(約 1200×g、4℃、15 分鐘)後之上清液的一部分注入液體層析-串聯四極型質量分析計(LC-MS/MS)而進行分析。藉由將 30min 樣品之被試驗化合物/內部標準物質比與 0min 樣品進行比較，算出被試驗化合物之殘存率，而評價代謝安定性。

如表 3 所示，於特定位置被氘化的實施例 76、87、88、89、95、97、98、99、及 100 記載之化合物，與未氘化的對應的化合物比較而確認代謝安定性提升。

【0491】[表 3]

非氘化化合物 實施例	人類代謝安定性 殘存率(%)	氘化化合物 實施例	人類代謝安定性 殘存率(%)
25	34	76	59
		97	57
53	49	89	75
		99	78
58	34	88	59
		98	58
63	38	87	70
		100	70
91	25	95	52

【0492】將實施例記載之化合物的物理化學數據匯整於以下表 4 中。

【0493】[表 4-1]

實施例	數據
1A	1H-NMR (CDCl3) δ: 4.58 (2H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.35-7.49 (2H, m).
1B	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.29-0.38 (1H, m), 1.44-1.52 (9H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.39-2.48 (1.6H, m), 2.51-2.58 (0.4H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.83-4.00 (1.6H, m), 4.09-4.17 (0.4H, m), 4.66-4.73 (0.4H, m), 4.84-4.91 (0.6H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 6.95-7.04 (2H, m), 7.07-7.18 (2H, m), 7.23-7.33 (1H, m).
1C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.46-1.63 (7H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41-2.51 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 4.87-4.99 (2H, m), 6.72-6.84 (1H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m).
1D	MS(ESI/APCI) m/z: 461 [M + H]+
1E	MS(ESI/APCI) m/z: 537 [M - H]-
1G	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.37-1.42 (6H, m), 1.43-1.50 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.31-2.45 (4H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 4.15-4.26 (2H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 5.16-5.26 (1H, m), 6.75-6.87 (1H, m), 7.05-7.16 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.73-7.84 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
2A	MS(ESI) m/z: 475 [M + H]+
2B	MS(ESI) m/z: 461 [M + H]+
2C	MS(ESI) m/z: 461 [M + H]+
2D	MS(ESI) m/z: 568 [M + H]+
2E	1H-NMR(CD3OD) δ: 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.37-1.44 (1H, m), 2.36 (2H, d, J = 4.0 Hz), 2.52-2.57 (1H, m), 2.63 (1H, s), 2.69 (6H, s), 2.85-2.90 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.22-5.28 (2H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.15-7.30 (4H, m), 7.62-7.65 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 526 [M + H]+
3A	MS(ESI/APCI) m/z: 551 [M - H]-
3B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.02-1.11 (3H, m), 1.34-1.40 (6H, m), 1.41-1.49 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.61-2.75 (3H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 4.69-4.79 (2H, m), 5.19-5.29 (1H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.72-7.79 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 511 [M + H]+
4A	MS(ESI) m/z: 567 [M + H]+
4B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.13-1.20 (6H, m), 1.33-1.37 (6H, m), 1.42-1.47 (1H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.52-2.54 (1H, m), 2.74-2.75 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 4.73-4.75 (1H, m), 5.30-5.33 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 525 [M + H]+
5A	MS(ESI) m/z: 332 [M + H]+
5B	MS(ESI) m/z: 376 [M - 三級丁基 + H]+
5C	MS(ESI) m/z: 447 [M + H]+
5D	MS(ESI) m/z: 377 [M - 三級丁基 + H]+
5F	MS(ESI) m/z: 469 [M – 三級丁基 + H]+
5G	MS(ESI/APCI) m/z: 425 [M + H]+
5H	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.95-0.99 (3H, m), 1.39-1.43 (1H, m), 2.08-2.16 (7H, m), 2.47-2.48 (1H, m), 2.53-2.56 (4H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 2.91-2.95 (1H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 5.07-5.09 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.87-7.89 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 519 [M + H]+
6A	MS(ESI) m/z: 551 [M + Na]+
6B	MS(ESI/APCI) m/z: 429 [M + H]+
6C	MS(ESI/APCI) m/z: 557 [M + H]+

[表 4-2]

6D	1H-NMR (CD3OD) δ: 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.47 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.28-2.46 (2H, m), 2.49-2.66 (2H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 3.52-3.55 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.03-5.12 (1H, m), 5.14-5.26 (2H, m), 5.32 (1H, m), 6.93-6.95 (1H, m), 7.15-7.31 (4H, m), 7.63-7.70 (1H, m). MS(ESI) m/z: 515 [M + H]+
7A	1H-NMR (CD3OD) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73-1.78 (1H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.20-2.31 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.92-2.96 (2H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.19-4.22 (1H, m), 4.91-4.95 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 496 [M + H]+
8A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.22-0.45 (1H, m), 1.44-1.52 (9H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.36-2.54 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.76-4.09 (5H, m), 4.62-4.89 (1H, m), 6.85-6.93 (1H, m), 6.97-7.09 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m).
8B	MS(ESI/APCI) m/z: 298 [M + H]+
8C	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.99-1.45 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.32-1.70 (1H, m), 2.37 (1H, brs), 2.52-2.64 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.39-3.79 (1H, m), 4.55-4.91 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 342 [M − 三級丁基 + H]+
8D	MS(ESI/APCI) m/z: 313 [M - Boc + H]+
8F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.22 (9H, s), 1.29-1.33 (1H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.46-4.56 (1H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 6.94 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.35-7.41 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 399 [M + H]+
8G	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.25-1.32 (9H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.85-2.94 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.51-4.60 (1H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.29-7.43 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 421 [M − 三級丁基 + H]+
8I	MS(ESI/APCI) m/z: 505 [M + H]+
8J	MS(ESI/APCI) m/z: 539 [M + H]+
8K	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.44-1.49 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 4.14-4.32 (2H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.26-5.29 (1H, m), 7.10-7.27 (5H, m), 7.75-7.86 (1 H, m) MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
9A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.56 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.02-2.09 (1H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J = 10.4, 6.0 Hz), 2.68-2.75 (3H, m), 3.13 (1H, dd, J = 14.2, 5.6 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.82-3.92 (4H, m), 4.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.16 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.87-4.93 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.79-6.89 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.70-7.77 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 508 [M + H]+
10A	MS(ESI/APCI) m/z: 503 [M + H]+
10B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.43-1.48 (6H, m), 1.54-1.57 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.36-2.38 (4H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.70-2.72 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 4.78-4.79 (1H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 5.23-5.27 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 7.77-7.78 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 461 [M + H]+
11A	MS(ESI/APCI) m/z: 517 [M + H]+
11B	1H-NMR (CDCl3): δ 1.40-1.51 (7H, m), 2.13- 2.22 (1H, m), 2.29-2.39 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 4.92-5.03(1H, m), 5.16-5.29 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.28-7.41 (4H, m), 7.72-7.80 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 475 [M + H]+
12B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40-1.42 (9H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.74-

[表 4-3]

	2.92 (1H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.78-3.88 (3H, m), 4.42-4.43 (1H, m), 4.78-5.25 (1H, m).
12C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40-1.46 (9H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.68-2.87 (3H, m), 3.79-3.86 (3H, m), 4.71-5.14 (2H, m).
12D	MS(ESI/APCI) m/z: 408 [M - 三級丁基 + H]+
12E	MS(ESI/APCI) m/z: 474 [M - H]-
12F	MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
12G	MS(ESI/APCI) m/z: 555 [M - H]-
12H	MS(ESI/APCI) m/z: 515 [M + H]+
12I	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.29-1.38 (6H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.92-2.97 (4H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 4.33-4.43 (1H, m), 4.82-4.94 (1H, m), 5.20-5.39 (2H, m), 6.73-6.83 (1H, m), 7.03-7.25 (4H, m), 7.51-7.62 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 515 [M + H]+
13A	MS(ESI/APCI) m/z: 382, 384 [M – 三級丁基 + H]+
13B	MS(ESI/APCI) m/z: 408, 410 [M + H]+
13C	MS(ESI/APCI) m/z: 408, 410 [M + H]+
13D	MS(ESI/APCI) m/z: 485 [M - H]-
13E	MS(ESI/APCI) m/z: 521 [M + H]+
13F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.41-1.50 (7H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.31-2.41 (1H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.68-4.80 (2H, m), 5.20-5.29 (1H, m), 6.74-6.84 (1H, m), 7.09-7.18 (2H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
14A	MS(ESI/APCI) m/z: 533 [M + H]+
14B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.43 (6H, s), 1.48-1.49 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.34-2.42 (1H, m), 2.54-2.55 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.91-2.93 (1H, m), 3.36-3.39 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.21-4.24 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m), 5.00-5.03 (1H, m), 5.21-5.23 (1H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m),7.78-7.81 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 491 [M + H]+
15A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.31 (9H, s), 2.10 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.27-2.32 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J = 11.9, 4.2 Hz), 2.58-2.64 (4H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 8.2 Hz), 4.21 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.7 Hz), 4.79-4.87 (2H, m), 6.81 (1H, tt, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.2, 1.4 Hz), 7.49 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M – Boc + H]+
15B	1H-NMR (CD3OD) δ: 2.00 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 2.16 (1H, dd, J = 12.1, 9.4 Hz), 2.41-2.49 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.03-3.15 (1H, m), 3.47-3.48 (1H, m), 3.85 (1H, q, J = 5.0 Hz), 4.30-4.35 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.02 (1H, tt, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44-7.53 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M + H]+
15C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.45-1.50 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.41-2.48 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.27-3.42 (1H, m), 3.75-3.94 (1H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 4.28-4.49 (2H, m), 5.00 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.10-5.21 (1H, m), 6.77-6.90 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.77-7.92 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
16A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.13-1.44 (3H, m), 1.46-1.52 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.70-2.71 (1H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 4.92-4.93 (1H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
17A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.50-1.53 (1H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.39-2.45 (3H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.66-2.69 (1H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 3.33 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 3.78-3.95 (2H, m), 4.17-4.20

[表 4-4]

	(1H, m), 4.48-4.64 (2H, m), 4.97-5.00 (1H, m), 5.16-5.20 (1H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.77-7.91 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 509 [M + H]+
18A	MS(ESI/APCI) m/z: 571 [M + H]+
18B	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.42 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.46-1.49 (1H, m), 2.16-2.21 (1H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 2.89-2.94 (1H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 4.76-4.80 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.21-5.27 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.76-7.82 (3 H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 529 [M + H]+
19A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.07-1.20 (2H, m), 1.23-1.35 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 2.19-2.21 (1H, m), 2.37-2.45 (4H, m), 2.55-2.56 (1H, m), 2.68-2.70 (1H, m), 3.01-3.02 (1H, m), 3.37-3.38 (1H, m), 4.23-4.25 (1H, m), 4.87-4.89 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.10-5.11 (1H, m), 6.81-6.82 (1H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
20A	1H-NMR (CDCl3): δ 0.72-0.88 (3H, m), 0.97-1.08 (1H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.28-2.45 (4H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.76-4.94 (2H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18-7.24 (2H, m), 7.77-7.86 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
21A	MS(ESI/APCI) m/z: 425 [M - Boc + H]+
21B	MS(ESI/APCI) m/z: 510 [M + H]+
21C	MS(ESI/APCI) m/z: 410 [M + H]+
21D	MS(ESI/APCI) m/z: 538 [M + H]+
21E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.36-1.39 (6H, m), 1.43-1.48 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.35-2.37 (1H, m), 2.46-2.58 (4H, m), 2.68-2.69 (1H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 4.92-4.95 (1H, m), 5.01-5.02 (1H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.66-7.83 (4H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 496 [M + H]+
22A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.37-2.41 (3H, m), 6.84-6.91 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 8.33-8.39 (1H, m).
22B	1H-NMR (CDCl3) δ: 4.50-4.53 (2H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 8.47-8.54 (1H, m).
22C	MS(ESI/APCI) m/z: 491 [M + H]+
22D	MS(ESI/APCI) m/z: 433 [M + H]+
22E	MS(ESI/APCI) m/z: 365 [M + Na]+
22F	MS(ESI/APCI) m/z: 401 [M + H]+
22G	MS(ESI/APCI) m/z: 416 [M + H]+
22H	MS(ESI/APCI) m/z: 402 [M + H]+
22I	MS(ESI/APCI) m/z: 480 [M + H]+
22J	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.66-0.84 (3H, m), 0.92-1.07 (1H, m), 1.48-1.52 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.40-2.74 (6H, m), 2.86-3.11 (1H, m), 3.27-3.47 (1H, m), 4.13-4.32 (1H, m), 4.71-4.92 (2H, m), 5.20 (1H, brs), 6.78-6.95 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 4.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 480 [M + H]+
23A	MS(ESI/APCI) m/z: 376, 374 [M – Boc + H]+
23B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.49 (9H, s), 2.16-2.50 (3H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.51-3.80 (1H, m), 4.63-4.89 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.39-7.50 (1H, m).
23C	MS(ESI/APCI) m/z: 433, 431 [M + H]+
23D	MS(ESI/APCI) m/z: 319, 317 [M – Boc +H]+
23E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.23 (9H, s), 1.84 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.39 (1H, dd, J = 14.1, 6.7 Hz), 4.33-4.38 (1H, m), 4.51-4.59 (1H, m), 4.78-4.83 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m).

