202304869

(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 202304869 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111112933　(22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl.：
C07D277/22 (2006.01)　*C07D239/26 (2006.01)*
C07D213/24 (2006.01)　*C07D307/38 (2006.01)*
C07D333/06 (2006.01)　*C07C237/30 (2006.01)*
C07C237/20 (2006.01)　*C07D239/74 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01)　*C07D401/12 (2006.01)*
C07D413/12 (2006.01)　*A61K31/426 (2006.01)*
A61K31/505 (2006.01)　*A61K31/44 (2006.01)*
A61K31/165 (2006.01)　*A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/341 (2006.01)　*A61K31/381 (2006.01)*
A61K31/421 (2006.01)　*A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/04/05　美國　63/171,008
2022/03/10　美國　63/318,486

(71)申請人：美商艾碧奧戴股份有限公司 (美國) EPIODYNE, INC.　(US)
美國

(72)發明人：麥迪娜　朱利奧　凱薩 MEDINA, JULIO CESAR (US)；尼路卡　阿洛克 NERURKAR, ALOK (IN)；薩德羅夫斯基　柯琳 SADLOWSKI, CORINNE (US)；賽德爾　弗雷德里克 SEIDL, FREDERICK (US)；程　恆 CHENG, HENG (US)；杜克特　傑森 DUQUETTE, JASON (US)；李　約翰 LEE, JOHN (US)；霍蘭　馬丁 HOLAN, MARTIN (CZ)；丁　平宇 DING, PINGYU (US)；王　曉東 WANG, XIAODONG (US)；維賈賈　田 WIDJAJA, TIEN (US)；阮　湯姆 NGUYEN, TOM (US)；巴特　烏拉斯 BHATT, ULHAS (US)；李　奕宏 LI, YIHONG (US)；魏　志良 WEI, ZHI-LIANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：55 項　圖式數：0　共 306 頁

(54)名稱

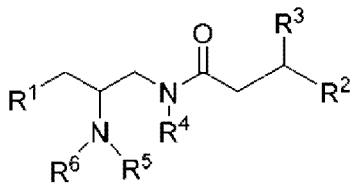
類鴉片受體調節劑

(57)摘要

本文提供類鴉片受體調節劑及包含該等化合物之醫藥組合物。

Provided herein are opioid receptor modulators and pharmaceutical compositions comprising said compounds.

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

類鴉片受體調節劑

【英文發明名稱】

OPIOID RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本文提供類鴉片受體調節劑及包含該等化合物之醫藥組合物。

【英文】

Provided herein are opioid receptor modulators and pharmaceutical compositions comprising said compounds.

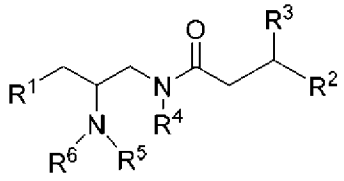
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

類鴉片受體調節劑

【英文發明名稱】

OPIOID RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【先前技術】

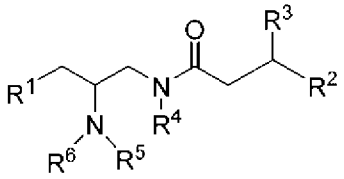
【0001】 類鴉片受體係一組具有類鴉片作為配體之抑制性G蛋白偶聯受體，其長久以來用於治療疼痛。類鴉片一般作為促效劑、拮抗劑或部分促效劑作用於此等受體。存在三種典型類鴉片受體，其最初命名為μ(根據嗎啡鹼命名，嗎啡鹼係其最常見外源性配體)、δ (根據輸精管命名，輸精管係一種該受體在其中首先分離的組織)及κ (根據作用於此受體之第一配體(酮基環佐辛(ketocyclazocine))命名)。此等類鴉片受體廣泛分佈於中樞神經系統內，且以較低程度分佈於整個周邊中。無論係天然存在的抑或合成的，類鴉片均展現了任何數目個難以解決的副作用，諸如便秘、成癮及呼吸抑制，且消除此類屬性之努力僅取得有限成效。因此，此項技術中仍需要可以按照限制通常與藥劑相關之副作用的方式調節類鴉片受體的此類藥劑。

【發明內容】

【0002】 本發明提供例如類鴉片受體調節劑、其製備方法、其作為用於治療神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮之藥劑的用途，以及包括本發明化合物作為至少一種活性成分的醫藥組合物。本發明亦提供本文所描述之

化合物作為藥劑及/或在製造用於神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮之藥劑中的用途。

【0003】 在一個態樣中係一種式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R^1係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代；

R^2係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代；

R^3為-X-R^{3a}、C_2-C_8烷基、C_2-C_8鹵烷基或C_2-C_8烯基；

X為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^{3a}為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^9取代之C_{3-8}環烷基；

R^4為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基；或R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌咔基環；

各R^7獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-

$OC(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$及$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)R^{17}$、$-N(R^{16})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、$-C(O)R^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$及$-S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；或兩個$R^7$組合形成視情況經側氧基取代之雜環烷基環；或$R^7$及$R^6$組合形成雜環烷基環；

各R^8及各R^9各自獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-OC(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$及$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)R^{17}$、$-N(R^{16})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、$-C(O)R^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$及-

$S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；

各R^{10}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{11}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{12}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{13}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{14}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{15}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

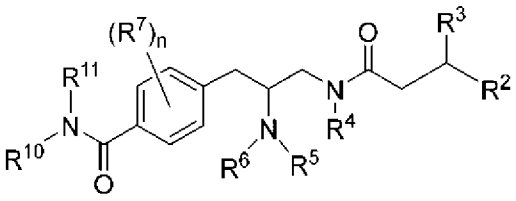
各R^{16}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；及

各R^{17}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜

環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

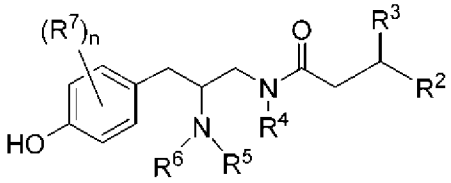
【0004】 在一個實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ia)之結構：



式(Ia)；

其中n為0、1、2、3或4。

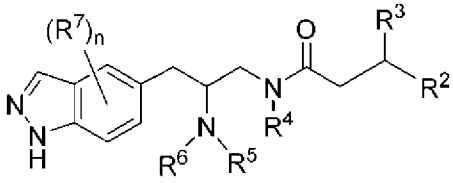
【0005】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ib)之結構：



式(Ib)；

其中n為0、1、2、3或4。

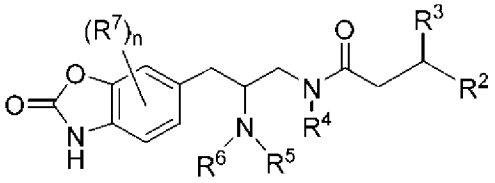
【0006】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ic)之結構：



式(Ic)；

其中n為0、1、2、3或4。

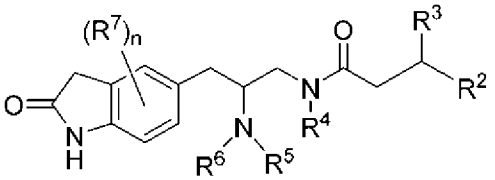
【0007】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Id)之結構：



式(Id)；

其中n為0、1、2或3。

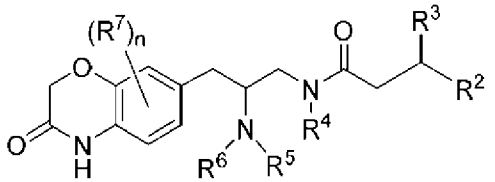
【0008】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ie)之結構：



式(Ie)；

其中n為0、1、2或3。

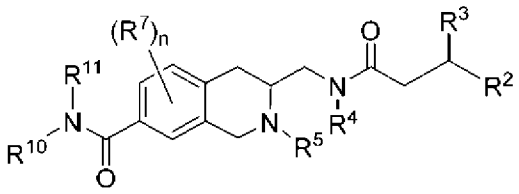
【0009】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(If)之結構：



式(If)；

其中n為0、1、2或3。

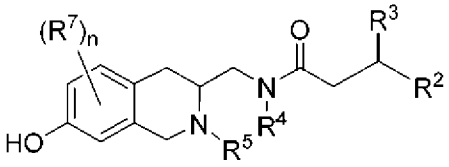
【0010】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ig)之結構：



式(Ig)；

其中n為0、1、2或3。

【0011】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ih)之結構：



式(Ih)；

其中n為0、1、2或3。

【0012】 在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11}為氫。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為0。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^7係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、

(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{7}係獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3}為-X-R^{3a}。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為鍵。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為C_{1-6}伸烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為-CH_2-。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為視情況經一個、兩個或三個R^{9}取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^{9}取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^{9}取代之C_{3-8}環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{9}係獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個R^{9}取代之環丙基。在

另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經C_{1-6}鹵烷基取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經-CF_3取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$或-$CH_2CH_2CH_2CH_3$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-CH_2CH_2CH=CH。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8鹵烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{6-10}芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽

或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，其中吡啶基、嘧啶基及噻唑基經一個、兩個或三個R^8取代。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^8係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及$-OR^{10}$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{10}為C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之吡啶基、未經取代之嘧啶基或未經取代之噻唑基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、

(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5係選自氫及C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6係選自氫及C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6為C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌咔基環。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

【0013】 在另一實施例中係一種醫藥組合物，其包含本文所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0014】 在另一實施例中係一種治療有需要個體之疾病或病狀的方法，該疾病或病狀選自神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

交叉引用

【0015】 本申請案主張於2021年4月5日申請之美國臨時申請案第63/171,008號及2022年3月10日申請之美國臨時申請案第63/318,486號之優先權，該等申請案各自以全文引用之方式併入本文中。

關於聯邦贊助之研究之申明

【0016】 本發明係在美國政府的支援下根據國家衛生研究院(「NIH」)的合同號1UG3DA049598-01及1R43DA047723-01進行。

【0017】 本文所揭示之化合物調節μ類鴉片受體(MOR)、κ類鴉片受體(KOR)及/或δ類鴉片受體(DOR)中之一者、兩者或三者。如本文所用，MOR及/或KOR及/或DOR之「調節劑」係一種在投與至個體時提供對目標受體之所需調節的化合物。舉例而言，該化合物可藉由直接地或間接地與目標受體相互作用而充當受體之完全或部分拮抗劑或促效劑。

【0018】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一試劑」包括複數個此類試劑，且提及「該細胞」包括提及一或多個細胞(或複數個細胞)及其等效物。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變化性之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，因此該數值或數值範圍可在所述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中的術語，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例可「由」所描述特徵「組

成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

【0019】 除非相反說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有下文所指出之含義。

【0020】 如本文所用，C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3...C_1-C_x。C_1-C_x係指構成其表示之部分(排除視情況存在之取代基)的碳原子的數目。

【0021】 「胺基」係指-NH_2基團。

【0022】 「氰基」係指-CN基團。

【0023】 「硝基」係指-NO_2基團。

【0024】 「氧雜」係指-O-基團。

【0025】 「側氧基」係指=O基團。

【0026】 「硫酮基」係指=S基團。

【0027】 「亞胺基」係指=N-H基團。

【0028】 「肟基」係指=N-OH基團。

【0029】 「烷基」或「伸烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和基團、具有一至十八個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如C_1-C_{18}烷基)。在某些實施例中，烷基包含三至十八個碳原子(例如C_3-C_{18}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十五個碳原子(例如C_1-C_{15}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十二個碳原子(例如C_1-C_{12}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至六個碳原子(例如C_1-C_6烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C_1-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如C_1-C_4烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例

如C_1-C_3烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如C_1-C_2烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如C_1烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如C_2-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)及1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵與分子之其餘部分連接。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^f$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各R^f獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0030】「烷氧基」係指式-O-烷基中經由氧原子鍵結之基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

【0031】「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵，且具有二至十八個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含三至十八個碳原子。在某些實施例中，烯基包含三至十二個碳原子。在某些實施例中，烯基包含六至十二個碳原子。在某些實施例

中，烯基包含六至十個碳原子。在某些實施例中，烯基包含八至十個碳原子。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^f$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各R^f獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0032】「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳參鍵，具有二至十八個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含三至十八個碳原子。在某些實施例中，炔基包含三至十二個碳原子。在某些實施例中，炔基包含六至十二個碳原子。在某些實施例中，炔基包含六至十個碳原子。在某些實施例中，炔基包含八至十個碳原子。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、-

SR^a、$-OC(O)-R^f$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^f$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且各R^f獨立地為烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

【0033】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅僅含有氫及碳(六至十八個碳原子)，其中環系統中至少一個環完全不飽和，亦即其含有根據休克爾理論(Hückel theory)之環狀、非定域$(4n+2)\pi$-電子系統。衍生芳基之環系統包括但不限於諸如苯、茚、茚烷、茚、萘滿及萘之基團。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0034】「芳氧基」係指式-O-芳基之經由氧原子鍵結的基團，其中芳基係如上文所定義。

【0035】「芳烷基」係指式-R^c-芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0036】「芳烷氧基」係指式-O-芳烷基之經由氧原子鍵結的基團，其中芳烷基係如上文所定義。

【0037】「芳烯基」係指式-R^d-芳基之基團，其中R^d係如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分係如上文針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0038】「芳炔基」係指式-R^e-芳基之基團，其中R^e係如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分係如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0039】「環烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成的穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠環或橋環系統，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，環烷基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烷基包含五至七個碳原子。環烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。環烷基係飽和的(亦即，僅含C-C單鍵)或部分不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在某些實施例中，環烷基包含三至八個碳原子(例如C_3-C_8環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至七個碳原子(例如C_3-C_7環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至六個碳原子(例如C_3-C_6環烷基)。在其

他實施例中，環烷基包含三至五個碳原子(例如C_3-C_5環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至四個碳原子(例如C_3-C_4環烷基)。部分不飽和環烷基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包含例如金剛烷基、降冰片烷基(norbornyl) (亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基(norbornenyl)、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「環烷基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0040】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0041】「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷基。

【0042】「鹵烷氧基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷氧基。

【0043】「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如

上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。氟烷基之烷基部分係如上文針對烷基所定義視情況經取代。