[表 4-5]

	MS(ESI/APCI) m/z: 397, 395 [M – Boc + H]+
23F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.25 (9H, s), 1.84 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.32-2.38 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J = 14.1, 8.6 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.1, 7.4 Hz), 4.36 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.55 (1H, td, J = 12.4, 6.5 Hz), 4.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.84-4.90 (1H, m), 6.78 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 429 [M – Boc + H]+
23G	MS(ESI/APCI) m/z: 429 [M + H]+
23H	MS(ESI/APCI) m/z: 543 [M + H]+
23I	MS(ESI/APCI) m/z: 501 [M + H]+
23J	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.96 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.46-2.52 (1H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 4.17-4.31 (2H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.37-5.39 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 7.06-7.08 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 501 [M + H]+
24A	MS(ESI/APCI) m/z: 547 [M + Na]+
24B	MS(ESI/APCI) m/z: 425 [M + H]+
24C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.49 (1H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.36-2.41 (1H, m), 2.48-2.52 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.68-2.71 (1H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.19-4.30 (3H, m), 4.87-4.95 (1H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 6.55 (1H, t, J = 16.4 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.61-7.69 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
25A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.34 (9H, s), 1.36-1.43 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 14.1, 6.1 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 8.6 Hz), 4.18-4.25 (1H, m), 4.54-4.90 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.41-7.57 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 375 [M – Boc + H]+
25B	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.01-2.27 (4H, m), 2.66-2.77 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J = 14.7, 9.8 Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 4.19-4.32 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.39-7.53 (5H, m), 7.55-7.61 (3H, m), 8.89-9.00 (1H, m), 9.15 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 375 [M + H]+
25C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.15-1.17 (3H, m), 1.48-1.51 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.36-2.40 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.50-2.54 (1H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 4.22-4.31 (3H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.26-5.32 (1H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m) MS(ESI/APCI) m/z: 447 [M + H]+
26A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.21-1.27 (1H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.67-2.74 (1H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.25-4.33 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 6.76-6.88 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.62-7.69 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
27A	1H-NMR (CDCl3): δ 1.44-1.48 (1H, m), 2.11-2.31 (1H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.61-2.65 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.01-3.11 (1H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 4.80-4.94 (2H, m), 6.76-6.88 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.62-7.74 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 468 [M + H]+
28A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.42-1.47 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.49-2.54 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.35 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.36-4.39 (1H, m,), 4.98 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.15-5.21 (1H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.79-7.83 (1H, m).

[表 4-6]

	MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
29A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.07-2.23 (2H, m), 2.31-2.48 (5H, m), 2.57 (1H, br s), 2.70 (1H, s), 2.89 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.30 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.17 (1H, t, J = 10.2 Hz), 4.72 (2H, s), 4.89 (1H, br s), 4.96 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.17 (1H, br s), 6.81 (1H, tt, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.71 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
30A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.08-2.25 (2H, m), 2.32-2.42 (4H, m), 2.44 (1H, br s), 2.56 (1H, s), 2.70 (1H, s), 2.92 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.33 (1H, t, J = 11.9 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 13.5, 8.0 Hz), 4.74 (2H, br s), 4.91 (2H, d, J = 10.2 Hz), 5.13 (1H, br s), 6.82 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.73 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
31A	MS(ESI/APCI) m/z: 418 [M - Boc + H]+
31B	MS(ESI/APCI) m/z: 418 [M + H]+
31C	MS(ESI/APCI) m/z: 532 [M + H]+
31D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.49 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.18-2.26 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 13.5, 6.1 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 14.1, 8.6 Hz), 3.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.18-4.32 (3H, m), 4.89 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.62-7.69 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 490 [M + H]+
32A	MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
32B	MS(ESI/APCI) m/z: 379 [M + H]+
32C	MS(ESI/APCI) m/z: 493 [M + H]+
32D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.18 (1H, t, J = 10.1 Hz), 2.35-2.46 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.54 (1H, m), 2.71 (1H, q, J = 5.7 Hz), 2.86-2.97 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 14.7, 9.2 Hz), 3.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.23 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.27-4.35 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.18-5.27 (1H, m), 6.64-6.71 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.37-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 451 [M + H]+
33A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.27-1.35 (2H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.64-2.76 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 14.4, 9.5 Hz), 4.23 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.84-4.91 (1H, m), 4.96 (1H, q, J = 4.9 Hz), 5.04-5.13 (1H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 504 [M + H]+
34A	MS(ESI/APCI) m/z: 511 [M + H]+
34B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.43-1.49 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.51 (1H, brs), 3.98-4.15 (3H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.16-5.26 (1H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.09-7.12 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.66-7.76 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 469 [M + H]+
35A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.91 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.45-1.49 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.00-3.12 (1H, m), 3.37-3.47 (1H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 4.89 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.77-6.87 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m),7.57-7.64 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 496 [M + H]+
36A	MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
36B	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.63-0.91 (4H, m), 1.24-1.28 (1H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 2.82-3.08 (4H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.79-4.89 (2H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 7.06-7.08 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.48-7.58 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
37A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-1.49 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m),

[表 4-7]

	2.27-2.37 (1H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.60-2.64 (4H, m), 2.97-3.13 (3H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.93 (1H, brs), 4.16-4.24 (1H, m), 4.28-4.39 (1H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 4.92-5.03 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.48-7.62 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 446 [M + H]+
38A	MS(ESI/APCI) m/z: 555 [M + H]+
38B	MS(ESI/APCI) m/z: 455 [M + H]+
38C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.47 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.67-2.71 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 527 [M + H]+
39A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.04-0.13 (2H, m), 0.36-0.45 (2H, m), 0.75-0.87 (1H, m), 1.49-1.53 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.61-2.67 (1H, m), 2.87-3.01 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.87-4.95 (1H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.0 Hz),7.62-7.68 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 508 [M + H]+
40A	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M – Boc + H]+
40B	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M + H]+
40C	MS(ESI/APCI) m/z: 507 [M + H]+
40D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.46-1.50 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.37-2.43 (1H, m), 2.49-2.57 (4H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.19-4.31 (3H, m), 4.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
41A	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M - Boc + H]+
41B	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M + H]+
41C	MS(ESI/APCI) m/z: 529 [M + H]+
41D	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.73-0.78 (2H, m), 0.96-1.02 (2H, m), 1.17-1.19 (3H, m), 1.48-1.51 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.37-2.39 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.49-2.54 (1H, m), 2.71-2.72 (1H, m), 2.93-2.95 (1H, m), 3.33-3.37 (1H, m), 3.63-3.65 (1H, m), 4.19-4.32 (3H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 5.27-5.31 (1H, m), 7.07-7.09 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.27-7.37 (3H, m),7.62-7.63 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 487 [M + H]+
42A	MS(ESI/APCI) m/z: 459 [M – Boc + H]+
42B	MS(ESI/APCI) m/z: 459 [M + H]+
42C	1H-NMR (DMSO) δ: 0.84-0.89 (3H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 2.22-2.29 (2H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 2.82-2.89 (4H, m), 3.98-4.22 (3H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 4.46-4.58 (1H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.55-7.64 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 531 [M + H]+
43A	MS(ESI/APCI) m/z: 516 [M + H]+
43B	MS(ESI/APCI) m/z: 416 [M + H]+
43C	MS(ESI/APCI) m/z: 530 [M + H]+
43D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.00-1.02 (2H, m), 1.05-1.11 (2H, m), 1.18-1.20 (3H, m), 1.46-1.51 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.39-2.41 (1H, m), 2.47-2.54 (4H, m), 2.71-2.72 (1H, m), 2.92-2.94 (1H, m), 3.34-3.36 (1H, m), 3.58-3.76 (1H, m), 4.20-4.33 (3H, m), 5.02-5.04 (1H, m), 5.25-5.29 (1H, m), 7.08-7.09 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 7.76-7.78 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 488 [M + H]+
44B	MS(ESI/APCI) m/z: 401 [M – Boc + H]+
44C	MS(ESI/APCI) m/z: 401 [M + H]+

[表 4-8]

44D	MS(ESI/APCI) m/z: 515 [M + H]+
44E	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.73-0.86 (2H, m), 0.99-1.09 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.42-1.50 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.69-2.77 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J = 14.1, 8.6 Hz), 3.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.18-4.32 (3H, m), 4.83 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.51-7.60 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 473 [M + H]+
45A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.54-0.66 (2H, m), 0.83-1.10 (3H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.32-3.44 (1H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.63-4.85 (2H, m), 4.88-4.96 (1H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.76-7.83 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 487 [M + H]+
46B	MS(ESI/APCI) m/z: 417 [M + H]+
46C	MS(ESI/APCI) m/z: 519 [M + Na]+
46D	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M – Boc + H]+
46E	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M + H]+
46F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.45-1.55 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.78-2.80 (2H, m), 2.89-3.13 (2H, m), 3.26-3.46 (1H, m), 4.21-4.44 (2H, m), 4.97-5.34 (2H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.38-7.69 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 469 [M + H]+
47A	MS(ESI/APCI) m/z: 526 [M + H]+
47B	MS(ESI/APCI) m/z: 426 [M + H]+
47C	MS(ESI/APCI) m/z: 540 [M + H]+
47D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.46-1.52 (1H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.40-2.42 (1H, m), 2.49-2.56 (4H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.36-3.39 (1H, m), 3.56-3.76 (1H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 4.27-4.36 (2H, m), 4.93 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.27-5.30 (1H, m), 6.68 (1H, t, J = 15.2 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.89-7.94 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 498 [M + H]+
48A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.08-2.21 (1H, m), 2.35-2.44 (4H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, q, J = 5.2 Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 4.09 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.20 (1H, t, J = 10.0 Hz), 4.73 (1H, q, J = 4.8 Hz), 4.97 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.23 (1H, td, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.83 (1H, tt, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
49A	MS(ESI/APCI) m/z: 443 [M – Boc + H]+
49B	MS(ESI/APCI) m/z: 443 [M + H]+
49C	MS(ESI/APCI) m/z: 571 [M + H]+
49D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.35-1.37 (6H, m), 1.91-1.96 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.94-2.97 (1H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 4.39-4.43 (1H, m), 4.84-4.97 (2H, m), 5.29-5.41 (1H, m), 6.52-6.65 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.61-7.63 (1H, m),7.65-7.72 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 529 [M + H]+
50A	MS(ESI/APCI) m/z: 515 [M + Na]+
50B	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M + H]+
50C	MS(ESI/APCI) m/z: 521 [M + H]+
50D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.33-1.36 (6H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.96-2.99 (1H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.82-4.98 (2H, m), 5.34-5.38 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.30-7.31 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.51-7.59 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
51A	MS(ESI/APCI) m/z: 443 [M – Boc + H]+

[表 4-9]

51B	MS(ESI/APCI) m/z: 443 [M + H]+
51C	MS(ESI/APCI) m/z: 571 [M + H]+
51D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.41 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.45-1.50 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.51-2.60 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.86-2.96 (1H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 4.12-4.27 (2H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.18-5.28 (1H, m), 6.51-6.87 (1H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.77-7.84 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 529 [M + H]+
52A	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M – Boc + H]+
52B	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M + H]+
52C	MS(ESI/APCI) m/z: 555 [M + H]+
52D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.43-1.51 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.32-3.43 (1H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 4.93-5.02 (1H, m), 5.18-5.30 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 513 [M + H]+
53A	MS(ESI/APCI) m/z: 507 [M + H]+
53B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.03-1.04 (3H, m), 1.87-2.00 (1 H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.89-2.90 (3H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.41-3.44 (2H, m), 4.08-4.32 (2H, m), 4.40-4.41 (1H, m), 4.90-5.07 (1H, m), 5.33-5.46 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.43-7.45 (3H, m), 7.47-7.54 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
54A	MS(ESI/APCI) m/z: 380 [M – Boc + H]+
54C	MS(ESI/APCI) m/z: 494 [M + H]+
54D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.45-1.51 (1H, m), 2.20 (1H, dd, J = 11.0, 9.2 Hz), 2.35-2.43 (1H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.4, 5.8 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.1, 9.2 Hz), 3.61 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.20-4.34 (3H, m), 4.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.24-5.32 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 452 [M + H]+
55A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.00-2.05 (1H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 2.79-2.88 (3H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 4.48-4.50 (1H, m), 4.94-4.96 (1H, m), 5.37-5.83 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.39-7.56 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.87-8.11 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 488 [M + H]+
56A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.47 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.27-2.41 (3H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 2.95 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.00 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.15-5.28 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m),7.82-7.87 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 431 [M + H]+
57A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.41-1.45 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.34-2.42 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 2.91 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.23-3.36 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.13-5.28 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.56-7.57 (2H, m),7.87-7.89 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 445 [M + H]+
58A	MS(ESI/APCI) m/z: 374 [M – Boc + H]+
58B	MS(ESI/APCI) m/z: 316 [M + H]+
58C	MS(ESI/APCI) m/z: 316 [M – Boc + H]+
58D	MS(ESI/APCI) m/z: 375 [M + H]+
58E	MS(ESI/APCI) m/z: 361 [M + H]+
58F	MS(ESI/APCI) m/z: 395, 397 [M – Boc + H]+
58G	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M – Boc + H]+

[表 4-10]

58H	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M + H]+
58I	MS(ESI/APCI) m/z: 507 [M + H]+
58J	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44-1.52 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.67-2.76 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 4.19-4.34 (3H, m), 4.82-4.93 (1H, m), 5.19-5.30 (1H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.29-7.59 (6H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
59A	MS(ESI/APCI) m/z: 521 [M + H]+
59B	MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
59C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40-1.44 (6H, m), 1.44-1.51 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.50-2.58 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 4.16-4.27 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 4.87-4.93 (1H, m), 5.11-5.20 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.36-7.57 (6H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
60A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.45-0.52 (0.5H, m), 0.72-0.79 (0.5H, m), 1.46 (4.5H, s), 1.49 (4.5H, s), 2.24-2.36 (1H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 3.81 (1.5H, s), 3.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.04 (0.5H, d, J = 13.7 Hz), 4.67-4.75 (0.5H, m), 4.87-4.94 (0.5H, m), 7.06 (0.5H, t, J = 4.9 Hz), 7.16 (0.5H, t, J = 4.9 Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 457, 459 [M + H]+
60B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.43-1.48 (10H, m), 1.78 (1H, dd, J = 11.0, 9.0 Hz), 2.50 (1H, br s), 2.57-2.66 (1H, m), 3.03 (1H, q, J = 5.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 13.1, 4.5 Hz), 3.51 (1H, br s), 4.69 (2H, br s), 7.14 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 5.1 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 399, 401 [M + H]+
60C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.20-1.36 (4.5H, m), 1.44 (4.5H, s), 1.48-1.56 (1H, m), 2.53 (2.5H, br s), 3.00-3.37 (2.5H, m), 3.50-3.65 (0.5H, m), 4.04 (0.5H, q, J = 5.7 Hz), 4.51-4.97 (1.5H, m), 5.29-5.59 (0.5H, m), 7.10-7.37 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 414, 416 [M + H]+
60D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.26 (9H, s), 2.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.16-2.26 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 13.3, 8.6 Hz), 3.20-3.33 (1H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.52 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.31 (1H, br s), 8.07 (1H, d, J = 4.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 400, 402 [M + H]+
60E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.26 (9H, s), 1.38 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.03-2.12 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.57 (1H, q, J = 5.7 Hz), 2.84-2.98 (4H, m), 3.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.22 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.53 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 5.00 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.32 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 4.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 478, 480 [M + H]+
60F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.24 (9H, s), 1.40 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.10 (1H, t, J = 10.4 Hz), 2.28-2.36 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.59 (1H, q, J = 5.5 Hz), 2.80 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J = 13.5, 8.0 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 4.23 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.56 (1H, s), 4.76-4.91 (2H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.93 (1H, br s), 8.41 (1H, d, J = 4.7 Hz).
60H	1H-NMR (CD3OD) δ: 2.03-2.13 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.68-3.77 (1H, m), 3.98 (1H, br s), 4.40 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.68 (1H, br s), 7.60-7.74 (2H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.70 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 410, 412 [M + H]+
60I	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.69-0.83 (3H, m), 1.00 (1H, br s), 1.48-1.57 (1H, m), 2.16 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.38-2.59 (5H, m), 2.68 (1H, br s), 2.94 (1H, br s), 3.33 (1H, br s), 4.20 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.78 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.19 (1H, br s), 7.37-7.41 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 8.43 (1H, d, J = 5.1 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 478 [M + H]+
61A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.24 (9H, s), 1.85 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.34-2.40 (1H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J = 13.8, 8.6 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 13.8, 7.1 Hz), 4.35-4.39 (1H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 4.80-4.87 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz),

[表 4-11]

	7.23-7.26 (1H, m), 7.31-7.42 (4H, m), 7.51-7.52 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M + H –Boc]+
61B	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M + H]+
61C	MS(ESI/APCI) m/z: 555 [M + H]+
61D	MS(ESI/APCI) m/z: 513 [M + H]+
61E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.40-2.46 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J = 10.4, 9.5 Hz), 2.70 (1H, td, J = 10.4, 6.1 Hz), 2.82 (3H, s), 2.94 (1H, dd, J = 14.0, 6.1 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.0, 8.5 Hz), 3.42 (1H, s), 4.40 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.85-4.92 (2H, m), 5.31-5.37 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 513 [M + H]+
62A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.44-1.49 (1H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.04-2.18 (3H, m), 2.31-2.34 (4H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 2.57-2.74 (3H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 4.20-4,25 (1H, m), 4.62-4.75 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.10-5.19 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.80-7.84 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 473 [M + H]+
63A	MS(ESI/APCI) m/z: 392 [M – Boc + H]+
63B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.45-1.53 (9H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.45-2.74 (2H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.43-3.67 (1H, m), 3.74-3.85 (1H, m), 4.64-4.88 (2H, m), 6.80-6.89 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m).
63C	MS(ESI/APCI) m/z: 449 [M + H]+
63D	MS(ESI/APCI) m/z: 335 [M – Boc + H]+
63E	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M – Boc + H]+
63F	MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M – Boc + H]+
63G	MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M + H]+
63H	MS(ESI/APCI) m/z: 525 [M + H]+
63I	MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
63J	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.91-2.01 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.34-3.47 (2H, m), 4.14-4.45 (3H, m), 4.87-4.98 (1H, m), 5.27-5.40 (1H, m), 6.93-7.03 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.33-7.54 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
64A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.31-0.47 (4H, m), 0.84-0.94 (1H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.37-2.44 (4H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.47 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.19-4.28 (2H, m), 4.44-4.56 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.20-5.33 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 473 [M + H]+
65A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.16-1.19 (3H, m), 1.41-1.47 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 2.42-2.46 (1H, m), 2.48-2.59 (3H, m), 2.62-2.66 (1 H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.94-4.12 (2H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 4.85-4.91 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.55-7.57 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 447 [M + H]+
66A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.22 (9H, s), 1.85 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.32-2.39 (1H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J = 14.1, 9.5 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.1, 6.7 Hz), 4.36-4.41 (1H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 4.82-4.87 (2H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.50-7.52 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M – Boc + H]+
66B	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M – Boc + H]+
66C	MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M + H]+
66D	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.81-1.16 (1H, m), 1.61-2.01 (3H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.55-2.80 (4H, m), 2.95-3.67 (4H, m), 4.31-4.42 (1H, m), 4.52-4.95 (3H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.41-7.55 (4H, m).

[表 4-12]

	MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
67A	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M – Boc + H]+
67B	MS(ESI/APCI) m/z: 427 [M + H]+
67C	MS(ESI/APCI) m/z: 555 [M + H]+
67E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.41-1.42 (6H, m), 1.45-1.50 (1H, m), 2.11-2.16 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.53-2.58 (4H, m), 2.69-2.71 (1H, m), 2.84-2.88 (1H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 4.14 (1H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 4.87-4.90 (1H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.51-7.56 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 513 [M + H]+
68A	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M – Boc + H]+
68B	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M + H]+
68C	MS(ESI/APCI) m/z: 529 [M + H]+
68D	1H-NMR(CDCl3) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.46-1.51 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 2.50-2.56 (4H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 5.08 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.24-5.30 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.31-7.35 (2H, m), 7.53-7.58 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 487 [M + H]+
69A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.80 (0.3H, t, J = 9.8 Hz), 1.99 (0.7H, t, J = 9.8 Hz), 2.50-2.56 (1H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 2.82 (2.1H, s), 2.85-2.98 (1H, m), 3.09 (0.9H, s), 3.19-3.25 (0.3H, m), 3.44 (0.7H, dd, J = 14.4, 8.3 Hz), 3.51-3.54 (0.7H, m), 3.79-3.85 (0.3H, m), 4.28-4.48 (2H, m), 4.55-4.62 (0.3H, m), 4.64-4.71 (0.7H, m), 4.95-4.97 (1H, m), 5.14-5.21 (0.3H, m), 5.38-5.44 (0.7H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.41-7.54 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 519 [M + H]+
70A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.96 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.36-2.42 (1H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.65 (1H, td, J = 10.4, 5.5 Hz), 2.72 (3H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 3.38 (1H, dd, J = 14.4, 9.5 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.49 (1H, dt, J = 8.6, 6.1 Hz), 4.59-4.64 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.21-5.25 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28-7.29 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 477 [M + H]+
71A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.87-0.90 (2H, m), 0.92-0.96 (2H, m), 1.95 (1H, t, J = 9.4 Hz), 2.38-2.44 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 10.6, 8.8 Hz), 2.67 (1H, td, J = 10.6, 6.1 Hz), 2.81 (3H, s), 2.98 (1H, s), 3.00 (1H, dd, J = 14.1, 6.1 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 14.1, 8.8 Hz), 4.38 (1H, t, J = 9.4 Hz), 5.01 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.04 (1H, dt, J = 17.2, 6.1 Hz), 5.16-5.21 (1H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.48-7.54 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 477 [M + H]+
72A	MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
72B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.47-1.51 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.40-2.45 (4H, m), 2.52-2.54 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.22-4.27 (1H, m), 4.50-4.58 (2H, m), 4.92 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.28-5.30 (1H, m), 5.41 (1H, t, J = 15.6 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
73A	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.73-0.76 (2H, m), 0.86-0.89 (2H, m), 1.44-1.49 (1H, m), 2.13 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.33-2.39 (4H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.29-3.31 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.88-4.97 (2H, m), 5.14-5.22 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 473 [M + H]+
74A	MS(ESI/APCI) m/z: 413 [M – Boc + H]+
74B	MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M – Boc + H]+
74C	MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M + H]+
74D	MS(ESI/APCI) m/z: 539 [M + H]+
74E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.36 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.90-1.96 (1H, m), 2.38-2.47 (1H,

[表 4-13]

	m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.83-2.84 (3H, m), 2.89 (1H, dd, J = 14.7, 5.5 Hz), 3.33-3.45 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.83-4.95 (2H, m), 5.23-5.33 (1H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.28-7.47 (4H, m), 7.50-7.56 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
75A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.45-1.54 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.46-2.56 (4H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.87-3.05 (2H, m), 3.32-3.43 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.17-4.29 (2H, m), 4.31-4.47 (1H, m), 4.48-4.59 (1H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 5.24-5.36 (1H, m), 7.15-7.63 (8H, m) MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
76A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.50-1.55 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.30-2.45 (6H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 3.33-3.45 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 5.09-5.35 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.28-7.60 (6H, m), 7.64-7.72 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 445 [M + H]+
76B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.45-1.52 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.46-2.56 (4H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.7, 4.9 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.4, 9.5 Hz), 3.58 (1H, s), 4.19-4.30 (2H, m), 4.90 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.25-5.33 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 451 [M + H]+
77A	MS(ESI/APCI) m/z: 445 [M – Boc + H]+
77B	MS(ESI/APCI) m/z: 445 [M + H]+
77C	MS(ESI/APCI) m/z: 573 [M + H]+
77D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.91-1.98 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 10.7, 8.9 Hz), 2.67-2.77 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 4.35-4.43 (1H, m), 4.81-4.97 (2H, m), 5.19-5.32 (1H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.32-7.46 (4H, m), 7.53-7.58 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 531 [M + H]+
78A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.38-1.48 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 2.79-2.93 (3H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.61-4.76 (1H, m), 4.81-4.83 (1H, m), 4.92-5.09 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.39-7.42 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
79A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.92-2.02 (1H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 2.82-3.14 (4H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.33-4.73 (3H, m), 4.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.28-5.42 (1H, m), 6.93-7.18 (2H, m), 7.33-7.55 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 537 [M + H]+
80A	MS (ESI) m/z: 435 [M – 三級丁基 + H]+
80B	MS(ESI) m/z: 389 [M – Boc + H]+
80C	MS(ESI/APCI) m/z: 389 [M + H]+
80D	MS(ESI) m/z: 503 [M + H]+
80E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44-1.46 (1H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 2.66-2.83 (3H, m), 2.82-3.01 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 4.13-4.31 (3H, m), 5.05-5.17 (1H, m), 5.29-5.35 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 461 [M + H]+
81A	MS(ESI/APCI) m/z: 411 [M – Boc + H]+
81B	MS(ESI) m/z: 407 [M – Boc + H]+
81C	MS(ESI/APCI) m/z: 407 [M + H]+
81D	MS(ESI) m/z: 521 [M + H]+
81E	MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
81F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.12-1.19 (6H, m), 1.42-1.48 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.70-2.74 (1H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.17-4.28 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.23-5.29

[表 4-14]

	(1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
82A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.92-2.00 (1H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 2.80-3.04 (4H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.32-4.52 (2H, m), 4.57-4.73 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.26-5.45 (1H, m), 6.89-7.03 (1H, m), 7.09-7.21 (1H, m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.47-7.56 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 571 [M + H]+
83A	MS(ESI/APCI) m/z: 415 [M + H]+
83B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.20 (8H, s), 1.22 (1H, s), 1.80 (1H, t, J = 9.3 Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J = 13.8, 9.3 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 13.8, 6.4 Hz), 4.17-4.22 (1H, m), 4.51-4.59 (1H, m), 4.78-4.86 (2H, m), 5.91 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.27 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 16.6, 9.5 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.51-7.53 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 405 [M – Boc + H]+
83C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.19 (8H, s), 1.22 (1H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.83 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.32-2.38 (1H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 3.01-3.10 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J = 14.1, 6.1 Hz), 4.33-4.37 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.82-4.88 (1H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.50-7.52 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 407 [M – Boc + H]+
83E	MS(ESI/APCI) m/z: 407 [M + H]+
83F	MS(ESI/APCI) m/z: 521 [M + H]+
83G	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.98 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.92 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.41-2.47 (1H, m), 2.67 (1H, td, J = 10.3, 5.9 Hz), 2.74-2.79 (1H, m), 2.98-3.07 (3H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 4.14-4.24 (2H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.37-5.45 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 479 [M + H]+
84A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.04 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.40-2.46 (1H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 14.6, 7.7 Hz), 4.48-4.52 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 5.11-5.18 (1H, m), 5.54 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 8.31 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 488 [M + H]+
85A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.42 (3H, d, J = 22.1 Hz), 1.52 (3H, d, J = 21.5 Hz), 1.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.38-2.43 (1H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J = 14.3, 5.8 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 14.3, 8.6 Hz), 4.38-4.43 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.94 (1H, dt, J = 16.6, 6.7 Hz), 5.27-5.33 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.53-7.59 (3H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 481 [M + H]+
86A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.42-1.48 (1H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.43-2.55 (2H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 3.96 (1H, s), 4.13-4.25 (2H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.23-5.30 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 461 [M + H]+
87A	MS(ESI/APCI) m/z: 481 [M + H]+
87B	MS(ESI/APCI) m/z: 487 [M + H]+
87C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.88-2.02 (1H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.61-2.74 (2H, m), 2.85-3.01 (4H, m), 3.30-3.48 (2H, m), 4.07-4.30 (1H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 4.99-5.14 (1H, m), 5.26-5.43 (1H, m), 6.91-7.02 (1H, m), 7.07-7.18 (1H, m), 7.32-7.52 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 487 [M + H]+
88A	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.33 (3H, d, J = 2.7 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.32-7.48 (3H, m), 7.50-7.63 (2H, m).
88B	1H-NMR (CDCl3) δ: 4.54 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m),

[表 4-15]