【0044】「雜環烷基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環烷基係單環、雙環、三環或四環系統，其包括稠環、螺環或橋環系統。雜環烷基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級銨化。雜環烷基部分或完全飽和。在一些實施例中，雜環烷基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。此類雜環烷基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、喔啶基(quinuclidinyl)、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻味啉基、1-側氧基-硫代味啉基及1,1-二側氧基-硫代味啉基。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜環烷基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t為1或2）及$-R^b-$

$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0045】「雜芳基」係指自3員至18員芳環基團衍生之基團，其包含一至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文所用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中至少一個環完全不飽和，亦即其含有根據休克爾理論之環狀、非定域$(4n+2)\pi$-電子系統。雜芳基包括稠環或橋環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級銨化。雜芳基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜芳基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0046】「*N*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，其含有至少一

個氮且其中該雜芳基與分子之其餘部分之連接點經過該雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基係如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0047】「*C*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經過雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基係如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0048】「雜芳氧基」係指式-O-雜芳基之經由氧原子鍵結的基團，其中雜芳基係如上文所定義。

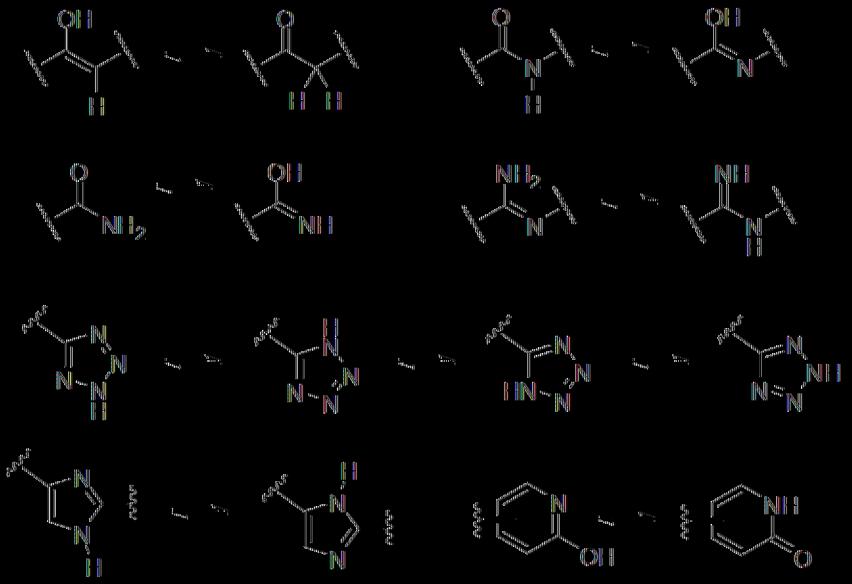
【0049】「雜芳基烷基」係指式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c係如上所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則該雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0050】「雜芳基烷氧基」係指式-O-R^c-雜芳基的經由氧原子鍵結之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基係含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0051】在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另有陳述，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物之所有立體異構形式。當本文所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另有陳述，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構體(例如順式或反式)兩者。同樣，亦意欲包括所有可能的異構體以及其

外消旋及光學純形式，及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之E或Z幾何異構體(例如順式或反式)。術語「位置異構體」係指關於中心環之結構異構體，諸如關於苯環之鄰位、間位及對位異構體。

[0052] 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文中所呈現之化合物以互變異構體形式存在。在可能發生互變異構化之情形中，將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率視數種因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



[0053] 「視情況(Optional/optionally)」意謂隨後描述之事件或狀況可能發生或可能不發生，且說明書包括該事件或狀況發生時之情形及該事件或狀況沒發生時之情形。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基經取代或未經取代，且本說明書包括經取代之芳基及無取代之芳基。

[0054] 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

[0055] 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、在生物學上或在其他方面合乎需要之彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及

其類似者形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似者。因此例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量所期望酸接觸產生鹽來製備。

【0056】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、在生物學上或在其他方面合乎需要之彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經

取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N*,*N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似物。參見Berge等人，見上文。

【0057】 術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實施例包括(但不限於)哺乳動物類之任何成員:人類、非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物(諸如大鼠、小鼠及天竺鼠)及其類似者。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

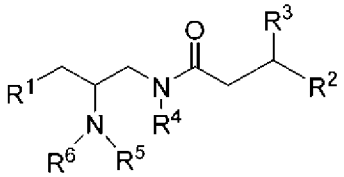
【0058】 如本文所用，「治療(treatment/treating)」或「緩和(palliating)」或「改善(ameliorating)」在本文中可互換地使用。此等術語係指獲得有益或所需結果之方法，該等結果包括(但不限於)治療效益及/或預防效益。「治療效益」意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到好轉來達成治療效益，儘管該患者仍罹患潛在病症。關於預防效益，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或向報導具有疾病之一或多種生理症狀之患者投與組合物，即使尚未診斷出此疾病。

化合物

【0059】 本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係類鴉片受體調節劑。在一些實施例中，本文所描述之

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係μ類鴉片受體拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之式(I)化合物係δ類鴉片受體拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為κ類鴉片受體拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係選擇性類鴉片受體拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物及包含此等化合物之組合物適用於治療一或多種選自以下之病狀：神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮。

【0060】 在一些實施例中係式(I)化合物：



式(I)；

其中：

R^1係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代；

R^2係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代；

R^3為-X-R^{3a}、C_2-C_8烷基、C_2-C_8鹵烷基或C_2-C_8烯基；

X為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^{3a}為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^9取代之C_{3-8}環烷基；

R^4為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基；或R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌啡基環；

各R^7獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$OC(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$S(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$及-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{14}、-SR^{14}、-$C(O)OR^{14}$、-$OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、-$N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、-$N(R^{16})C(O)R^{17}$、-$N(R^{16})C(O)OR^{17}$、-$N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、-$C(O)R^{17}$、-$OC(O)R^{17}$、-$C(O)N(R^{14})(R^{15})$、-$C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、-$S(O)R^{17}$、-$S(O)_2R^{17}$及-$S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；或兩個$R^7$組合形成視情況經側氧基取代之雜環烷基環；或$R^7$及$R^6$組合形成雜環烷基環；

各R^8及各R^9各自獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$OC(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$S(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$及-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)R^{17}$、$-N(R^{16})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、$-C(O)R^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$及$-S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；

各R^{10}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{11}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{12}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{13}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{14}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{15}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{16}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；及

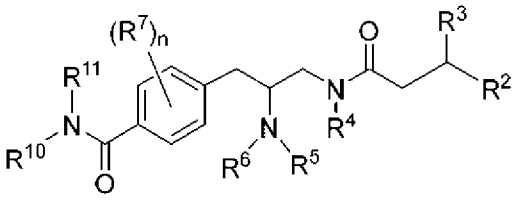
各R^{17}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0061】 在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代之苯基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代之苯基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係經一個、兩個或三個R^7取代之苯基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係經一個、

兩個、三個、四個或五個R^7取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係經一個、兩個或三個R^7取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1係未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【0062】 在一些實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ia)之結構：

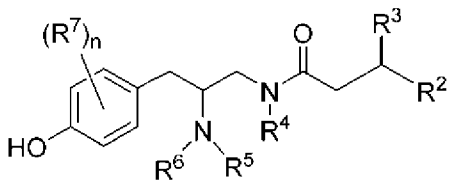


式(Ia)；

其中n為0、1、2、3或4。

【0063】 在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為氫。在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為氫且R^{11}為氫。在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中至少一個R^7取代基存在於-C(O)N(R^{10})(R^{11})鄰位，R^{10}為氫，R^{11}為氫，且至少一個鄰位R^7取代基為氟。在一些實施例中係一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為C_{1-6}烷基且R^{11}為氫。

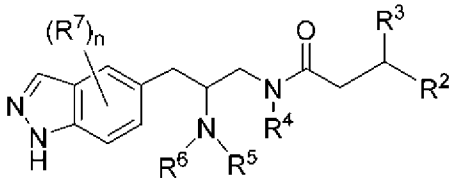
【0064】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ib)結構：



式(Ib)；

其中n為0、1、2、3或4。

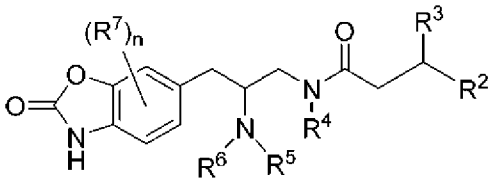
【0065】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ic)之結構：



式(Ic)；

其中n為0、1、2、3或4。

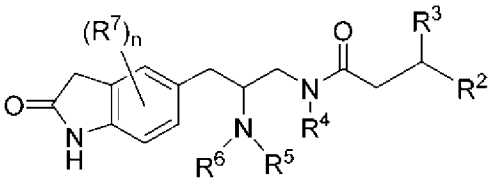
【0066】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Id)之結構：



式(Id)；

其中n為0、1、2或3。

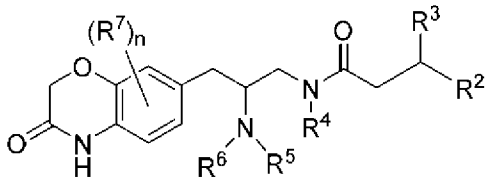
【0067】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ie)之結構：



式(Ie)；

其中n為0、1、2或3。

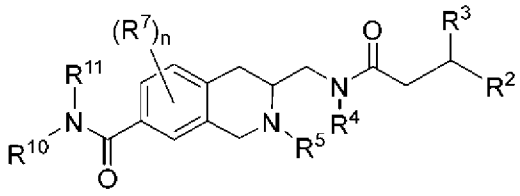
【0068】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(If)之結構：



式(If)；

其中n為0、1、2或3。

【0069】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ig)之結構：



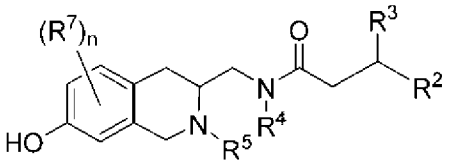
式(Ig)；

其中n為0、1、2或3。

【0070】 在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為氫。在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為氫且R^{11}為氫。在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中至少一個R^7取代基存在於-C(O)N(R^{10})(R^{11})鄰位，R^{10}為氫，R^{11}為氫且至少一個鄰位R^7取代基為氟。在一些實施例中係一種式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為C_{1-6}烷基且R^{11}為氫。

【0071】 在另一實施例中係一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，該化合物具有式(Ih)之結構：



式(Ih)；

其中n為0、1、2或3。

【0072】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為氫。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}為C_{1-6}烷基。在另一實施例中為式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{11}為氫。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為0。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1且R^7係選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$。在另一實

施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1，R^7係選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$，且各R^{10}及各R^{11}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1且R^7係選自鹵素及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1且R^7為鹵素。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1且R^7為C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2且各R^7係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2，各R^7獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$，且各R^{10}及各R^{11}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2且各R^7獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2且各R^7為鹵素。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2且各R^7為C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)

或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3且各R^7係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3，各R^7獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$，且各R^{10}及各R^{11}獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3且各R^7獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3且各R^7為鹵素。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為3且各R^7為C_{1-6}烷基。

【0073】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為$-X-R^{3a}$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為鍵。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為C_{1-6}伸烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為$-CH_2-$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為視情況經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、

(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9係獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個R^9取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經C_{1-6}鹵烷基取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經-CF_3取代之環丙基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之C_{3-8}環烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之環丙基。

【0074】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之一些實施例中，其中R^{3a}為經-CF_3取代之環丙基，一或多種藥物動力學特性相較於其中R^{3a}為未經取代之環丙基的實施例增強。在其中R^{3a}為經-CF_3取代之環丙基的一些實施例中，CNS暴露(亦即腦:血漿比)相較於其中R^{3a}為未經取代之環丙基的實施

例增強。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為滲透性(例如細胞滲透性、組織滲透性、血腦屏障滲透性、CNS滲透性等)增加。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為親脂性或logP增加。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為生物可用性(例如口服生物可用性)增加。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為代謝穩定性增加。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為流出減少。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為清除率降低。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為非特異性結合(例如血漿蛋白質結合)減少。在一些實施例中，增強之藥物動力學特性為脫靶結合(例如細胞色素P450酶或其他代謝酶)減少。

【0075】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之一些實施例中，其中R^{3a}為經-CF_3取代之環丙基，一或多種藥理學特性相較於其中R^{3a}為未經取代之環丙基之實施例增強。在一些實施例中，增強之藥理學特性為μ類鴉片受體結合增加。在一些實施例中，增強之藥理學特性為μ類鴉片受體結合減少。在一些實施例中，增強之藥理學特性為δ類鴉片受體結合增加。在一些實施例中，增強之藥理學特性為δ類鴉片受體結合減少。在一些實施例中，增強之藥理學特性為κ類鴉片受體結合增加。在一些實施例中，增強之藥理學特性為κ類鴉片受體結合減少。在一些實施例中，增強之藥理學特性為μ類鴉片受體相對於δ及/或κ類鴉片受體之增加的選擇性。在一些實施例中，增強之藥理學特性為在μ類鴉片受體之調節功效(例如增加或減少活化(例如β-抑制蛋白活化、G蛋白活化))。在一些實施例中，增強之藥理學特性為μ類鴉片受體功效增加。在一些實施例中，增強之藥理學特性為μ類鴉片受體功效(例如G蛋白活化)減少。

【0076】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$或-$CH_2CH_2CH_2CH_3$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$或-$CH_2CH_2CH_2CH_3$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-CH_2CH_3。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH(CH_3)_2$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$C(CH_3)_3$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH_2CH(CH_3)_2$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH_2CH_2CH_2CH_3$。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH_2CH_2CH_3$。

【0077】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、

(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為-$CH_2CH_2CH=CH$。

【0078】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8鹵烷基。

【0079】在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{6-10}芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，其中吡啶基、嘧啶基及噻唑基經一個、兩個或三個R^8取代。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^8係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及-

OR^{10}。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{10}為C_{1-6}烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之苯基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之C_{1-9}雜芳基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之吡啶基、未經取代之嘧啶基或未經取代之噻唑基。

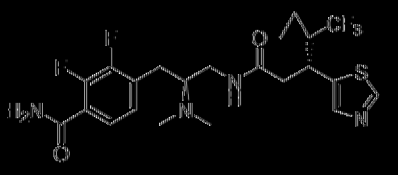
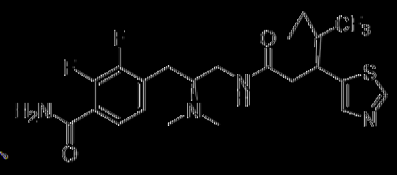
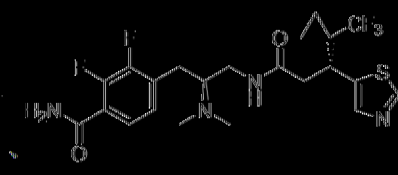
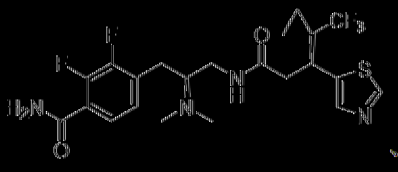
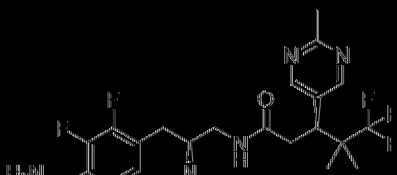
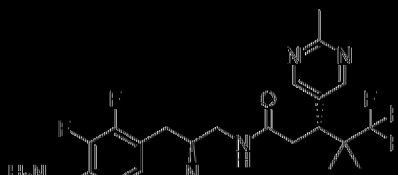
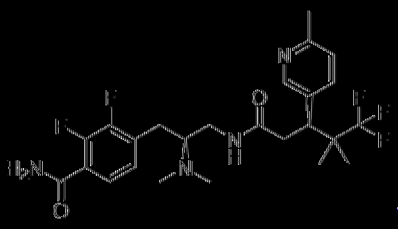
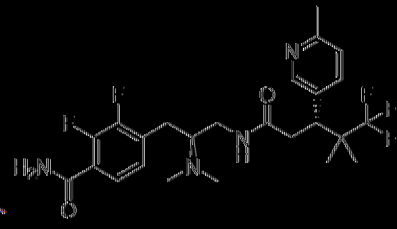
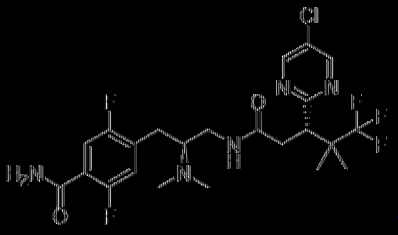
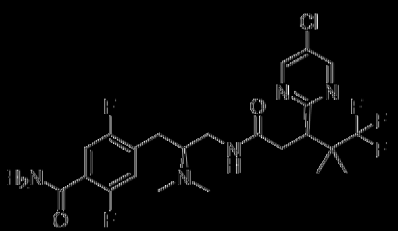
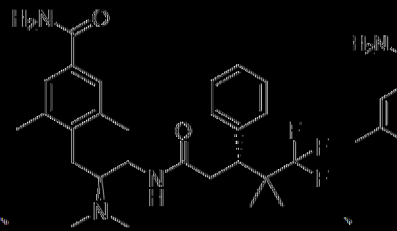
【0080】 在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5係選自氫及C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6係選自氫及C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6各自為氫。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6各自為C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6為C_1-C_6烷基。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥

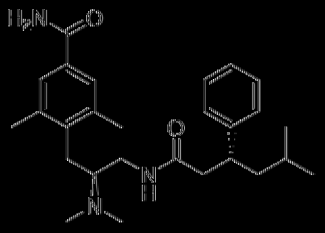
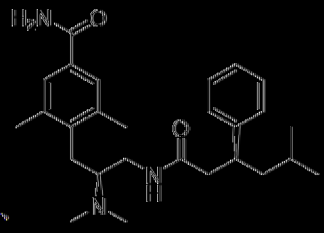
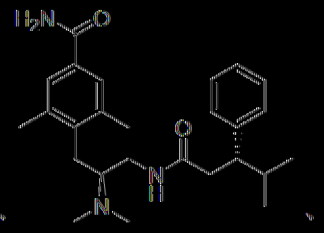
學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌啡基環。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基環。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成吡咯啶基環。在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成哌啶基環。在另一實施例中為係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成哌啡基環。

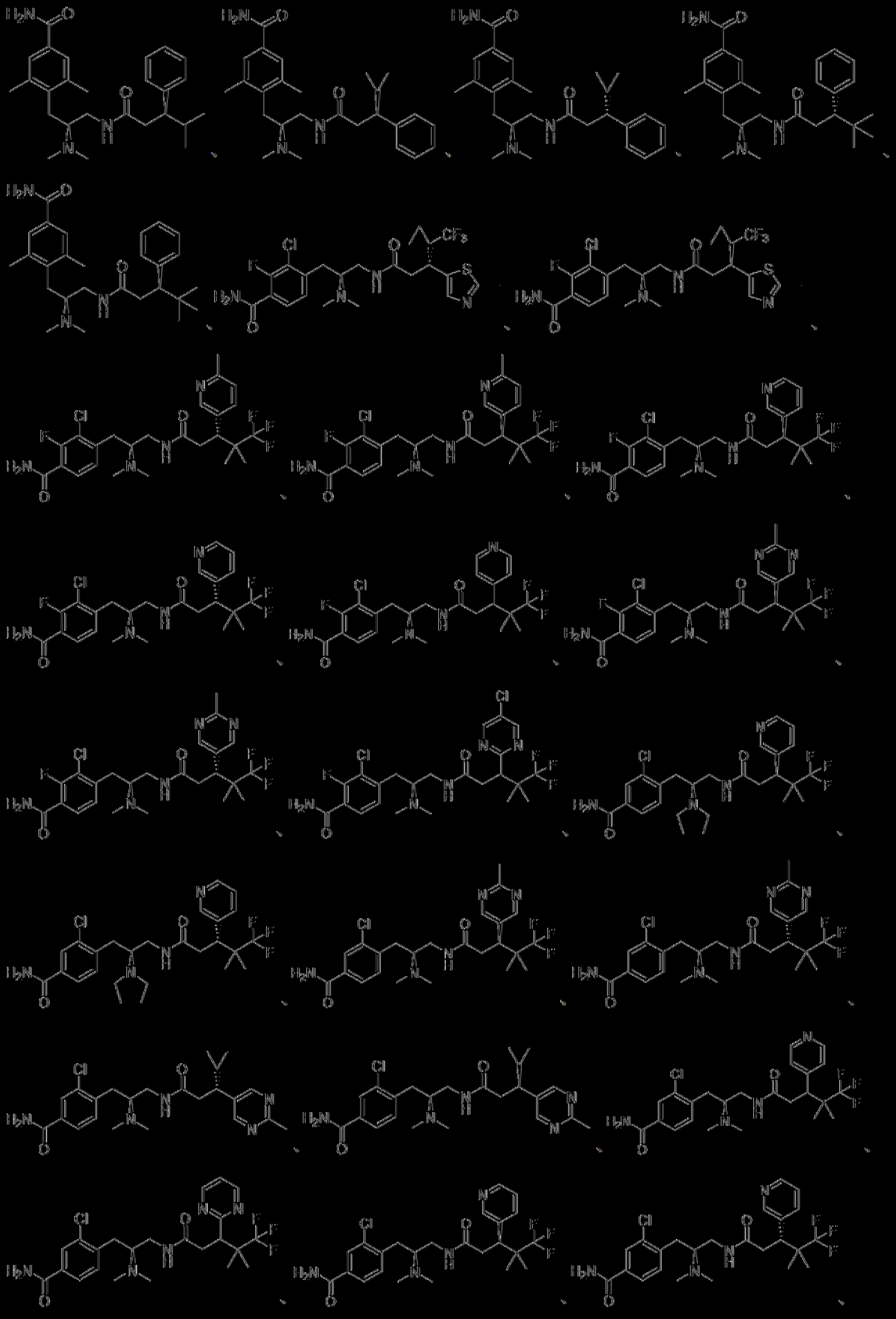
【0081】 在另一實施例中係式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

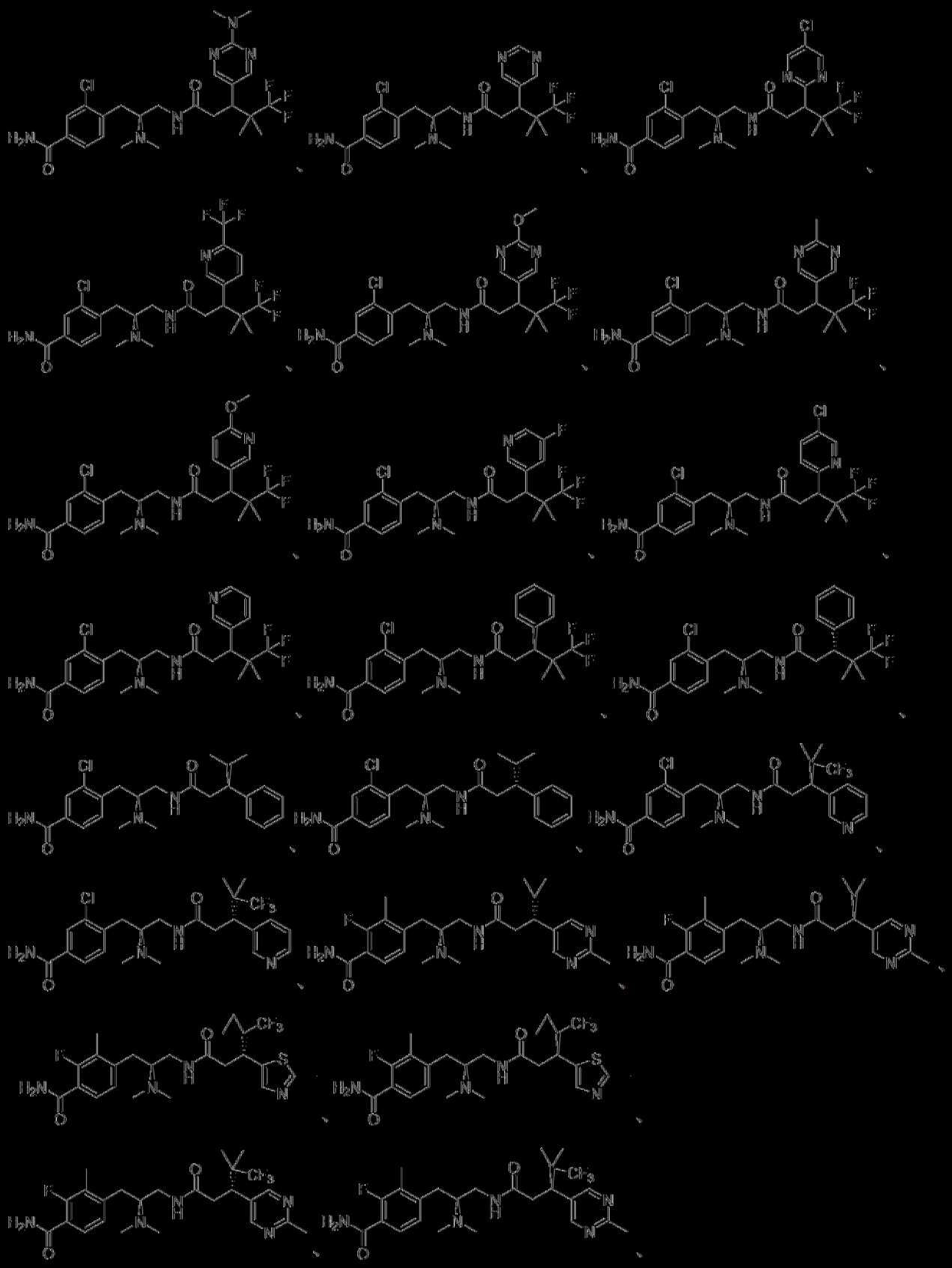
【0082】 本文所提供之其他實施例包括上文所闡述之特定實施例中之一或多者之組合。