	7.51-7.56 (2H, m).
88C	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.49-0.61 (1H, m), 1.48 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 2.97 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.77-4.09 (5H, m), 4.66-4.73 (0.4H, m), 4.88-4.94 (0.6H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 7.35-7.48 (5H, m).
88D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.28-1.35 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.77 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 2.39 (1H, br s), 2.59 (1H, br s), 3.00 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.30-3.41 (1H, m), 3.67 (1H, br s), 4.68 (2H, br s), 6.83-6.90 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.34-7.51 (5H, m).
88E	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.22-1.36 (4.5H, m), 1.44 (4.5H, s), 1.50 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.74-1.85 (0.5H, m), 1.92-2.00 (0.5H, m), 2.24-2.64 (2H, m), 3.02-3.36 (2H, m), 3.46-3.70 (0.5H, m), 3.98-4.06 (0.5H, m), 4.51-4.97 (1.5H, m), 5.36-5.60 (0.5H, m), 6.88-7.09 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.47-7.54 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 373 [M − 三級丁基 + H]+
88F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.25-1.31 (10H, m), 2.10 (1H, dd, J = 10.8, 9.2 Hz), 2.17-2.23 (1H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 14.1, 6.7 Hz), 3.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m).
88G	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.34 (9H, s), 1.39 (1H, t, J = 9.4 Hz), 2.02-2.11 (1H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 2.60 (1H, q, J = 5.6 Hz), 2.67 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 14.1, 7.0 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 13.9, 8.0 Hz), 4.22 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.71-4.85 (2H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 437 [M − 三級丁基 + H]+
88I	1H-NMR (CD3OD) δ: 1.97-2.06 (1H, m), 2.16 (1H, dd, J = 12.1, 9.4 Hz), 2.41-2.49 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.03-3.09 (1H, m), 3.48 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.87 (1H, q, J = 4.8 Hz), 4.29-4.37 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 393 [M + H]+
88J	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.54 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.14 (1H, dd, J = 11.3, 9.4 Hz), 2.31 (3H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.64-2.71 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 9.0 Hz), 4.25 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.35 (1H, q, J = 5.0 Hz), 5.02 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.09 (1H, td, J = 9.0, 5.5 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.33-7.48 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 463 [M + H]+
88K	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.48 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.18 (1H, dd, J = 11.3, 9.4 Hz), 2.34-2.42 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.69 (1H, q, J = 5.5 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 14.5, 5.9 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 14.1, 8.2 Hz), 3.55 (1H, s), 4.19-4.29 (2H, m), 5.00-5.09 (1H, m), 5.25 (1H, dd, J = 15.5, 8.8 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 469 [M + H]+
89A	MS(ESI/APCI) m/z: 463 [M + H]+
89B	MS(ESI/APCI) m/z: 469 [M + H]+
89C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.42-2.48 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.99-3.04 (1H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.37-5.43 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.49-7.50 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 469 [M + H]+
90A	MS(ESI/APCI) m/z: 477 [M + H]+
90B	MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
90C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.92 (1H, t, J = 9.1 Hz), 2.41-2.47 (1H, m), 2.67 (1H, td, J = 10.5, 5.7 Hz), 2.74-2.79 (1H, m), 3.00-3.08 (3H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.38-5.45 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
91A	MS(ESI/APCI) m/z: 379, 381 [M − 三級丁基 + H]+
91B	MS(ESI/APCI) m/z: 377 [M − 三級丁基 + H]+

[表 4-16]

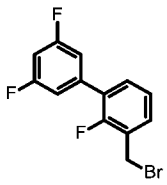
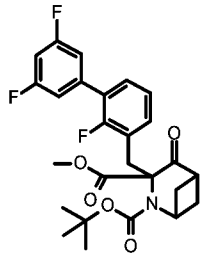
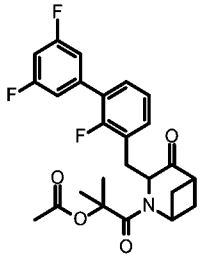
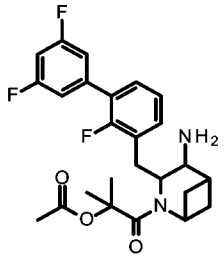
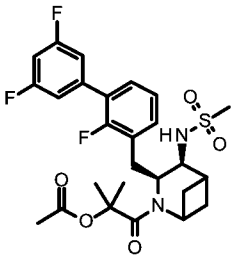
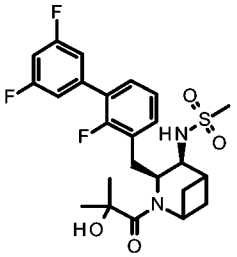
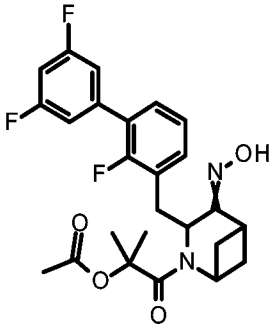
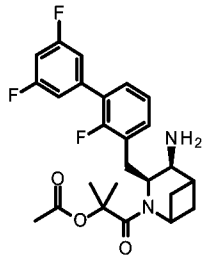
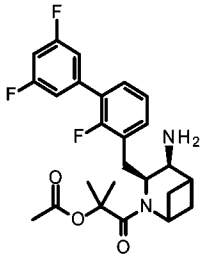
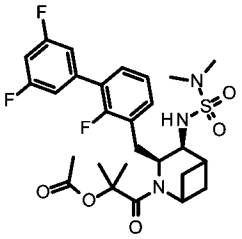
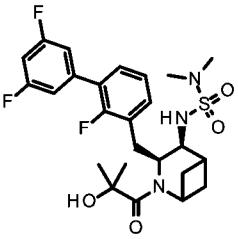
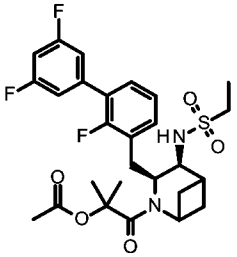
91C	MS(ESI/APCI) m/z: 423 [M – Boc + H]+
91D	MS(ESI/APCI) m/z: 425 [M – Boc + H]+
91E	MS(ESI/APCI) m/z: 425 [M + H]+
91F	MS(ESI/APCI) m/z: 539 [M + H]+
91G	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.97-1.08 (3H, m), 1.29-1.39 (3H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 2.89-3.14 (3H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 4.10-4.29 (2H, m), 4.30-4.41 (1H, m), 4.89-4.99 (1H, m), 5.30-5.44 (1H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.32-7.50 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
92A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.22-1.31 (12H, m), 1.36 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.08 (1H, t, J = 10.4 Hz), 2.23-2.32 (1H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.58 (1H, q, J = 5.5 Hz), 2.80-3.05 (3H, m), 3.35 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 4.17 (1H, t, J = 10.2 Hz), 4.53 (1H, br s), 4.68-4.80 (2H, m), 7.00-7.16 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 453, 455 [M – 三級丁基 + H]+
92B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.18-1.33 (12H, m), 1.37 (1H, t, J = 9.6 Hz), 2.11 (1H, t, J = 10.2 Hz), 2.23-2.31 (1H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.60 (1H, q, J = 5.5 Hz), 2.78-2.96 (3H, m), 3.37 (1H, dd, J = 13.7, 7.0 Hz), 4.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, br s), 4.79 (2H, d, J = 10.6 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.12 (1H, br s), 7.35-7.40 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.47-7.54 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 451 [M – 三級丁基 + H]+
92C	1H-NMR (CD3OD) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.99-2.06 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.84-2.91 (1H, m), 2.99-3.18 (3H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 5.0 Hz), 4.29-4.37 (1H, m), 4.44 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 407 [M + H]+
92D	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.18 (1H, dd, J = 11.3, 9.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.29-2.36 (1H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 14.1, 8.2 Hz), 4.20 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.30 (1H, q, J = 5.0 Hz), 5.00-5.14 (2H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.35-7.55 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 477 [M + H]+
92E	MS(ESI/APCI) m/z: 483 [M + H]+
92F	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.18 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.44-1.51 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J = 10.4, 5.3 Hz), 2.68-2.93 (4H, m), 3.38 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.55 (1H, s), 4.16-4.29 (2H, m), 4.79 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.22-5.32 (1H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.36-7.55 (5H, m).
93A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40-1.52 (1H, m), 1.59-1.69 (3H, m), 2.00-2.24 (2H, m), 2.26-3.38 (4H, m), 2.54-2.69 (1H, m), 2.83-3.05 (1H, m), 3.23-3.40 (1H, m), 4.04-4.25 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 4.86-4.99 (1H, m), 5.13-5.25 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 6.22-6.32 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72-7.82 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 497 [M + H]+
94A	MS(ESI/APCI) m/z: 459 [M + H]+
94B	MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
94C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 11.7, 9.5 Hz), 2.35-2.40 (1H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 2.68-2.76 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.3, 5.8 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 14.3, 8.6 Hz), 3.55 (1H, s), 4.17-4.26 (2H, m), 4.72 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.27-5.32 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 465 [M + H]+
95A	MS(ESI/APCI) m/z: 495 [M + H]+
95B	MS(ESI/APCI) m/z: 501 [M + H]+
95C	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.30-1.40 (3H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 2.63-2.76 (2H, m), 2.91-3.13 (3H, m), 3.31-3.49 (2H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 4.89-4.99 (1H, m), 5.30-5.44 (1H, m), 6.92-7.02 (1H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.33-7.52 (5H, m)

[表 4-17]

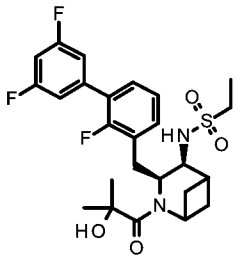
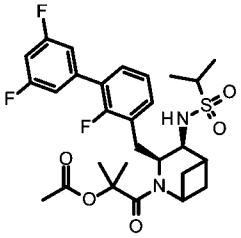
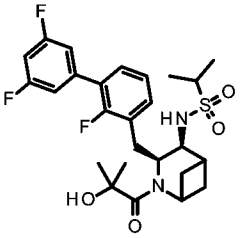
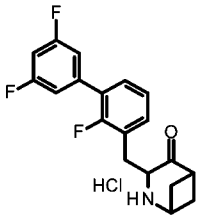
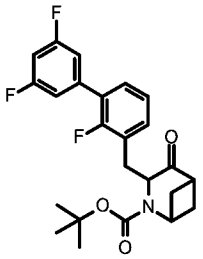
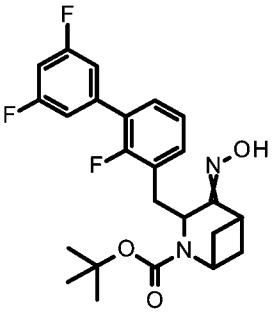
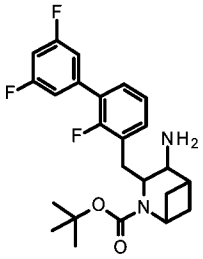
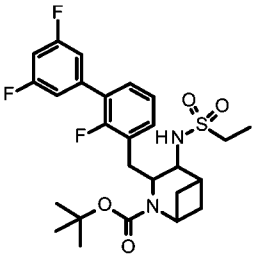
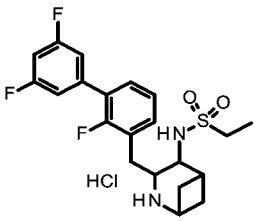
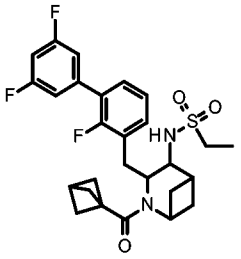
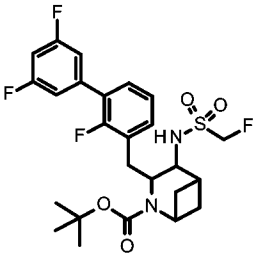
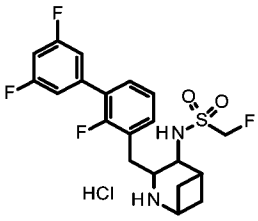
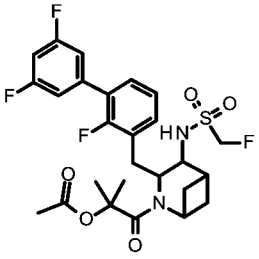
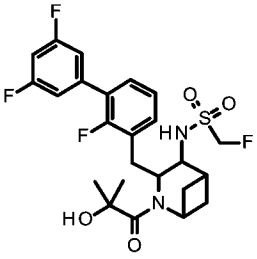
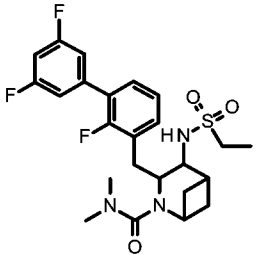
	MS(ESI/APCI) m/z: 501 [M + H]+
96A	MS(ESI/APCI) m/z: 423 [M + H]+
96B	MS(ESI/APCI) m/z: 537 [M + H]+
96C	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.98-1.08 (3H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.40-49 (1H, m), 2.61-2.80 (2H, m), 2.92-3.05 (1H, m), 3.36-3.54 (2H, m), 4.11-4.31 (3H, m), 4.92-5.03 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 5.92-6.01 (1H, m), 6.24-6.34 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 7.34-7.56 (5H, m) MS(ESI/APCI) m/z: 495 [M + H]+
97A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.16 (3H, s), 1.45-1.52 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.45-2.56 (4H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 13.8, 5.2 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.1, 9.2 Hz), 3.58 (1H, s), 4.19-4.31 (2H, m), 4.90 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.24-5.33 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m) MS(ESI/APCI) m/z: 448 [M + H]+
98A	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.16 (3H, s), 1.45-1.53 (1H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.66-2.75 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.56 (1H, s), 4.19-4.32 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.21-5.32 (1H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.36-7.57 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 466 [M + H]+
99A	MS(ESI/APCI) m/z: 466 [M + H]+
99B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.01 (3H, s), 1.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.42-2.48 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.99-3.04 (1H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.32-5.46 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.49-7.53 (2H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 466 [M + H]+
100A	MS(ESI/APCI) m/z: 484 [M + H]+
100B	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.19-1.35 (3H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.41-2.64 (1H, m), 2.69-2.85 (2H, m), 2.90-2.99 (4H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 4.11-4.24 (1H, m), 4.32-4.45 (1H, m), 5.08-5.19 (1H, m), 5.28-5.42 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.32-7.53 (5H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 484 [M + H]+