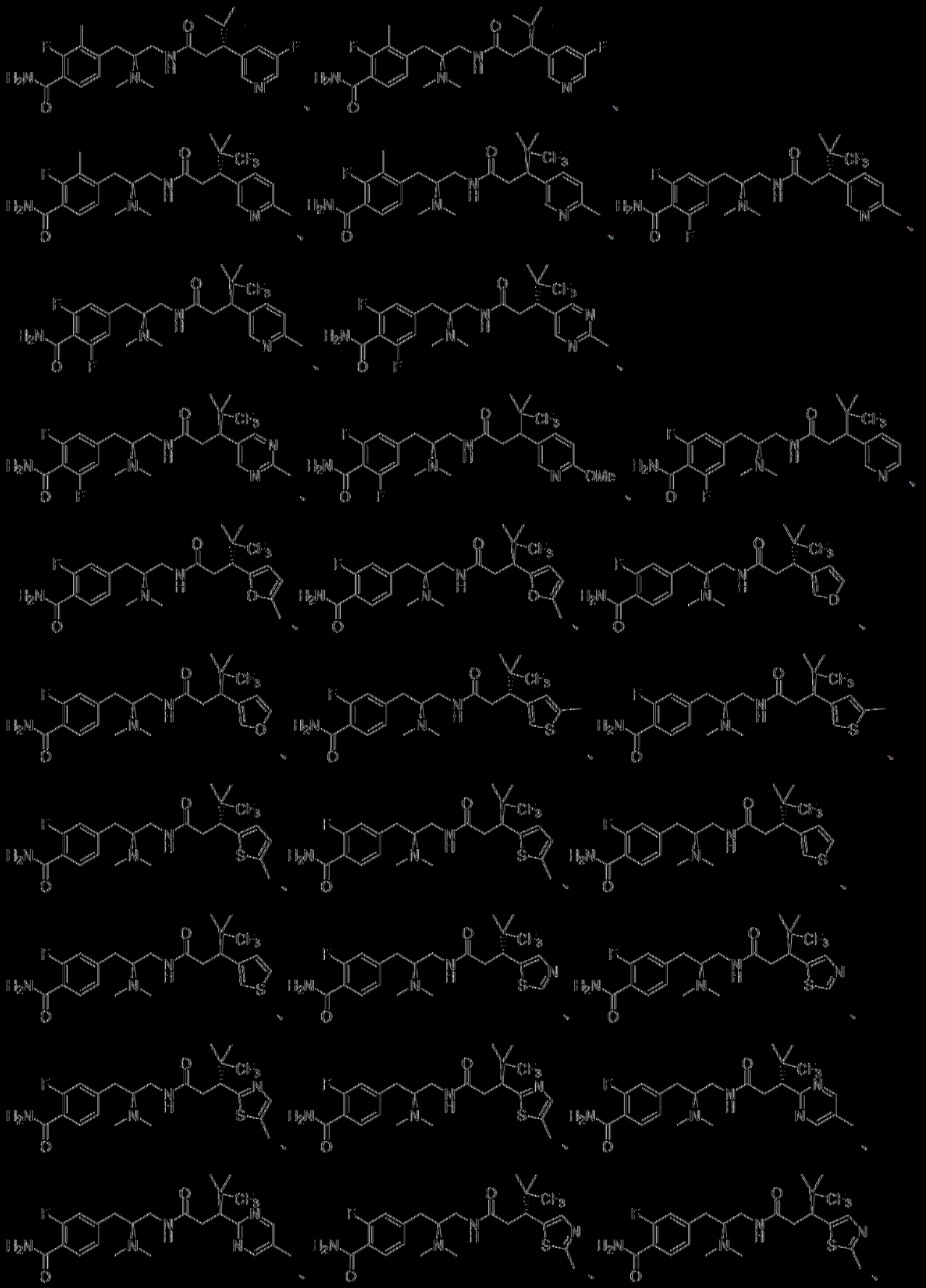
【0083】 在一些實施例中係一種選自以下之化合物：

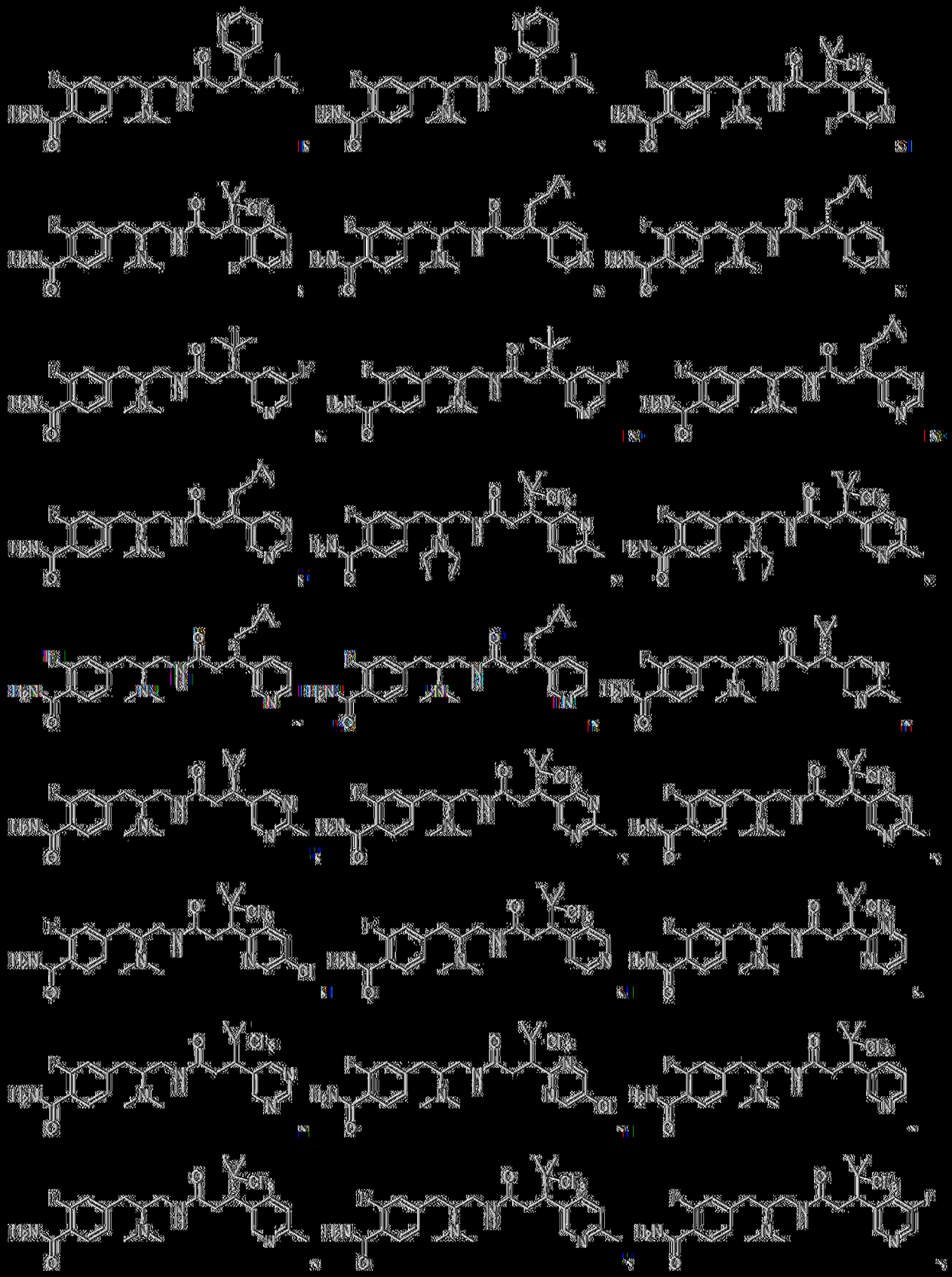












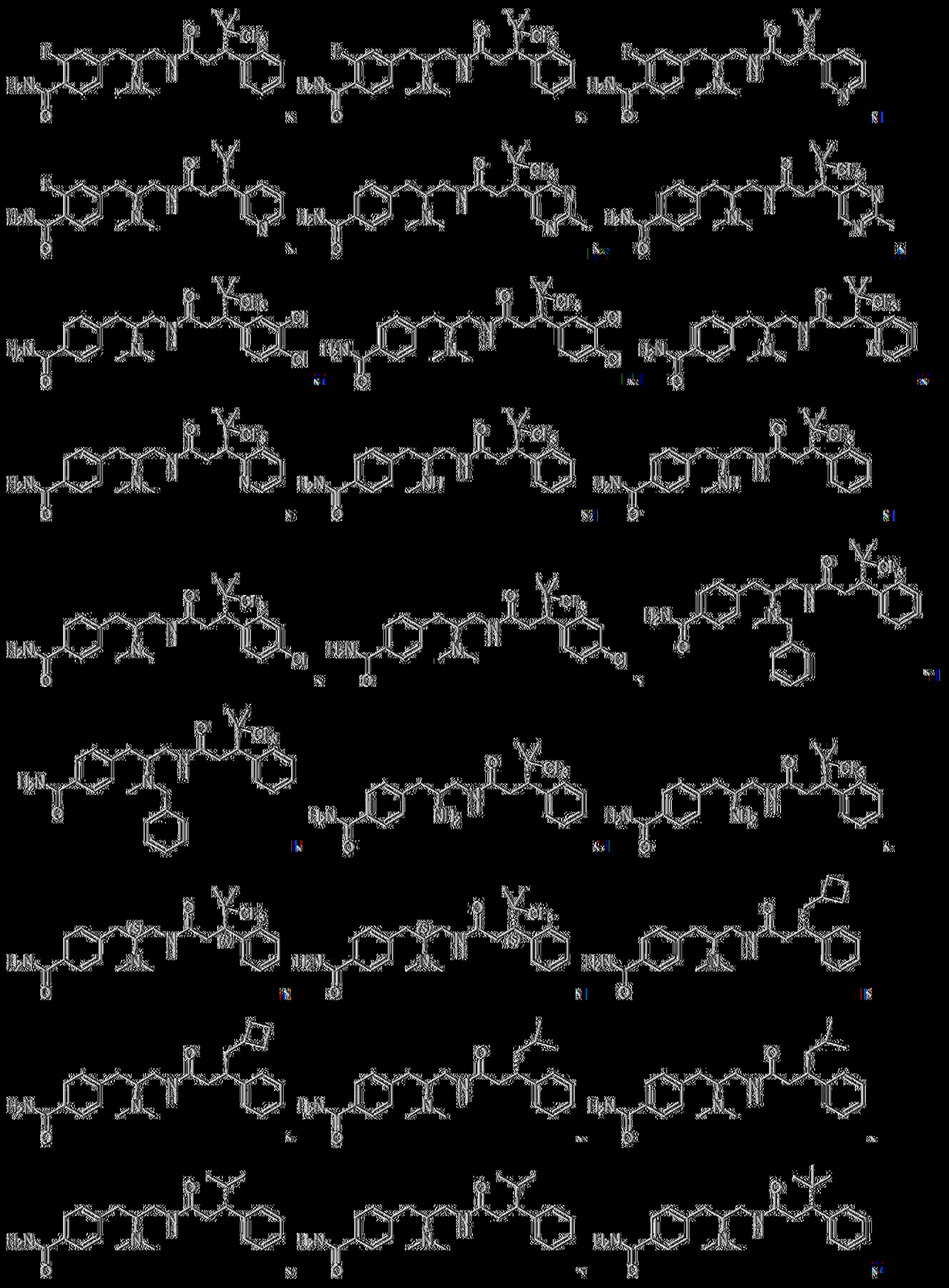





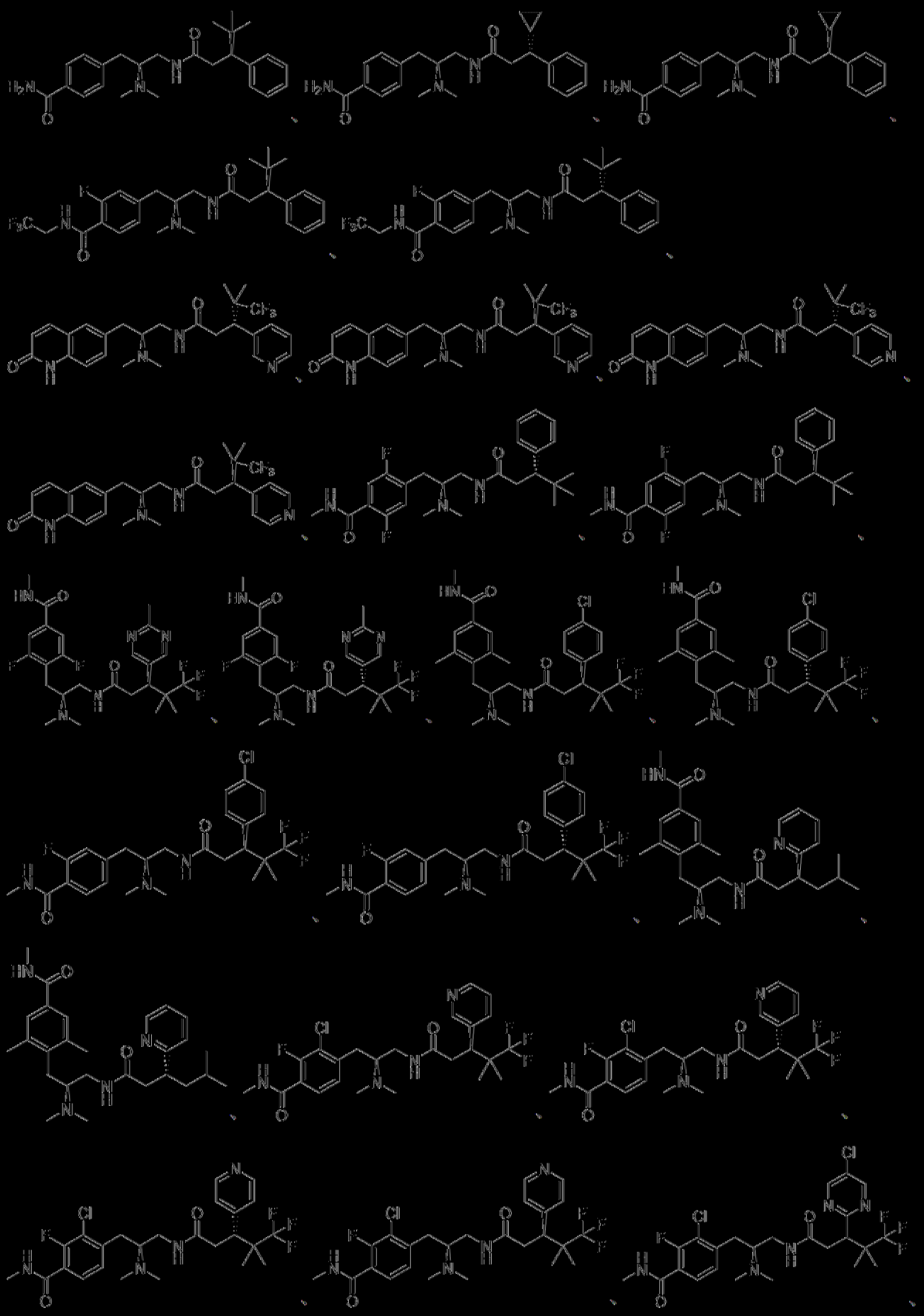


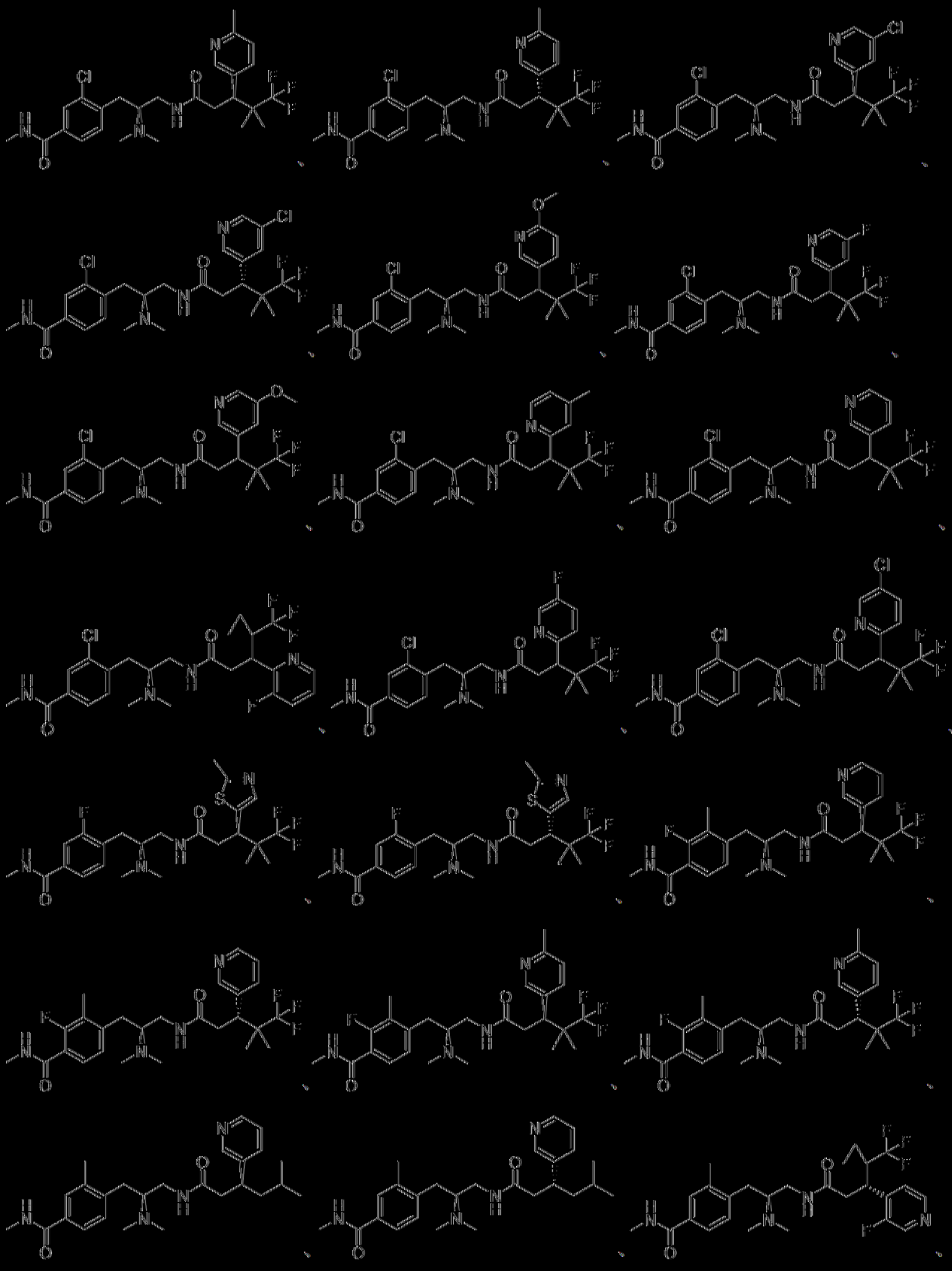


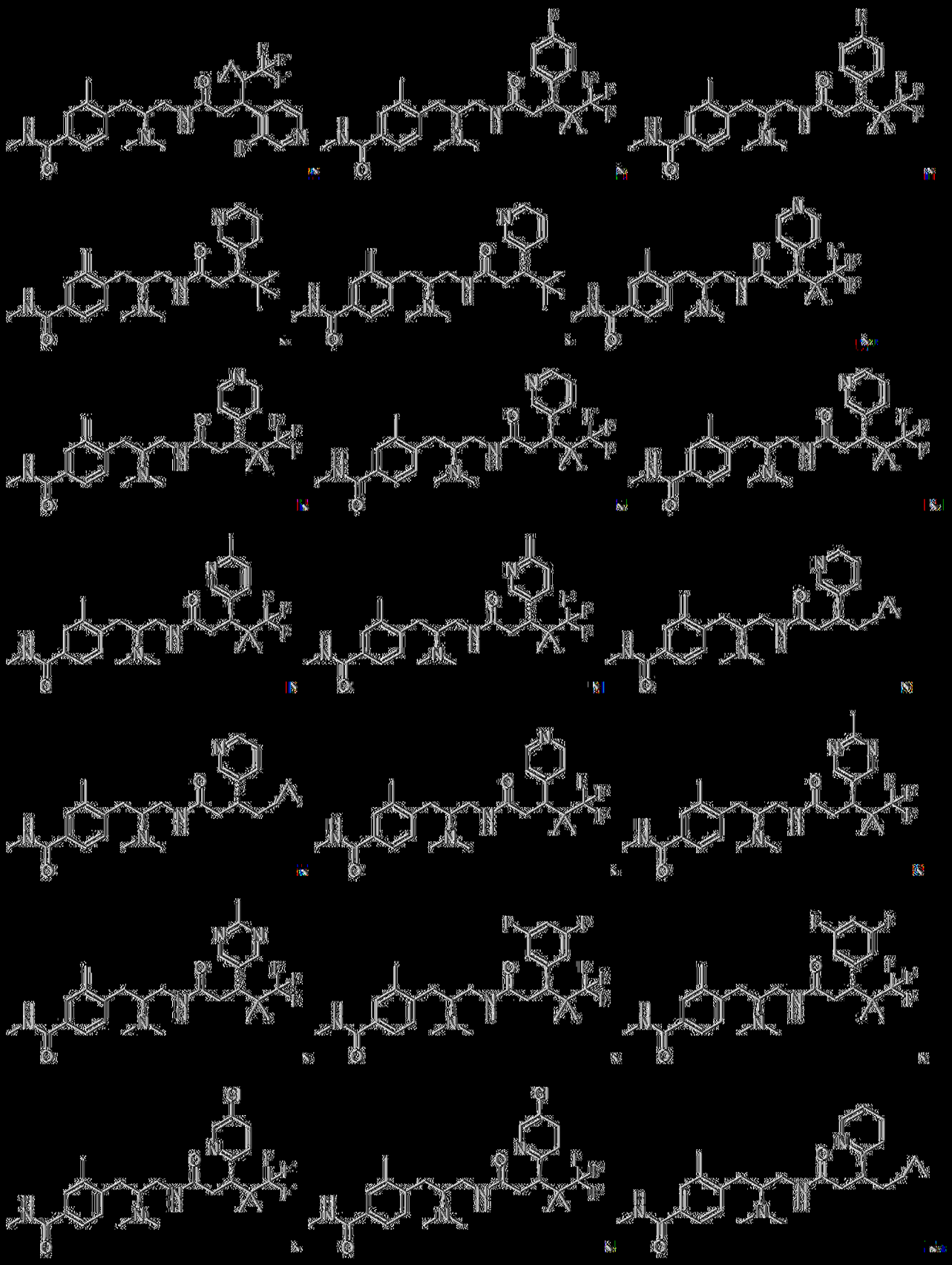


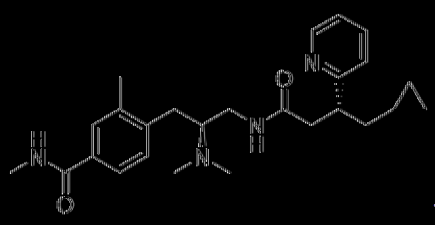
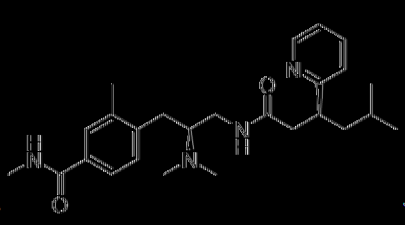
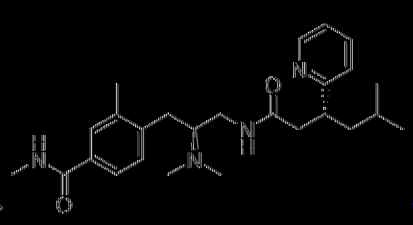
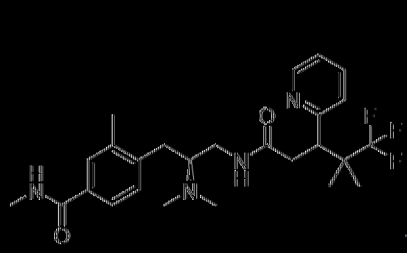
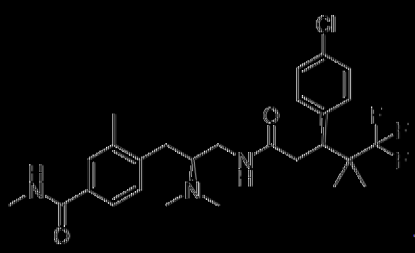
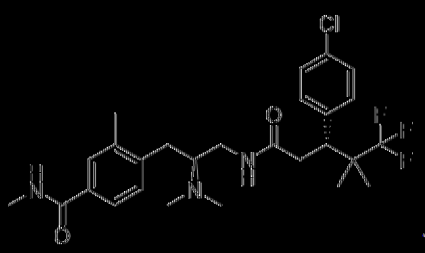
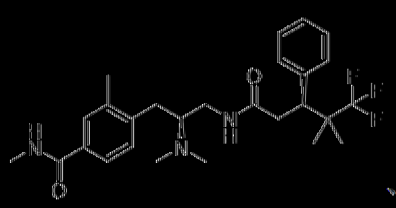