【0494】將各實施例所獲得的化合物之結構式示於以下之表 5 中。

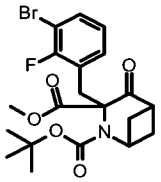
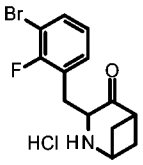
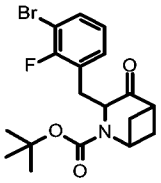
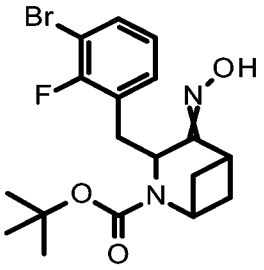
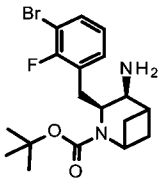
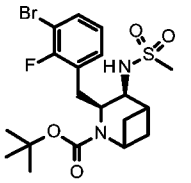
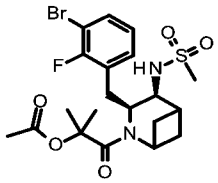
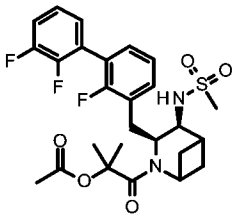
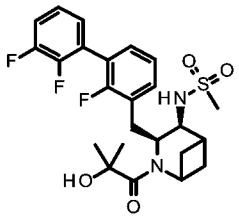
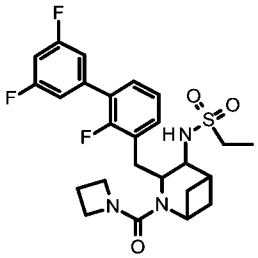
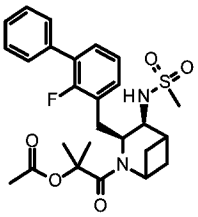
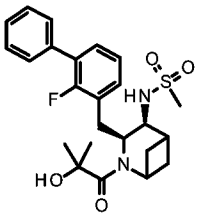
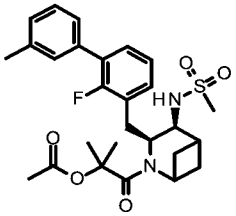
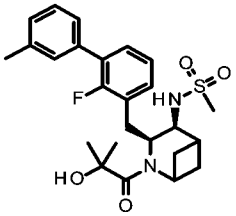
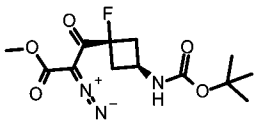
【0495】[表 5-1]

實施例	結構	實施例	結構	實施例	結構
1A		1B		1C	
1D		1E	 消旋物	1G	
2A		2B	 消旋物	2C	
2D		2E		3A	

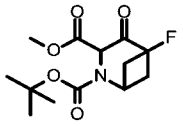
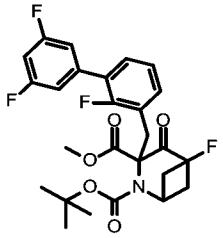
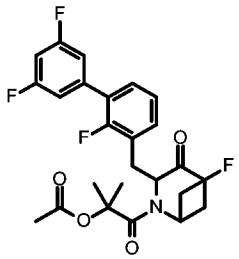
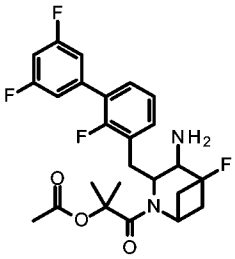
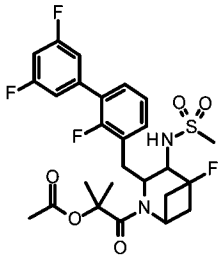
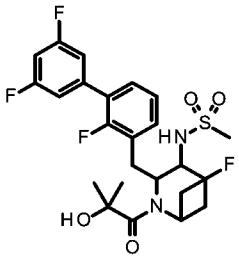
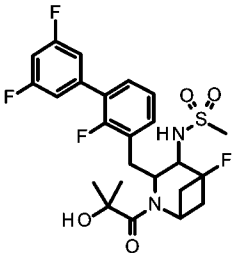
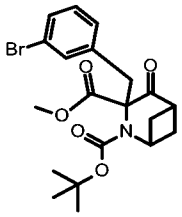
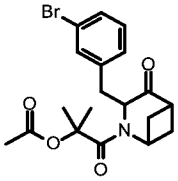
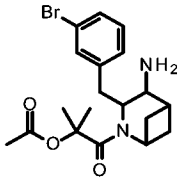
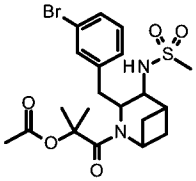
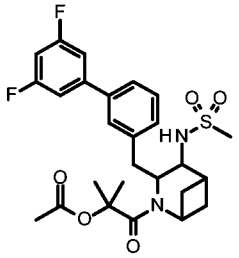
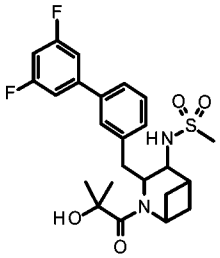
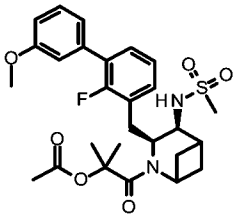
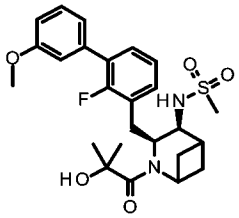
[表 5-2]

3B		4A		4B	
5A		5B		5C	
5D		5F		5G	
5H		6A		6B	
6C		6D		7A	

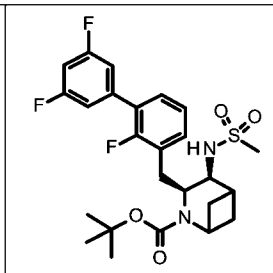
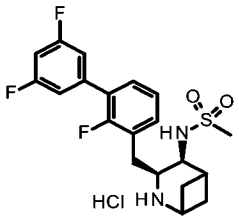
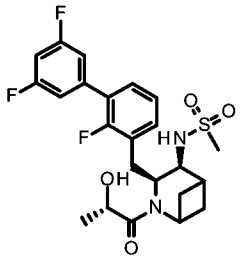
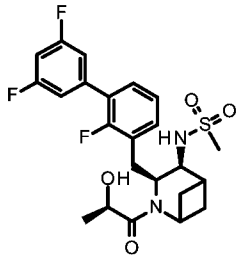
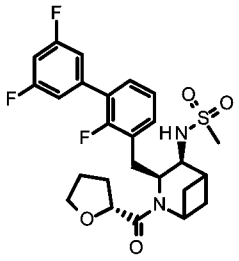
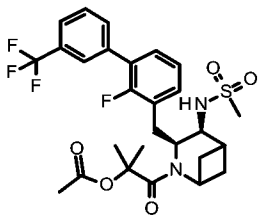
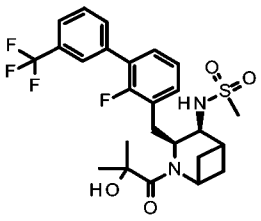
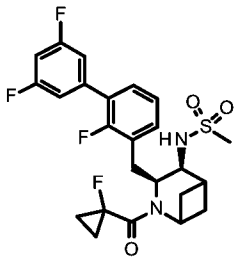
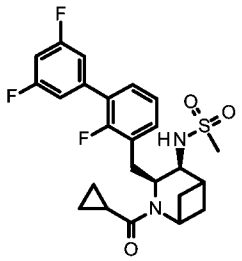
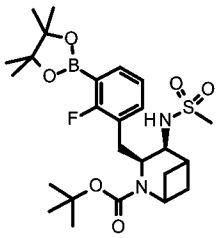
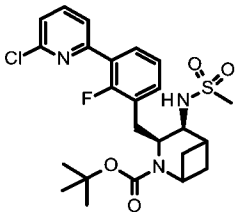
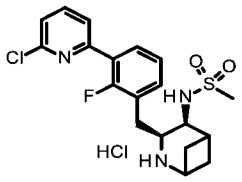
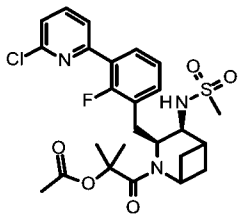
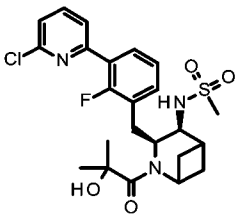
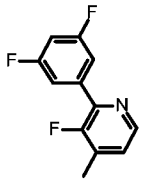
[表 5-3]

8A		8B		8C	
8D		8F		8G	
8I		8J		8K	
9A		10A		10B	
11A		11B		12B	

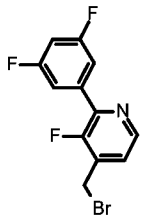
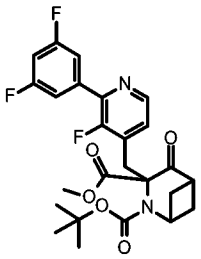
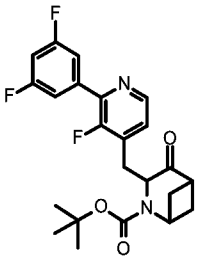
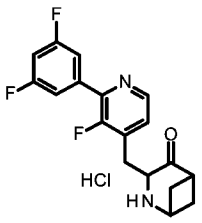
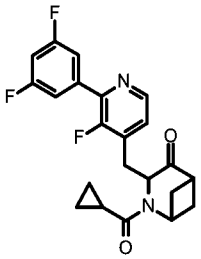
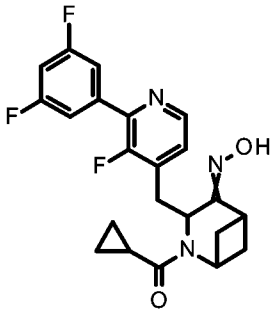
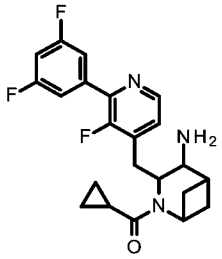
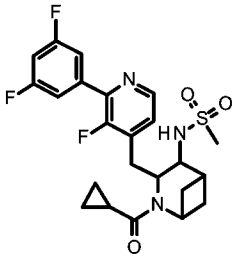
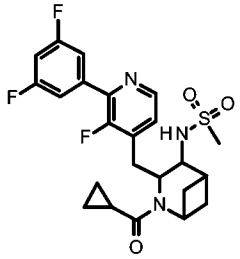
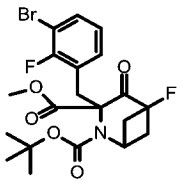
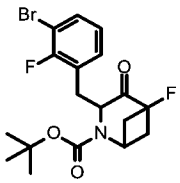
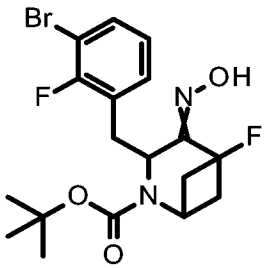
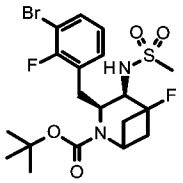
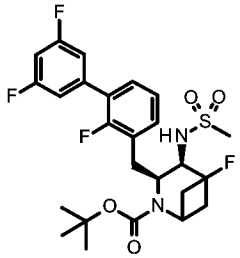
[表 5-4]

12C		12D		12E	
12F		12G		12H	
12I		13A		13B	
13C		13D		13E	
13F		14A		14B	

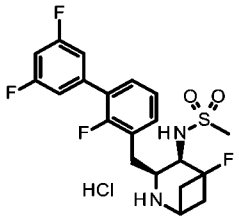
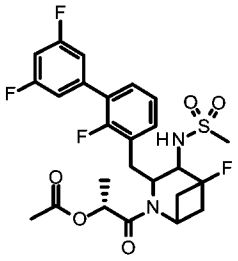
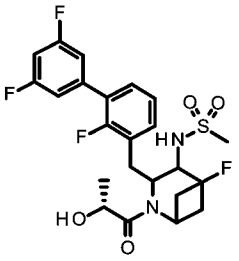
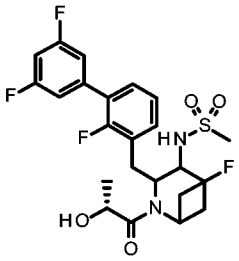
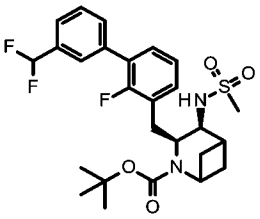
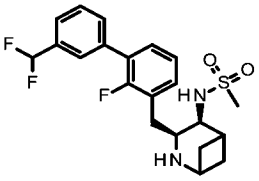
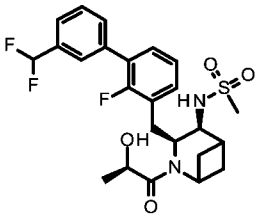
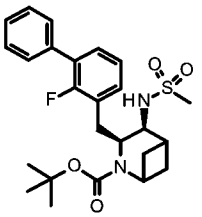
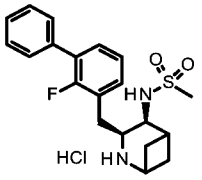
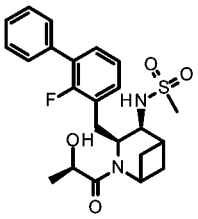
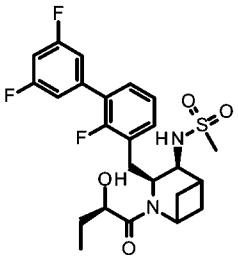
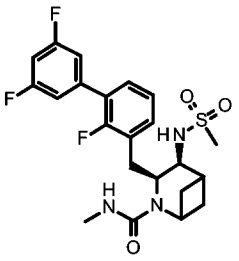
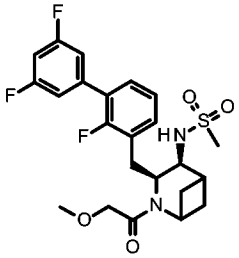
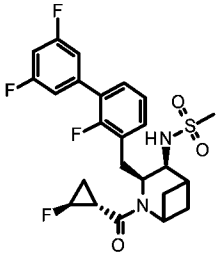
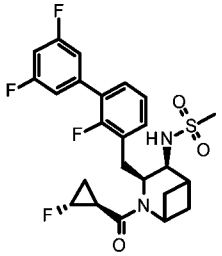
[表 5-5]

15A		15B		15C	
16A		17A		18A	
18B		19A		20A	
21A		21B		21C	
21D		21E		22A	

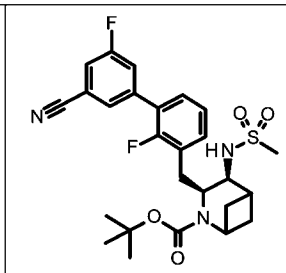
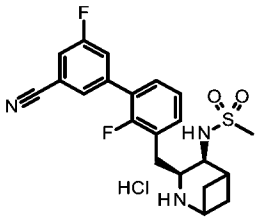
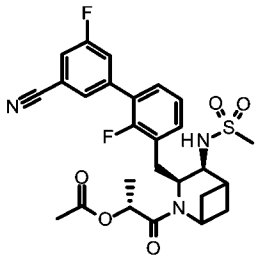
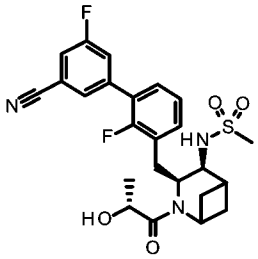
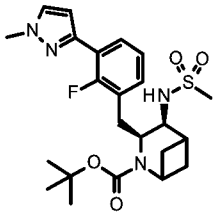
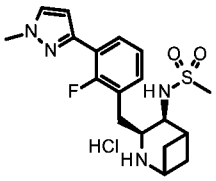
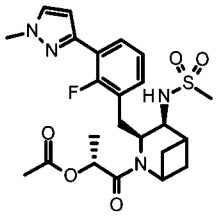
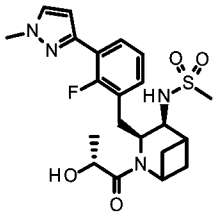
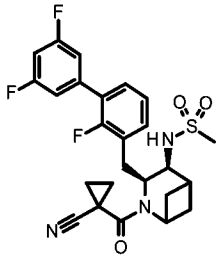
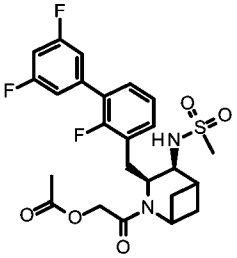
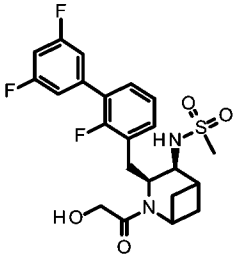
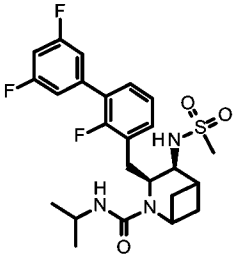
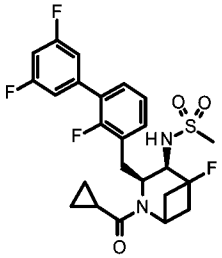
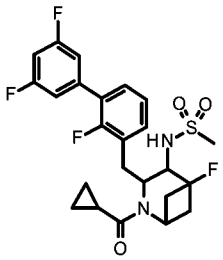
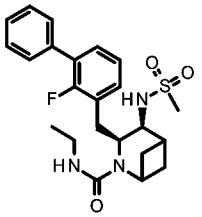
[表 5-6]

22B		22C		22D	
22E		22F		22G	
22H		22I		22J	
23A		23B		23C	
23D		23E	 消旋物	23F	 消旋物

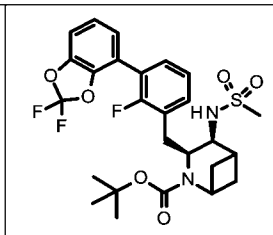
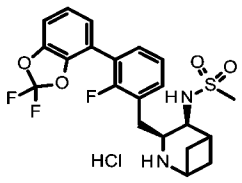
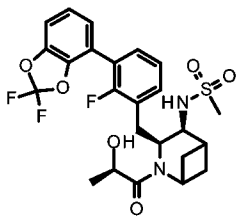
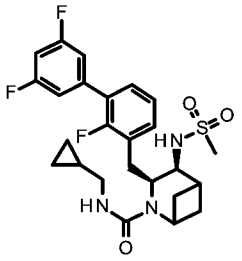
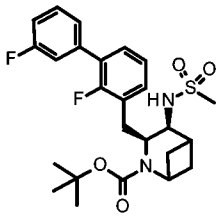
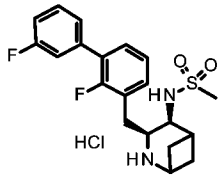
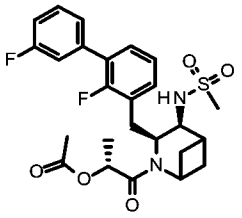
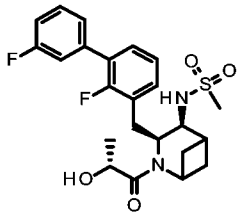
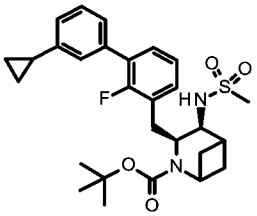
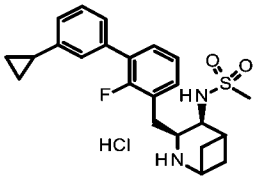
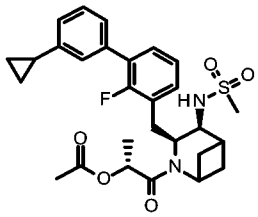
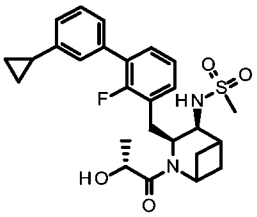
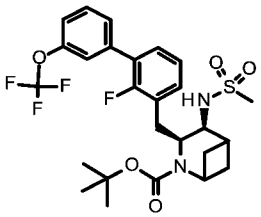
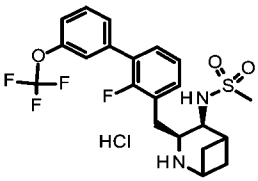
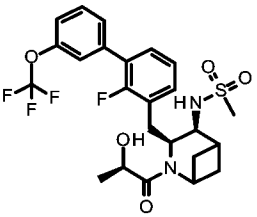
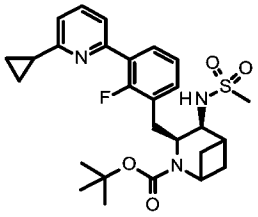
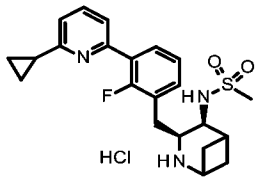
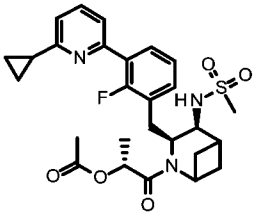
[表 5-7]

23G	 消旋物	23H		23I	
23J		24A		24B	
24C		25A		25B	
25C		26A		27A	
28A		29A		30A	

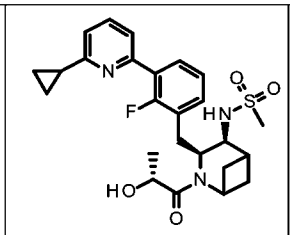
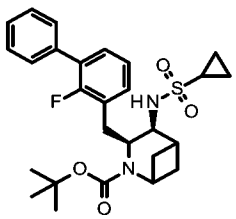
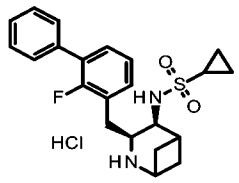
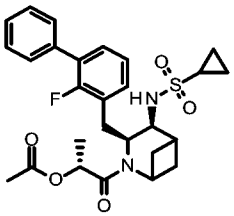
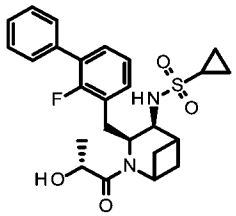
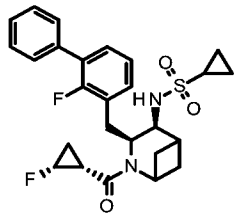
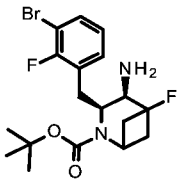
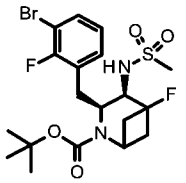
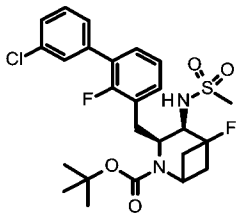
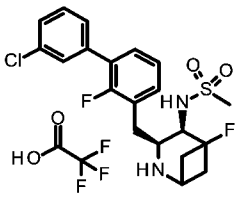
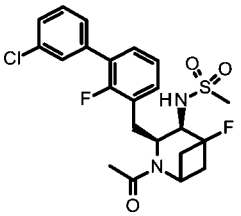
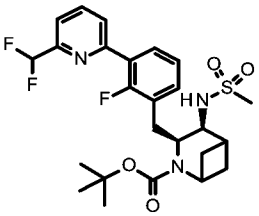
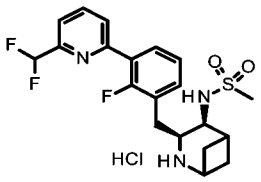
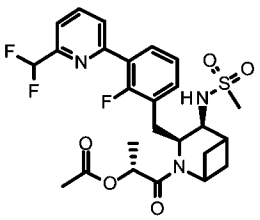
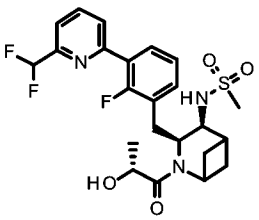
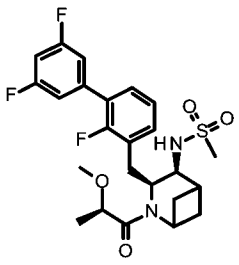
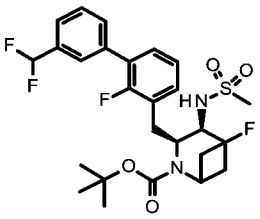
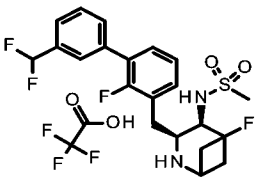
[表 5-8]

31A		31B		31C	
31D		32A		32B	
32C		32D		33A	
34A		34B		35A	
36A 消旋物		36B		37A	

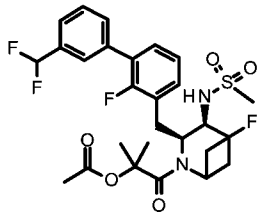
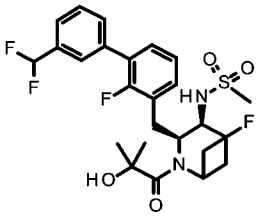
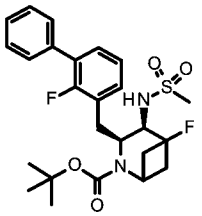
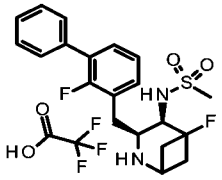
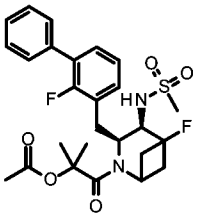
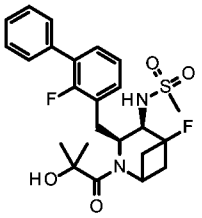
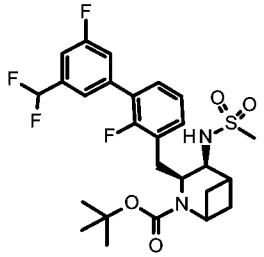
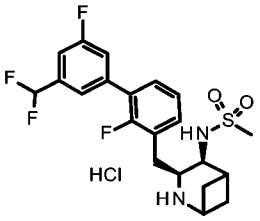
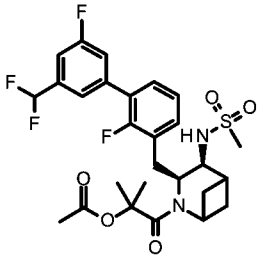
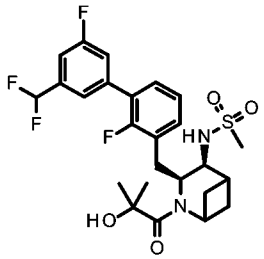
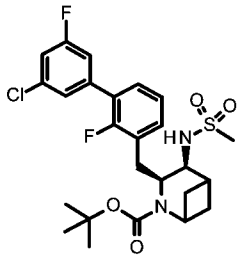
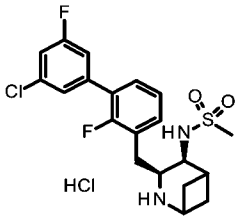
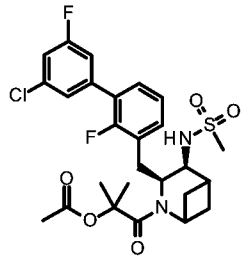
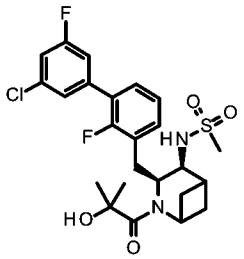
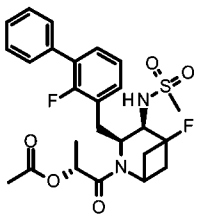
[表 5-9]

38A		38B		38C	
39A		40A		40B	
40C		40D		41A	
41B		41C		41D	
42A		42B		42C	
43A		43B		43C	

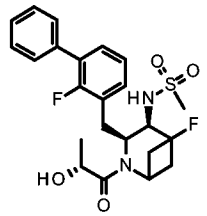
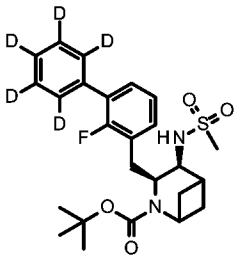
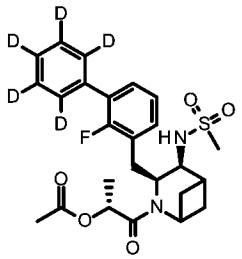
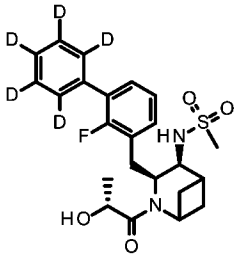
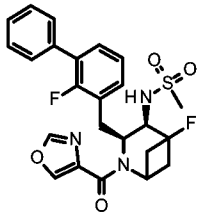
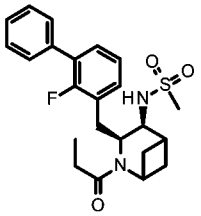
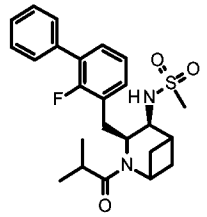
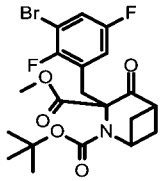
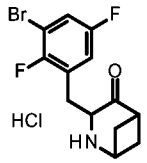
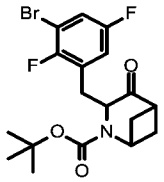
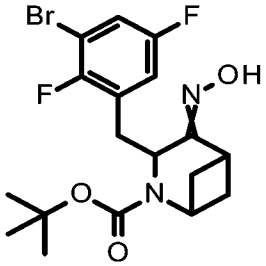
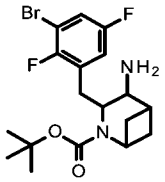
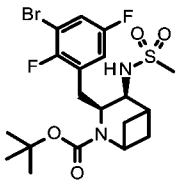
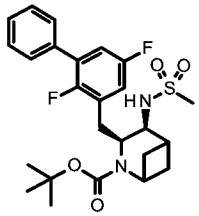
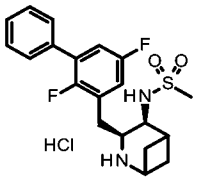
[表 5-10]