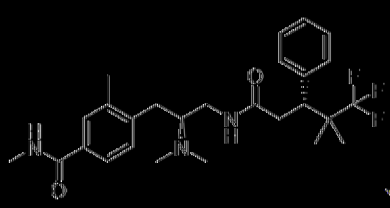
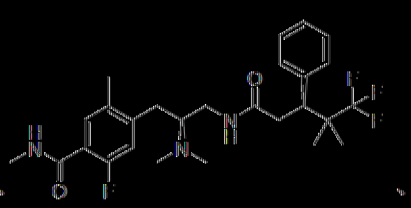
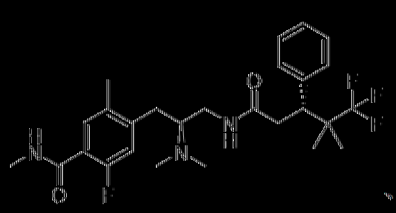


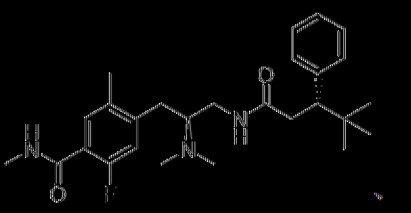
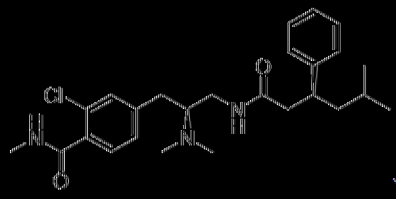
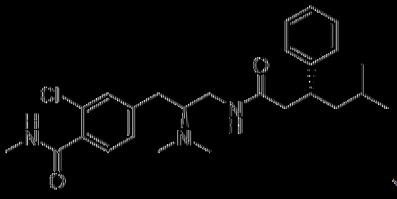
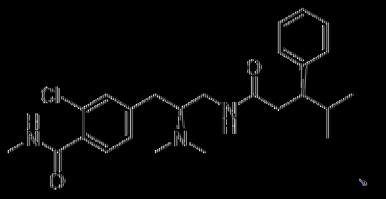
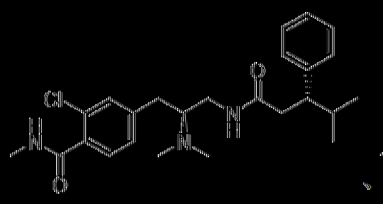
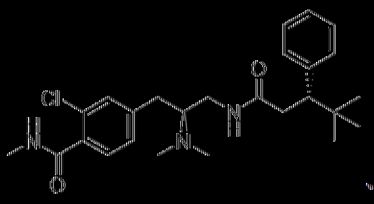
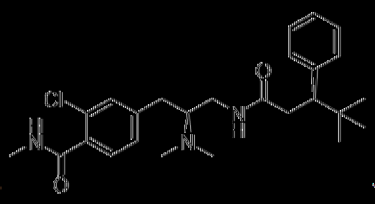
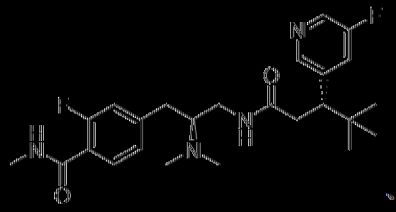


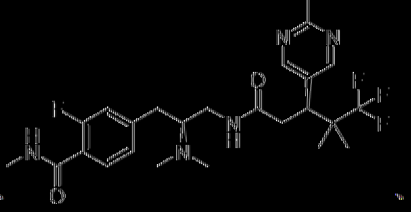
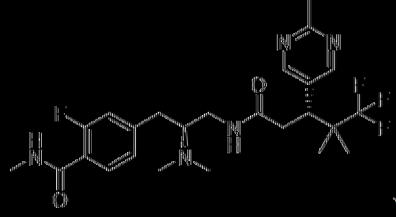
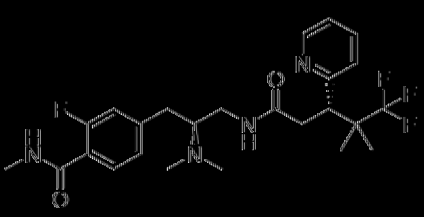
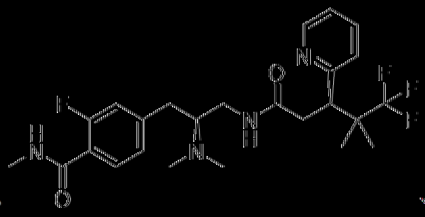