43D		44B		44C	
44D		44E		45A	
46B		46C		46D	
46E		46F		47A	
47B		47C		47D	
48A		49A		49B	

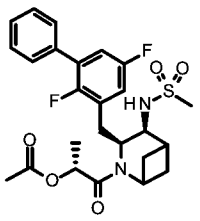
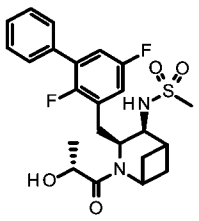
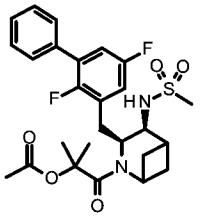
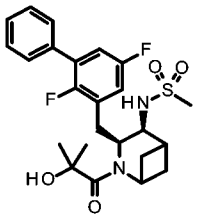
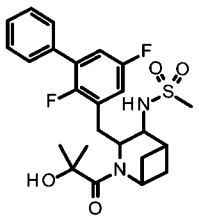
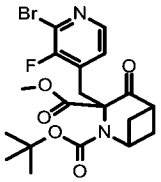
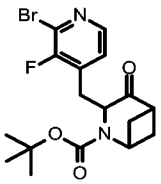
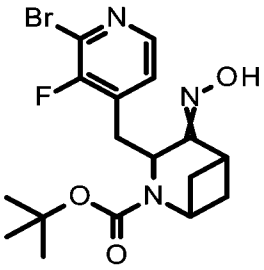
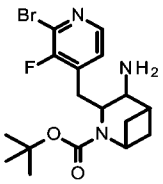
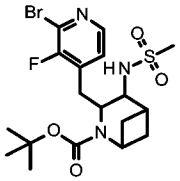
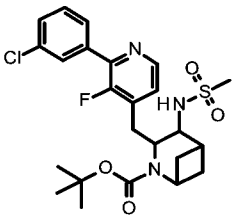
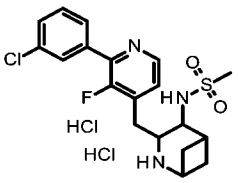
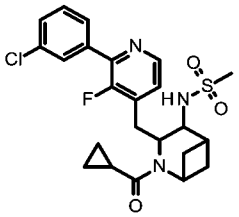
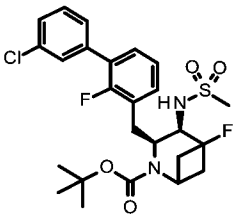
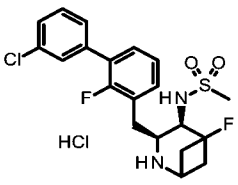
[表 5-11]

49C		49D		50A	
50B		50C		50D	
51A		51B		51C	
51D		52A		52B	
52C		52D		53A	

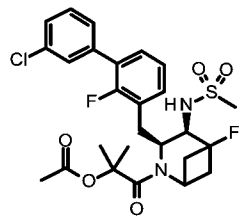
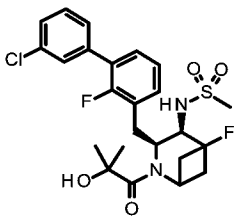
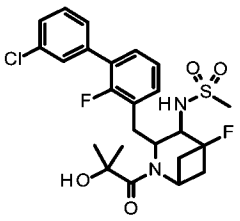
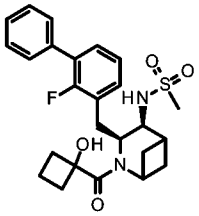
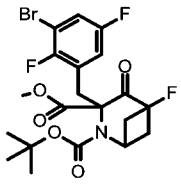
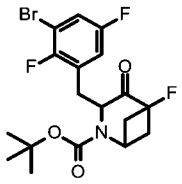
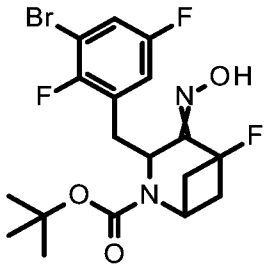
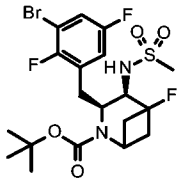
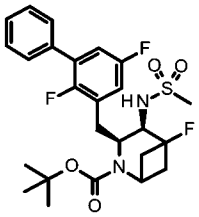
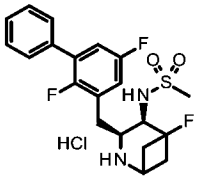
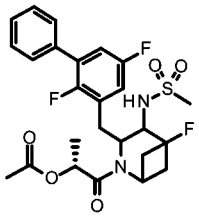
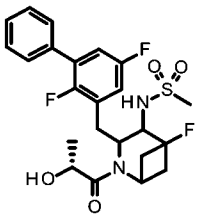
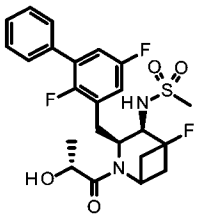
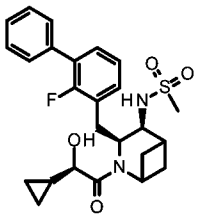
[表 5-12]

53B		54A		54C	
54D		55A		56A	
57A		58A		58B	
58C		58D		58E	
58F 消旋物		58G 消旋物		58H 消旋物	

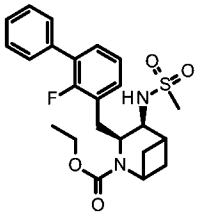
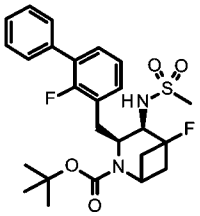
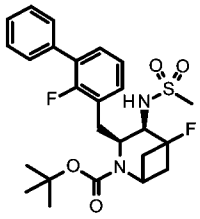
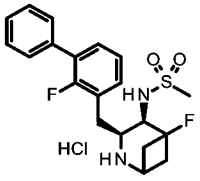
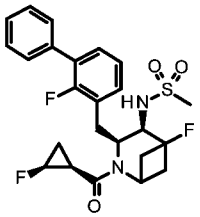
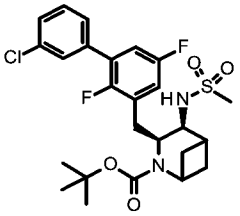
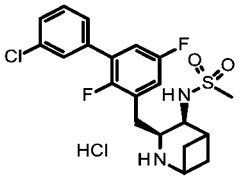
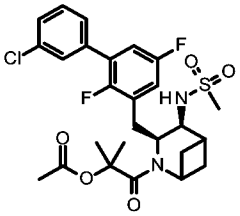
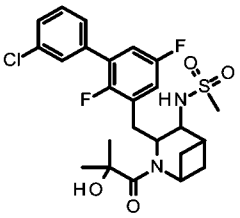
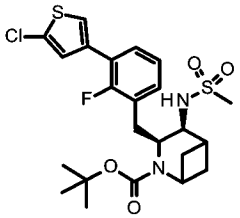
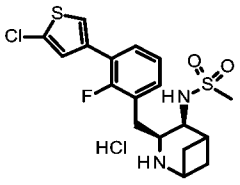
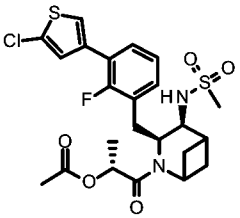
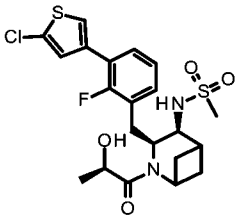
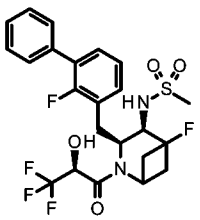
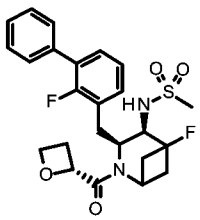
[表 5-13]

58I		58J		59A	 消旋物
59B	 消旋物	59C		60A	
60B		60C		60D	
60E		60F		60H	
60I		61A	 消旋物	61B	 消旋物

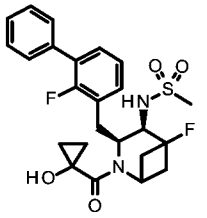
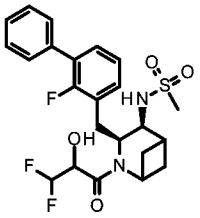
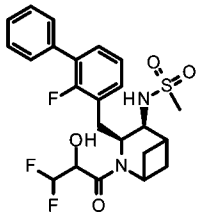
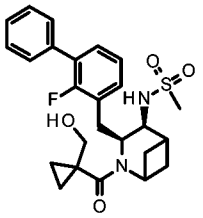
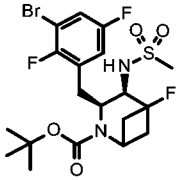
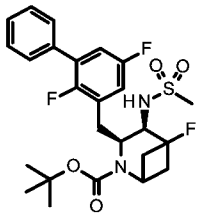
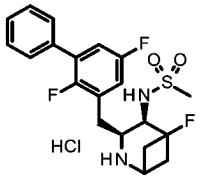
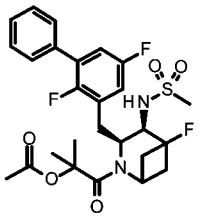
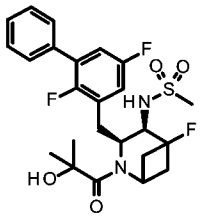
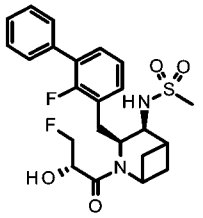
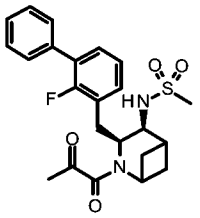
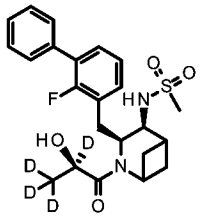
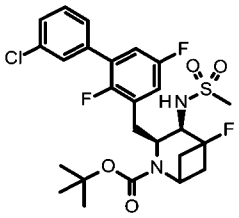
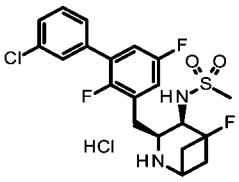
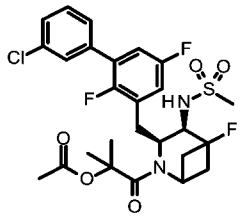
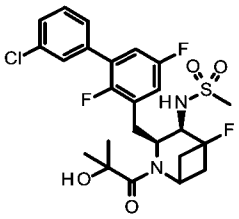
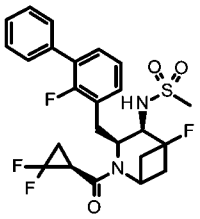
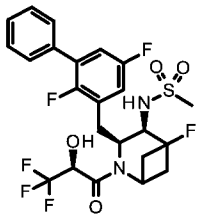
[表 5-14]

61C	 消旋物	61D	 消旋物	61E	
62A		63A		63B	
63C		63D		63E	 消旋物
63F	 消旋物	63G	 消旋物	63H	
63I		63J		64A	

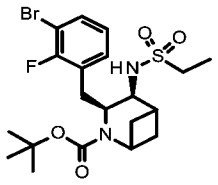
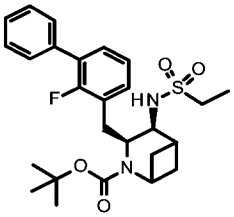
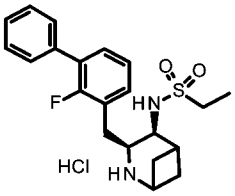
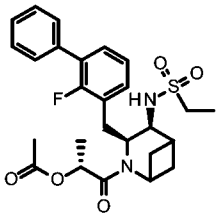
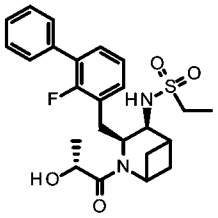
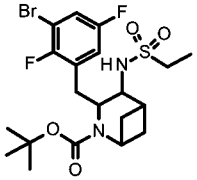
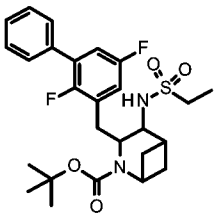
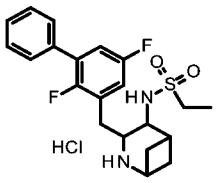
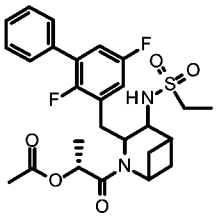
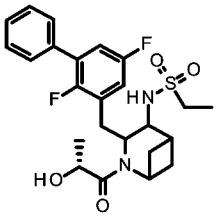
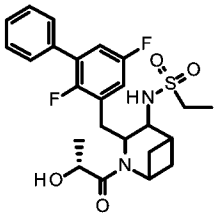
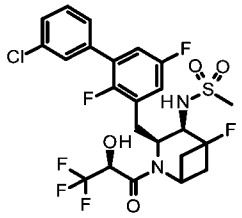
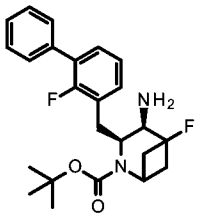
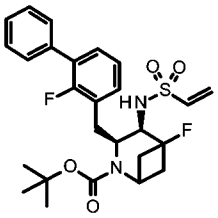
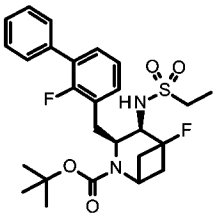
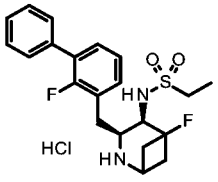
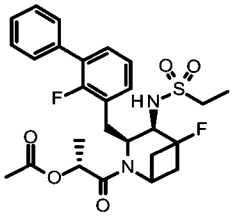
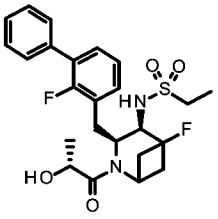
[表 5-15]

65A		66A	 消旋物	66B	
66C		66D		67A	 消旋物
67B	 消旋物	67C	 消旋物	67E	
68A		68B		68C	
68D		69A		70A	

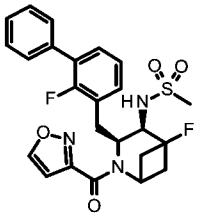
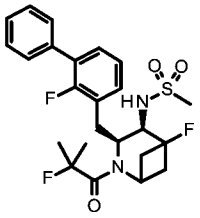
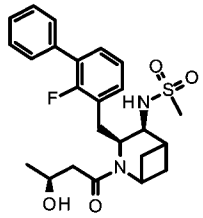
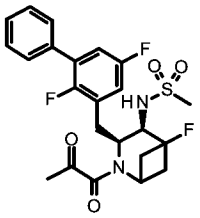
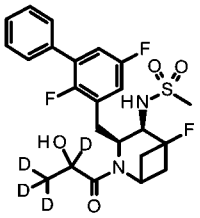
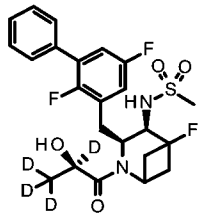
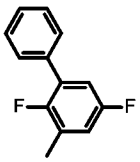
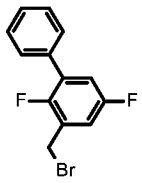
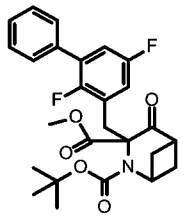
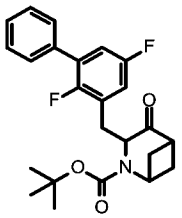
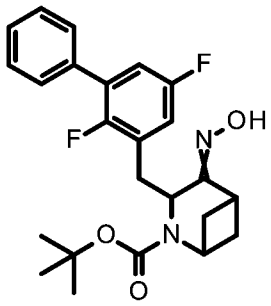
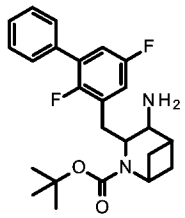
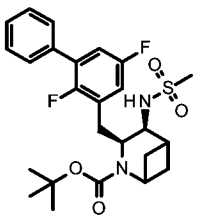
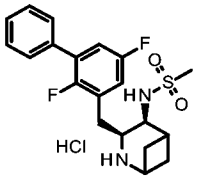
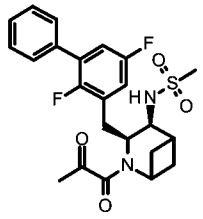
[表 5-16]

71A		72A		72B	
73A		74A		74B	
74C		74D		74E	
75A		76A		76B	
77A		77B		77C	
77D		78A		79A	

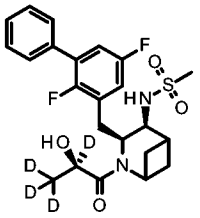
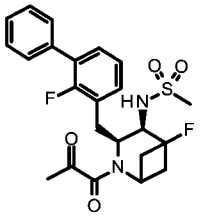
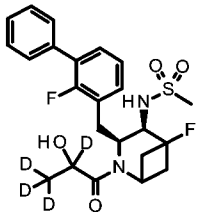
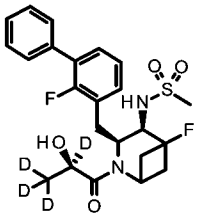
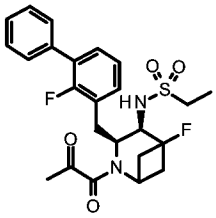
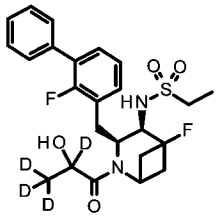
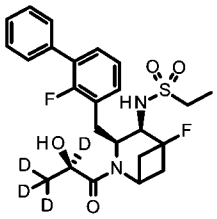
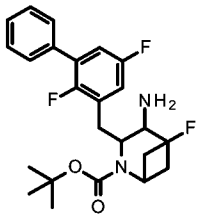
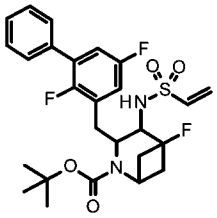
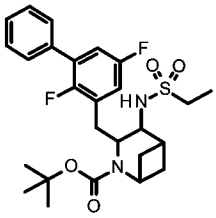
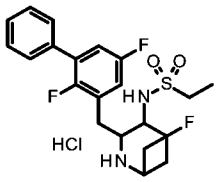
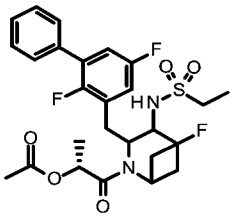
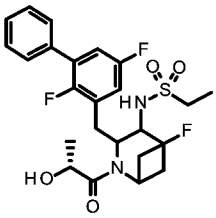
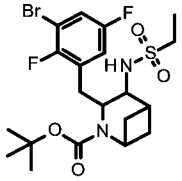
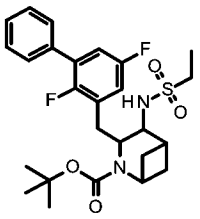
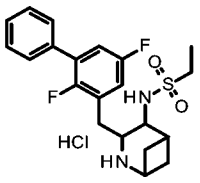
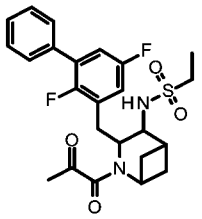
[表 5-17]

80A		80B		80C	
80D		80E		81A	
81B		81C		81D	
81E		81F		82A	
83A	 消旋物	83B	 消旋物	83C	 消旋物
83E		83F		83G	

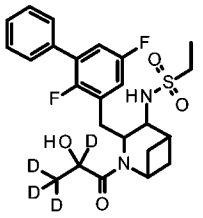
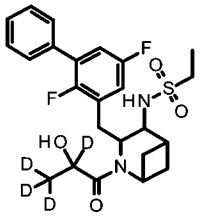
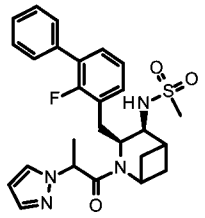
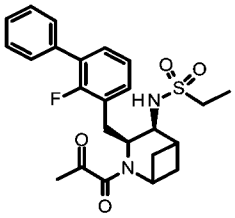
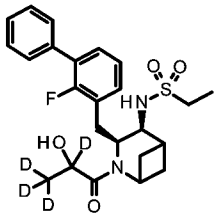
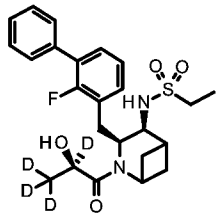
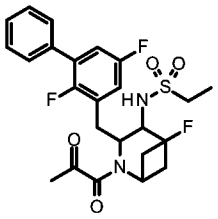
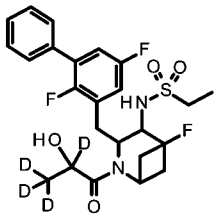
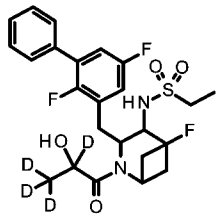
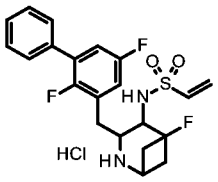
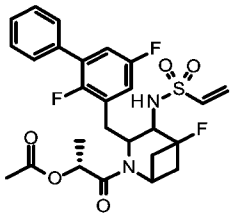
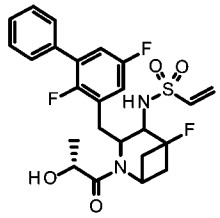
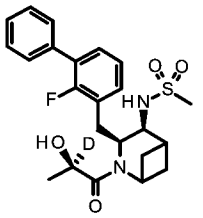
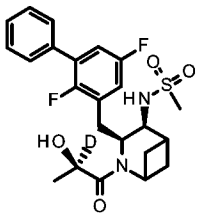
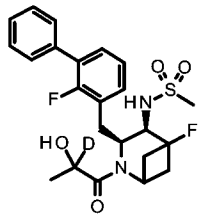
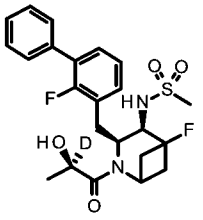
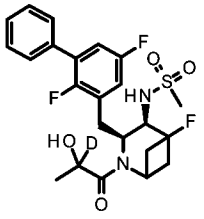
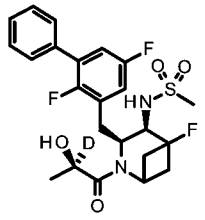
[表 5-18]

84A		85A		86A	
87A		87B		87C	
88A		88B		88C	
88D		88E		88F	
88G	 消旋物	88I		88J	

[表 5-19]

88K		89A		89B	
89C		90A		90B	
90C		91A		91B	
91C		91D		91E	
91F		91G		92A	
92B		92C		92D	

[表 5-20]

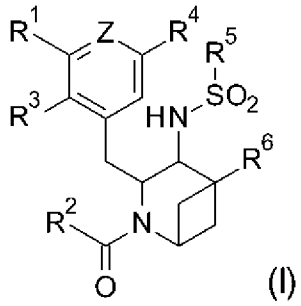
92E		92F		93A	
94A		94B		94C	
95A		95B		95C	
96A		96B		96C	
97A		98A		99A	
99B		100A		100B	

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽，



(I)

[式(I)中，

R^1表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基之苯基或吡啶基、經 5 個氘原子取代的苯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧呃基(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolyl)、或在環內包含 1 或 2 個獨立選自由氮原子及硫原子所組成的群組的原子之 5 員雜芳基，

該雜芳基可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基，

R^2表示可具有 1 至 5 個獨立選自下述 C 群組的取代基之 C_1-C_6烷基、可具有 1 或 2 個選自下述 D 群組的取代基之 C_3-C_6環烷基、在環內包含 1 個選自由氮原子及氧原子所組成的群組的原子之 4 或 5 員飽和雜環基、在環內包含 1 或 2 個獨立選自由氮原子及氧原子所組成的群組的原子之 5 員雜芳基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基胺基、二 C_1-C_6烷基胺基或雙環戊基，

R^3表示氫原子或鹵素原子，

R^4表示氫原子或鹵素原子，

R^5表示可經1至3個鹵素原子取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、二C_1-C_6烷基胺基、或乙烯基，

R^6表示氫原子或鹵素原子，

Z表示CH或氮原子]，

其中

A群組：鹵素原子、可經1至3個鹵素原子取代的C_1-C_6烷基、可經1至3個鹵素原子取代的C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基、氰基；

B群組：鹵素原子、C_1-C_6烷基；

C群組：羥基、鹵素原子、氘原子、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基、吡唑基；

D群組：鹵素原子、可經1至3個羥基取代的C_1-C_6烷基、氰基、羥基。

【請求項2】如請求項1之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^1表示可具有1或2個獨立選自由氟原子、氯原子、二氟甲基、三氟甲基、及環丙基所組成的群組的取代基之苯基或吡啶基。

【請求項3】如請求項1或2之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^2表示可具有1至5個獨立選自由羥基、氟原子、及氘原子所組成的群組的取代基之C_1-C_6烷基、可經1或2個氟原子取代的環丙基、或異噁唑基。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^3表示氟原子，

R^4表示氫原子或氟原子，

Z表示CH或氮原子。

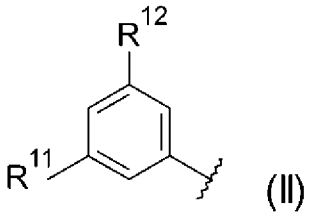
【請求項5】如請求項1至4中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^5表示甲基、乙基、單氟甲基、或環丙基，

R^6表示氫原子、或氟原子。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中在上述式(I)中，

R^1表示下述式(II)，

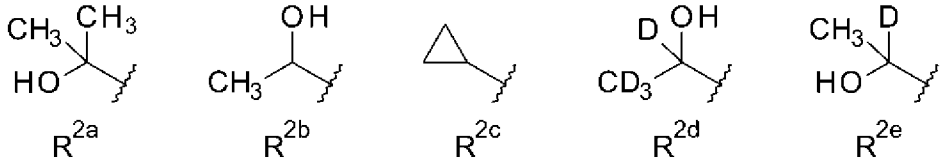


(II)

[式(II)中，

R^{11}及R^{12}係各自獨立地表示氫原子、氟原子或氯原子]，

R^2為下述R^{2a}至R^{2e}之任一者，



R^{2a} R^{2b} R^{2c} R^{2d} R^{2e}

R^3、R^4及R^6係各自獨立地表示氫原子或氟原子，

R^5表示甲基或乙基，

Z表示CH或氮原子。

【請求項7】一種選自下述群組之任一者的化合物或其藥學上可容許的鹽：

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基($^2H_4$)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^2H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^2H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

N-{(3S,4R)-5-氟-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^2H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

及

N-{(3S,4R)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-5-氟-2-[(2R)-2-羥基(2-^2H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺。

【請求項 8】一種選自下述群組之任一者的化合物或其藥學上可容許的鹽：

N-{(3S,4S)-3-[(2-氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺、

及

N-{(3S,4S)-3-[(2,5-二氟[聯苯]-3-基)甲基]-2-[(2R)-2-羥基(2-^{2}H)丙醯基]-2-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-4-基}甲磺醯胺。

【請求項 9】一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 10】一種食慾激素 2 型受體促效劑，其含有如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 11】一種猝睡症之預防或治療劑，其含有如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 12】一種猝睡症之預防或治療方法，其特徵為投予有效量之如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 13】一種用於在猝睡症之預防或治療中使用的如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 14】一種如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽在製造用於預防或治療猝睡症之醫藥的用途。