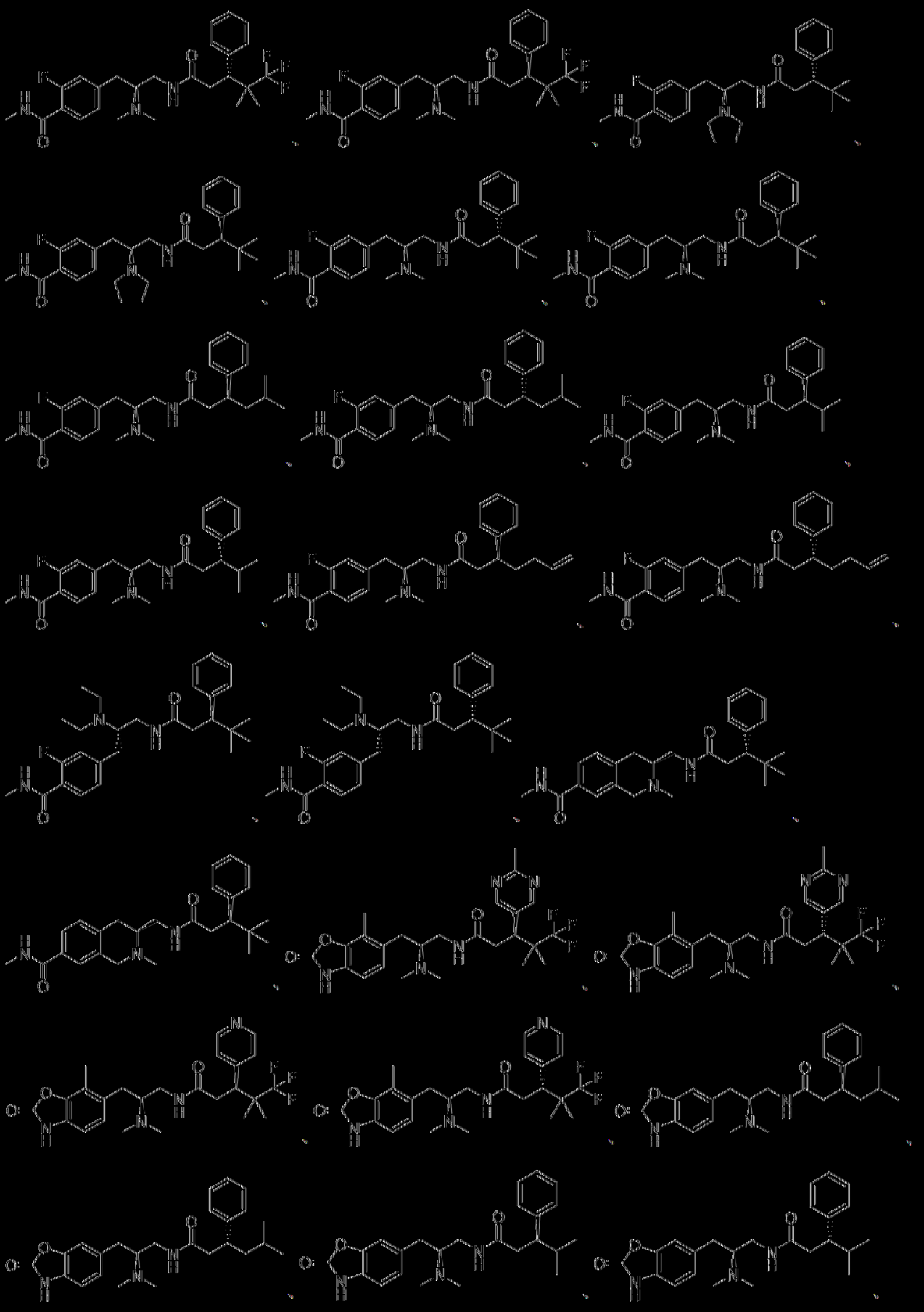


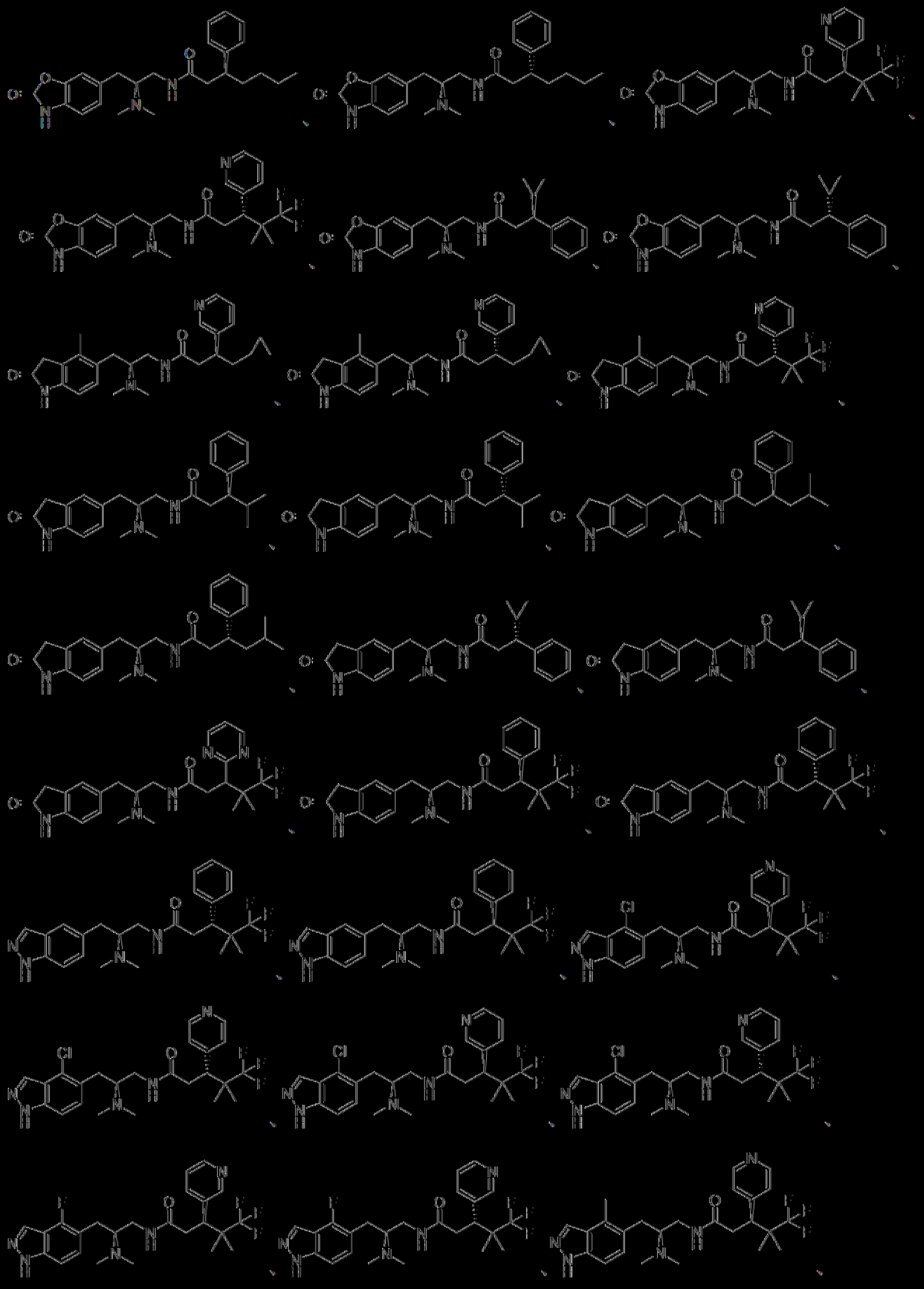


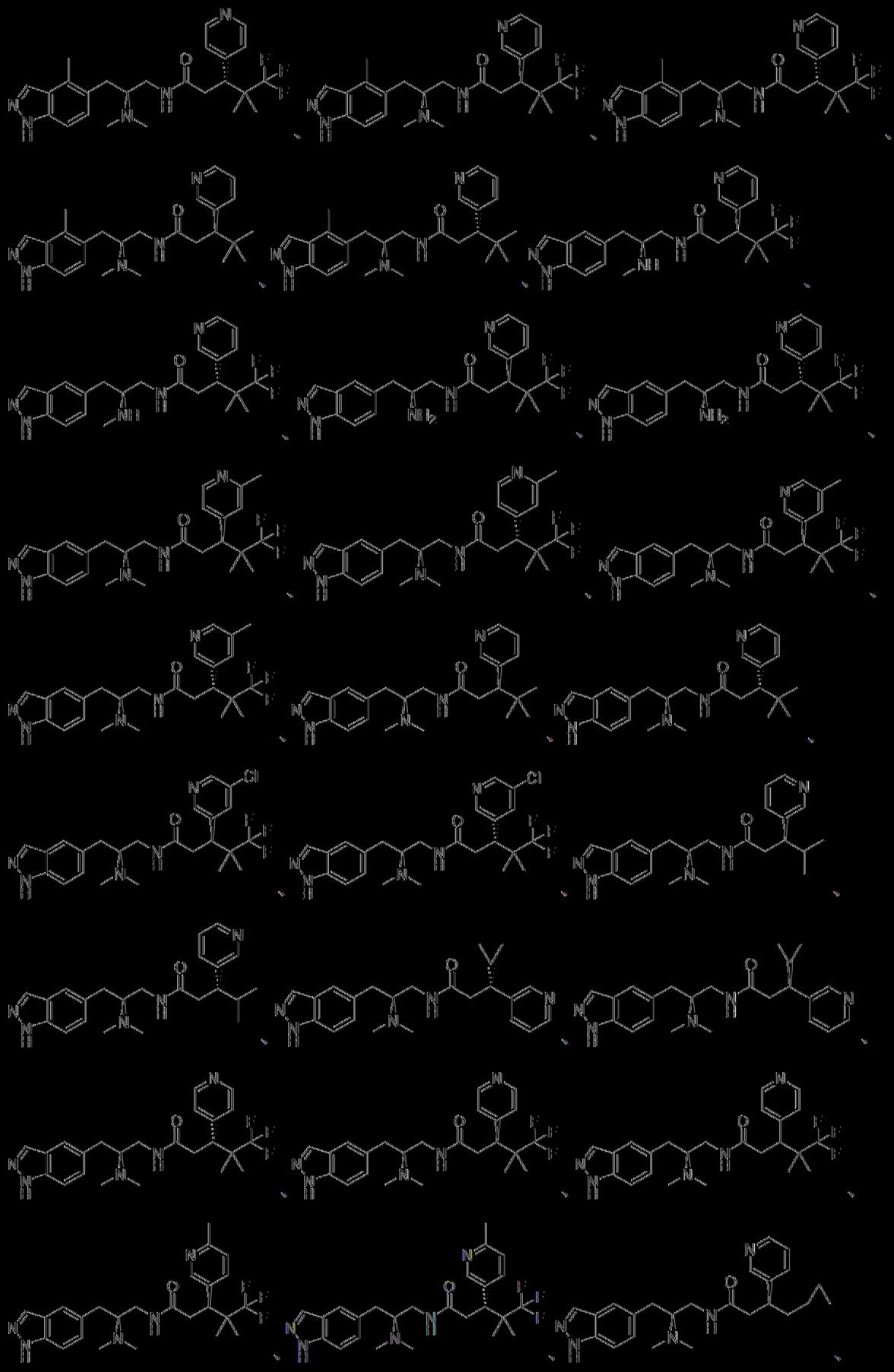

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

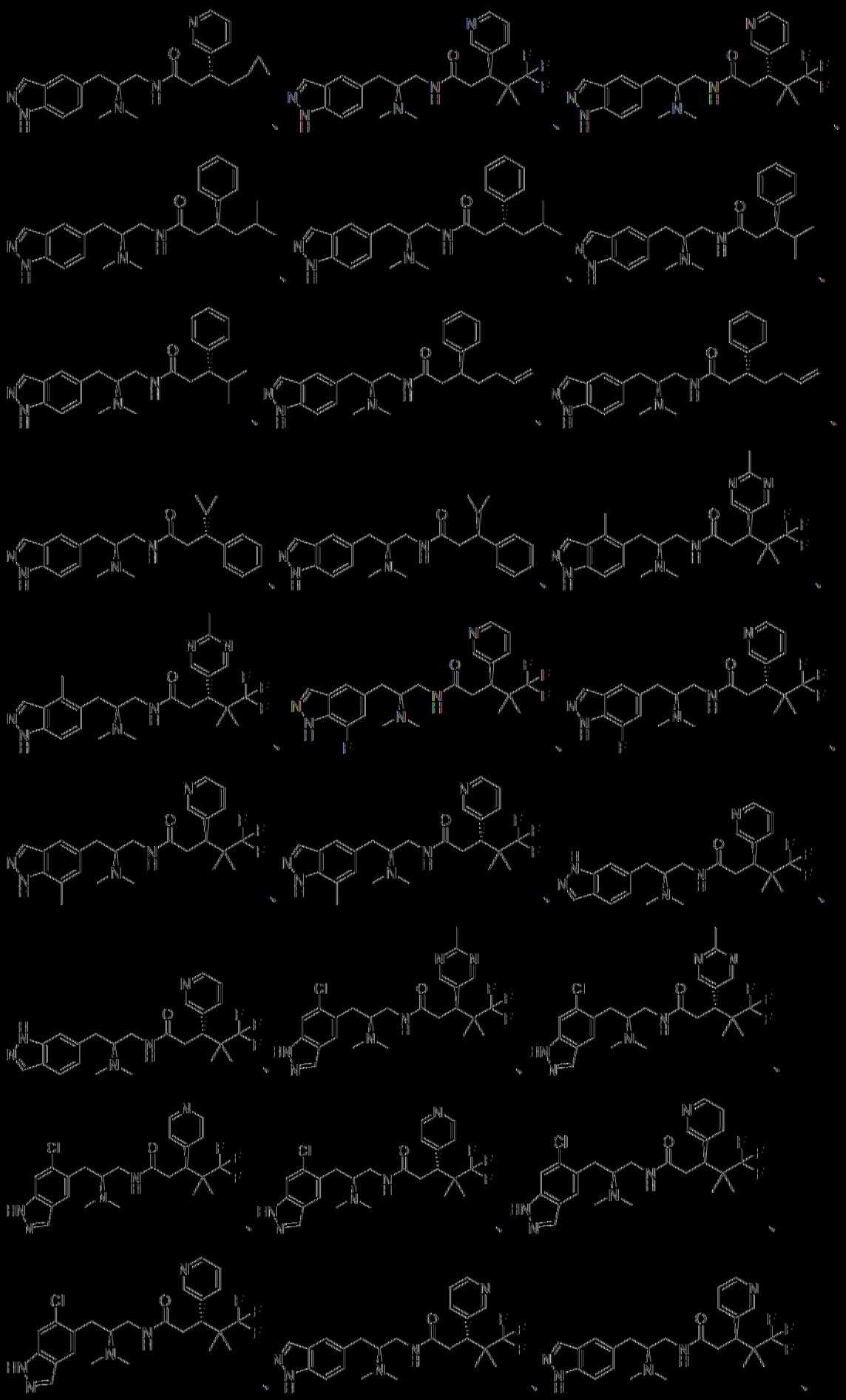
、

、

、

、

、

、

、

、

、

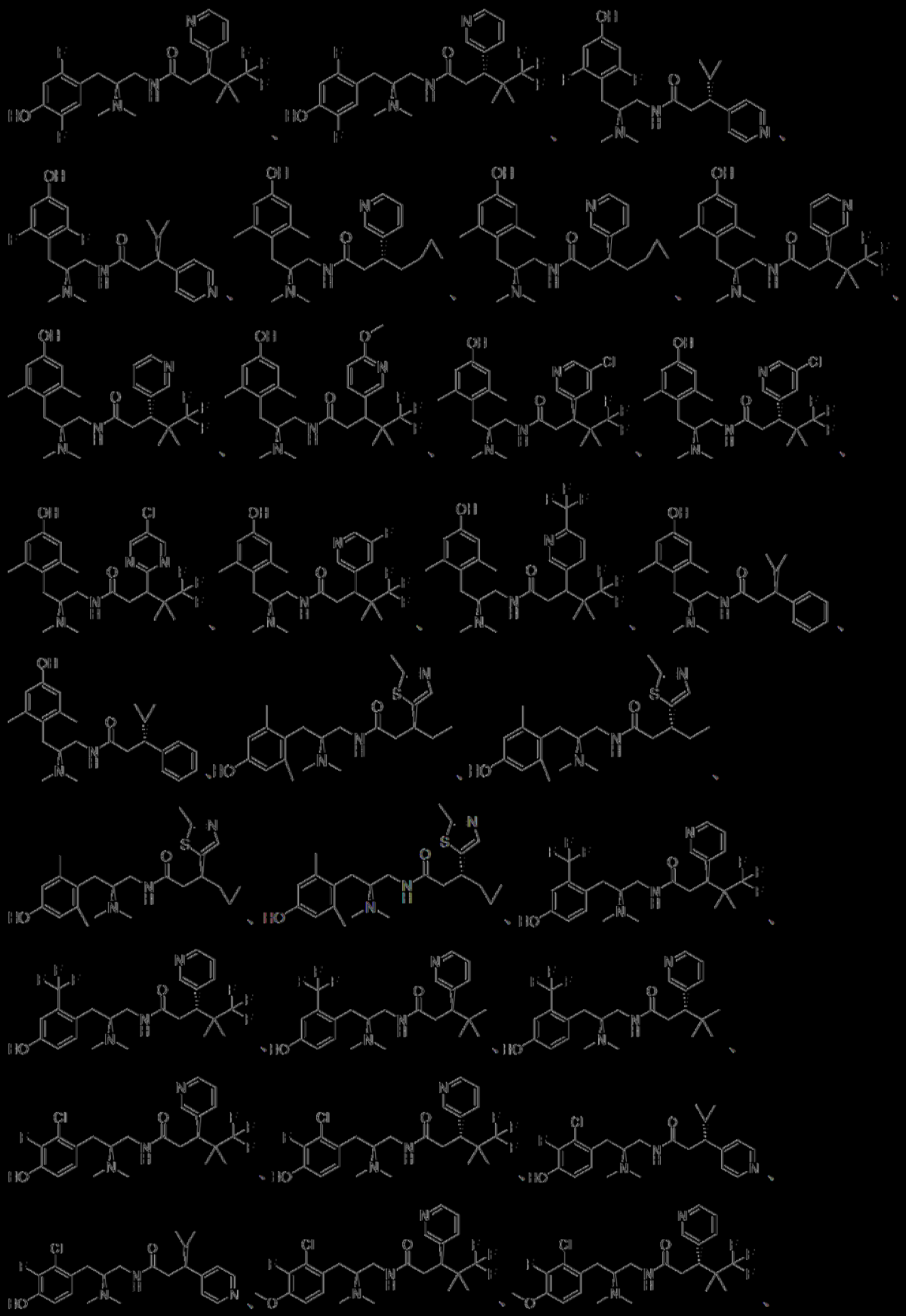
、

、

、

、

、

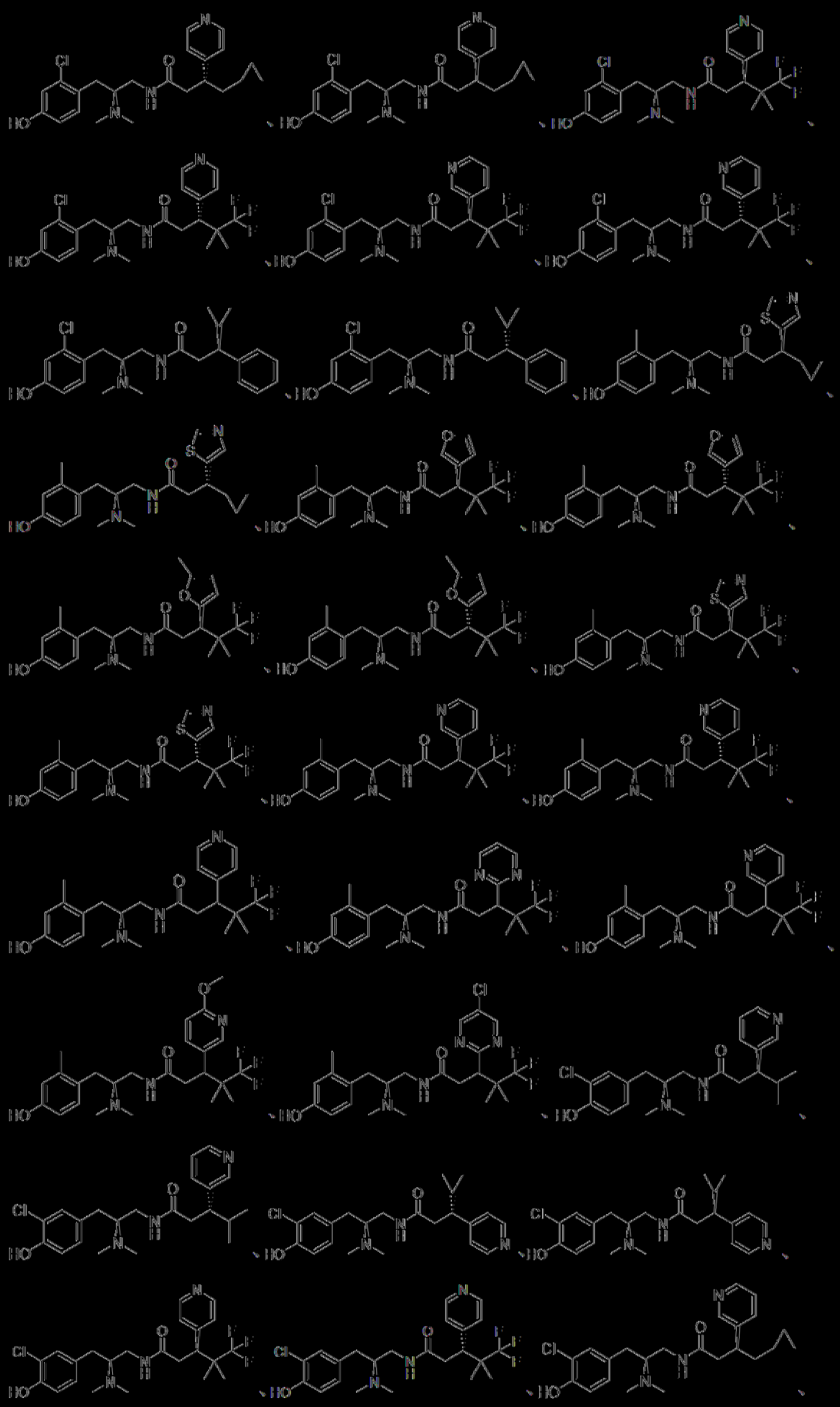


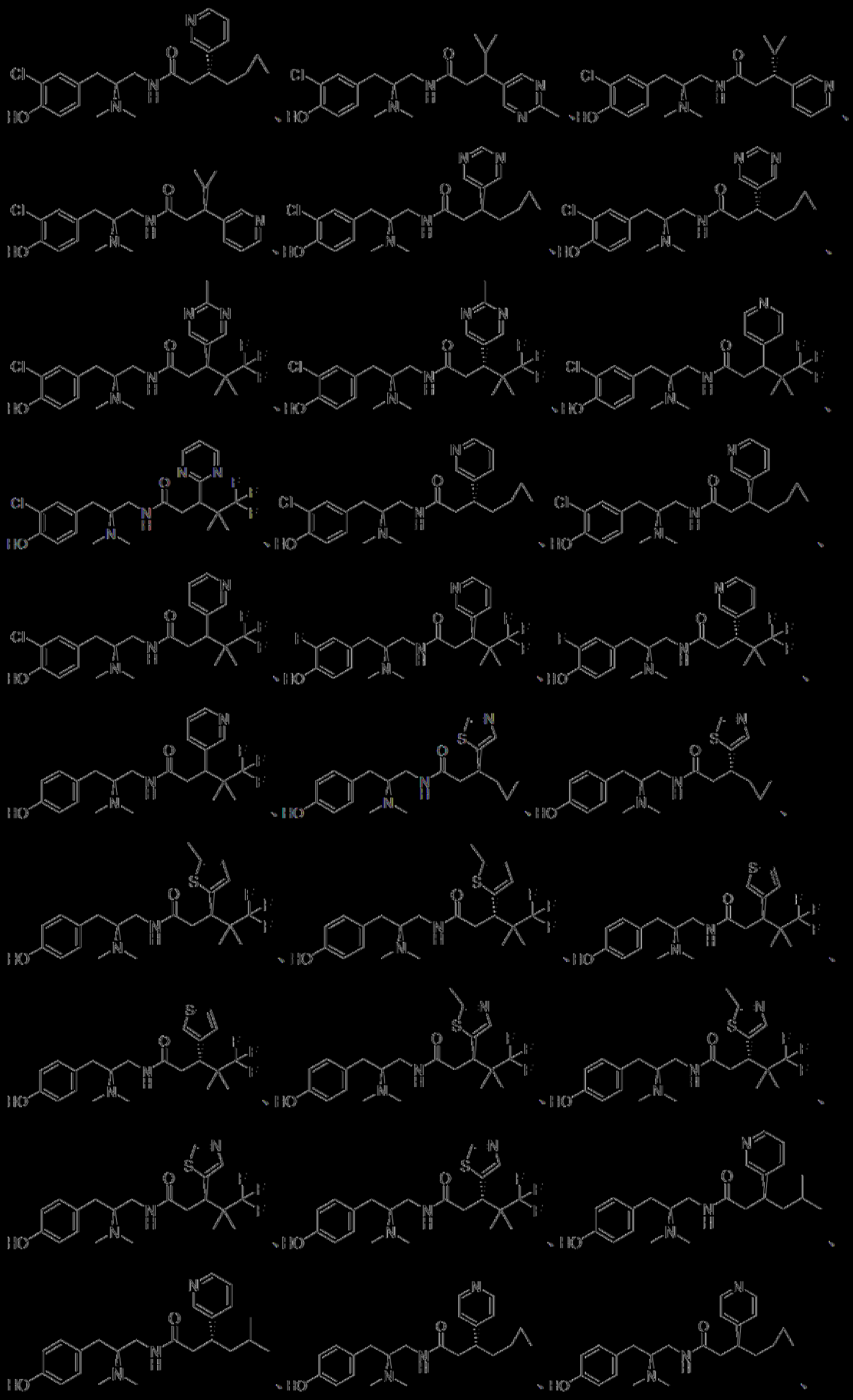


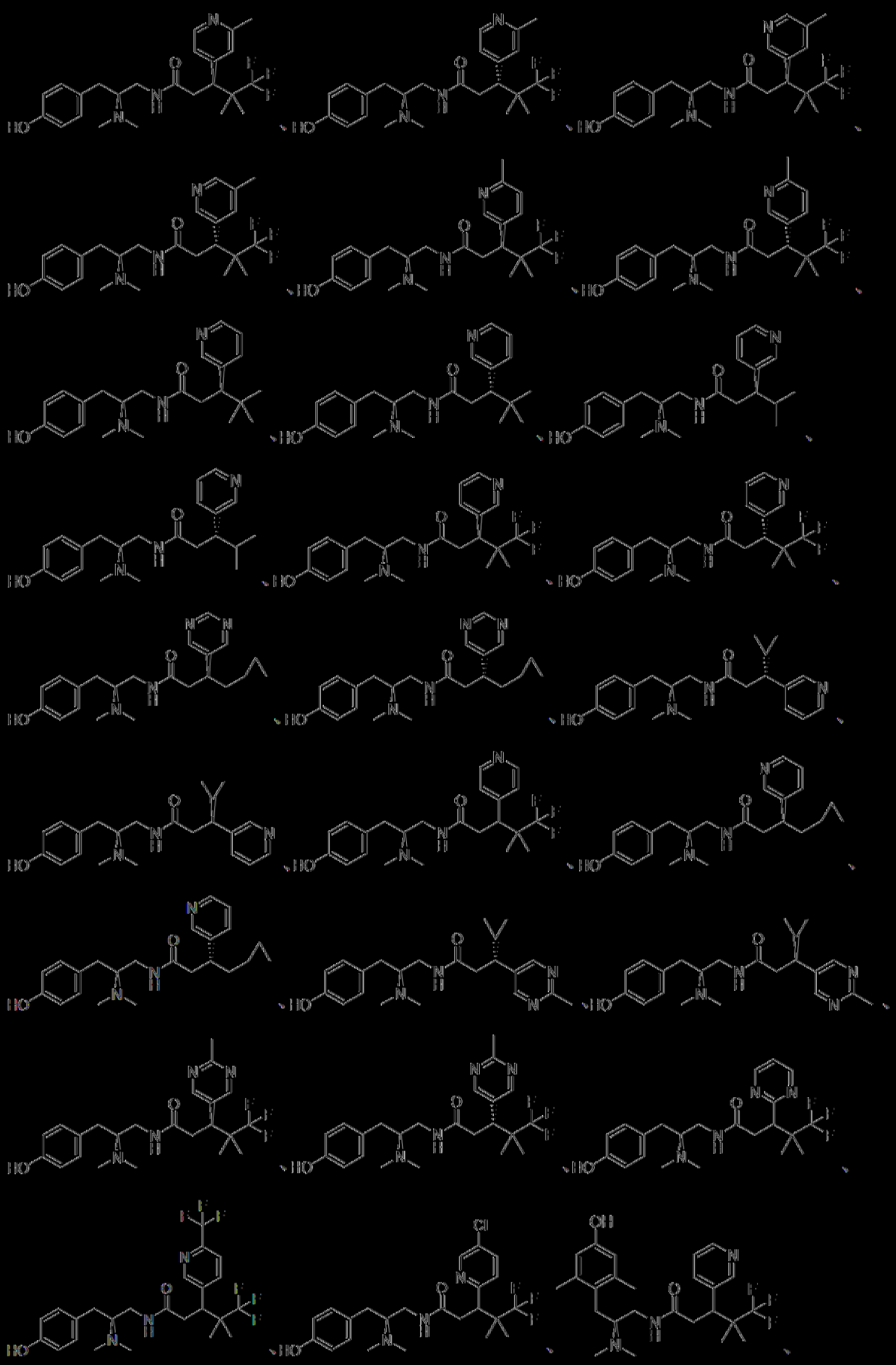


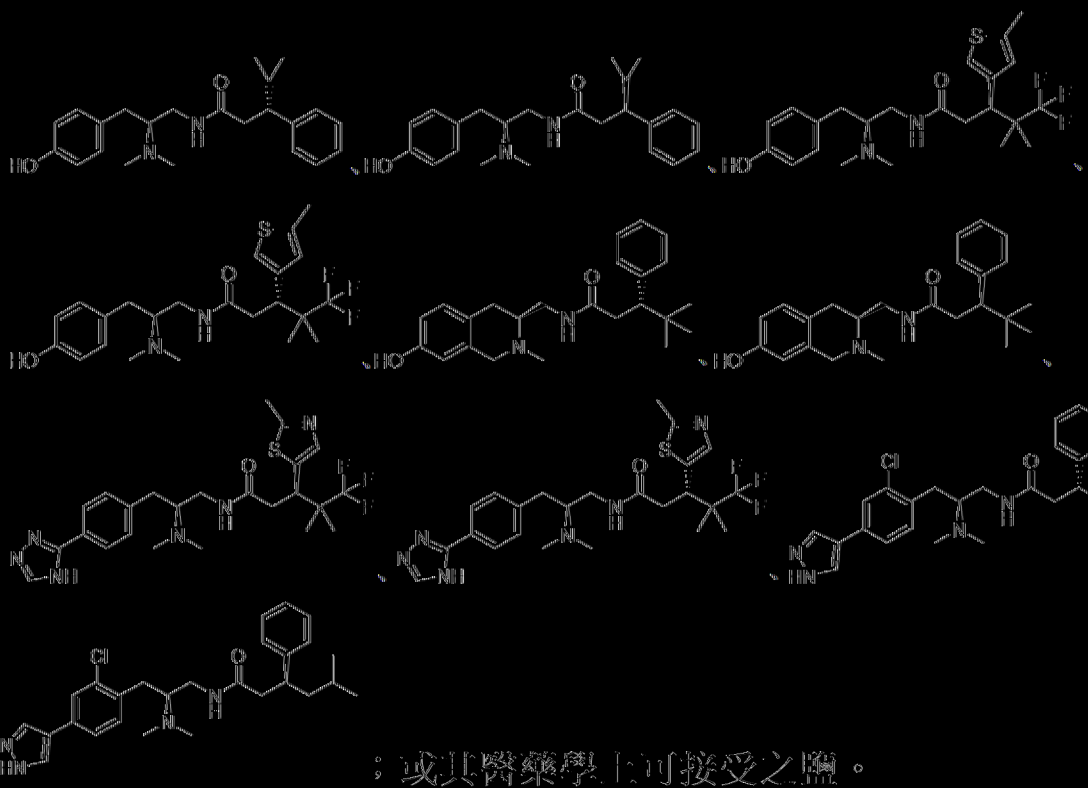






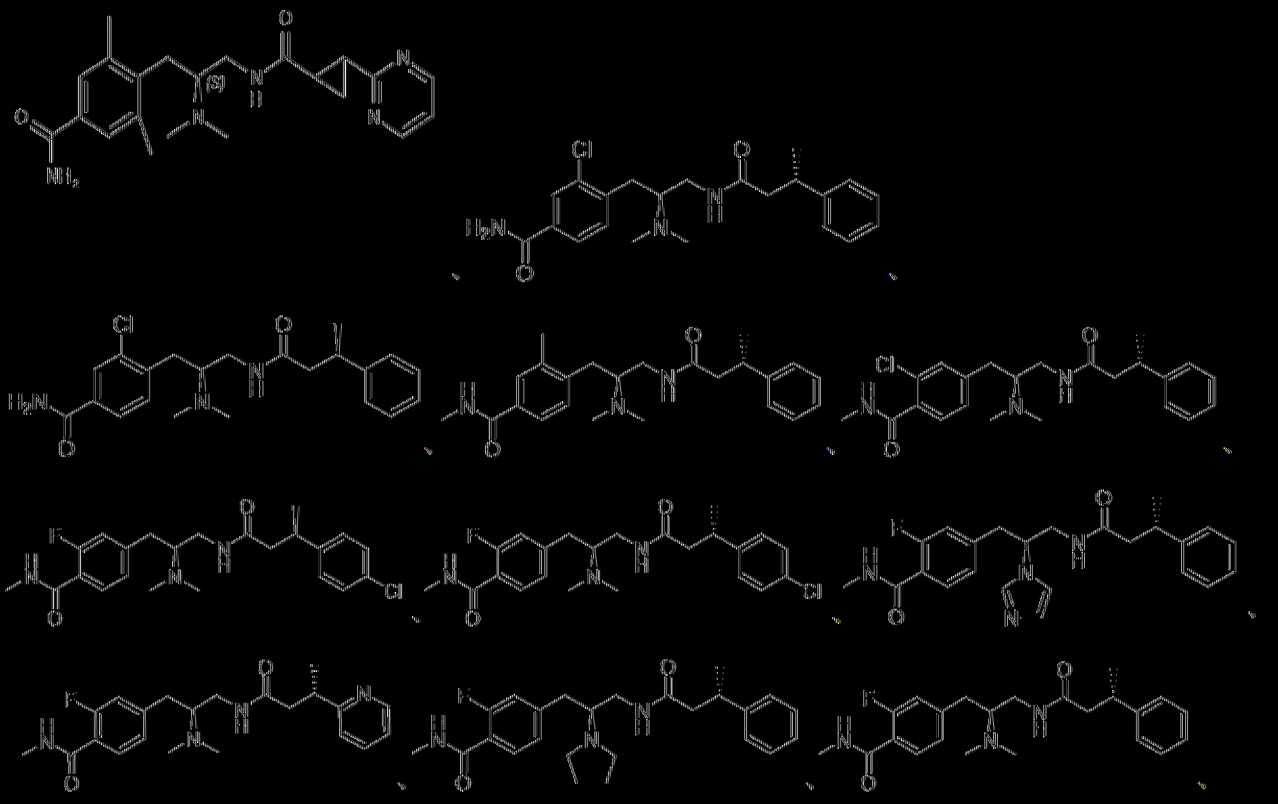


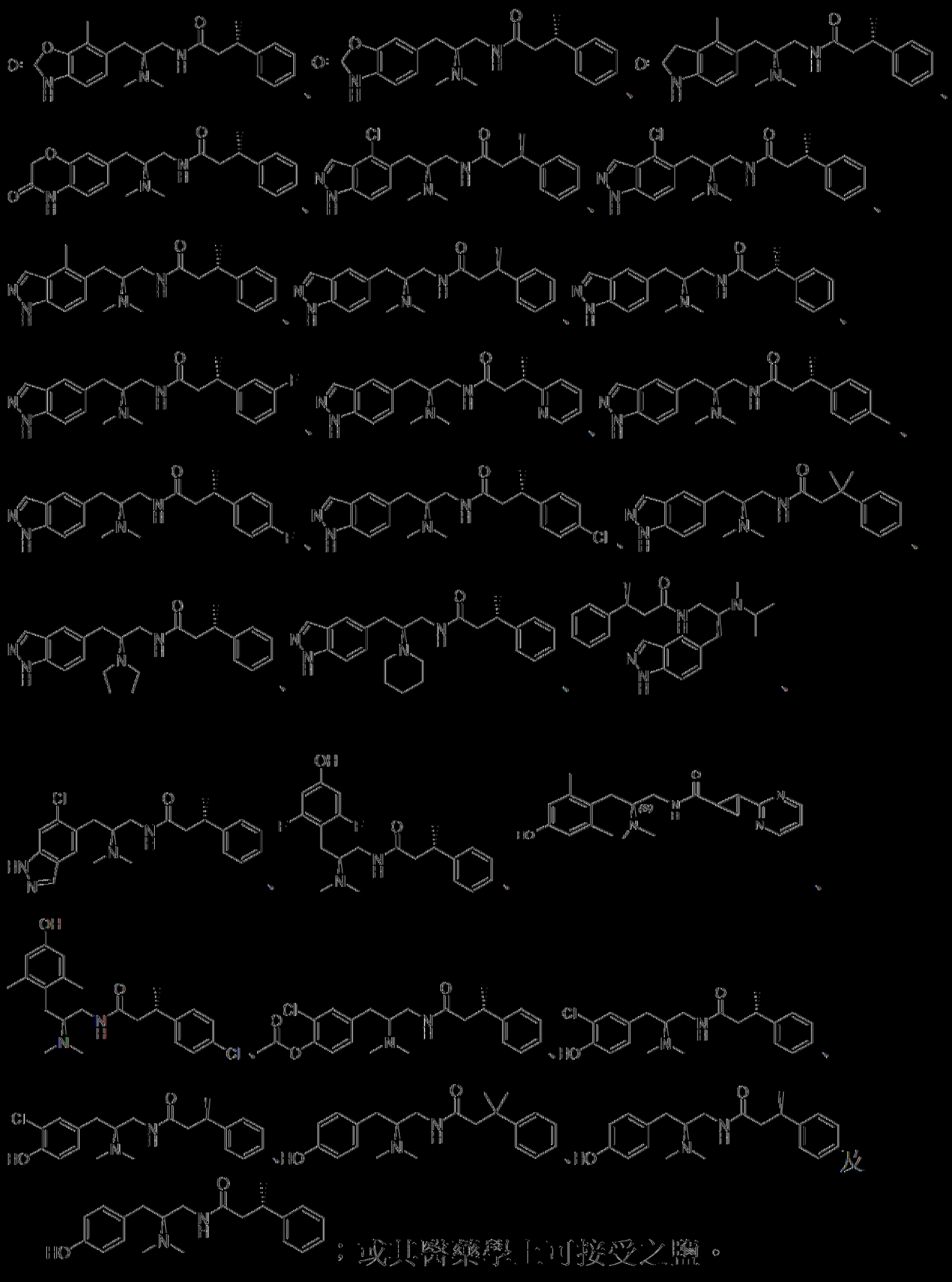




；或其醫藥學上可接受之鹽。

[0084] 在一典實施例中係一種選自以下之化合物：





；或其醫藥學上可接受之鹽。

[0085] 在一典實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為一類鴉片受體調節劑。在一典實施例中，本文所描述之化合物為一類鴉片受體超促效劑。在一典實施例中，本

文所描述之化合物為μ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為μ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為μ類鴉片受體弱部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為μ類鴉片受體弱部分促效劑/拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為μ類鴉片受體拮抗劑。

【0086】 在一些實施例中，與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比，本文所描述之化合物為具有至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或更大的cAMP活化的μ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如DAMGO)相比具有約10%至約50% (例如約10%至約30%) cAMP活化之μ類鴉片受體弱部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約30%至約70%之cAMP活化的μ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約50%至約70%之cAMP活化的μ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約40%之cAMP活化的μ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約50%之cAMP活化的μ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約60%之cAMP活化的μ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約70%之cAMP活化的μ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為與標準完全促效劑(例如，DAMGO)相比具有約80%之

cAMP活化的μ類鴉片受體促效劑。

【0087】 在一些實施例中，本文所描述之化合物為功效小於丁基原啡因(buprenorphine)的μ類鴉片受體拮抗劑/弱部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為功效大於納曲酮(naltrexone)的μ類鴉片受體拮抗劑/弱部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為功效低於丁基原啡因且高於納曲酮之μ類鴉片受體拮抗劑/弱部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為功效低於嗎啡鹼且高於丁基原啡因的μ類鴉片受體拮抗劑/弱部分促效劑。

【0088】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係偏向μ類鴉片受體調節劑(例如，促效劑、部分促效劑、弱部分促效劑、拮抗劑等)。在一些實施例中，本文所描述之化合物為G蛋白偏向μ類鴉片受體調節劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為β-抑制蛋白偏向類鴉片受體調節劑。

【0089】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為δ類鴉片受體調節劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為δ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為δ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為δ類鴉片受體弱部分促效劑/拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為δ類鴉片受體拮抗劑。

【0090】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為κ類鴉片受體調節劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為κ類鴉片受體促效劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為κ類鴉片受體部分促效劑。在一些實施例中，本文所描

述之化合物為κ類鴉片受體弱部分促效劑/拮抗劑。在一些實施例中，本文所描述之化合物為κ類鴉片受體拮抗劑。

【0091】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為選擇性類鴉片受體調節劑。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物為選擇性μ類鴉片受體調節劑。

【0092】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物及包含此等化合物之組合物適用於治療一或多種選自以下之病狀：神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物及包含此等化合物之組合物適用於治療一或多種疾病或病狀而沒有實質性呼吸抑制(亦即，與標準護理鴉片劑(例如芬太尼(fentanyl)、嗎啡鹼、羥考酮或類似者)相比，小於約75%、小於約50%、小於約25%、小於約20%、小於約10%或小於約5%)。在一些實施例中，本文所描述之化合物不會抑制呼吸(例如在有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀之劑量下)。在一些實施例中，本文所描述之化合物在有效治療一或多種病狀之劑量下不會實質上抑制呼吸，該一或多種病狀選自神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮。

【0093】 在一些實施例中，本文所描述之化合物並非自投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物不以有效治療一或多種本文所描述之疾病或病症(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、

疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)之劑量自投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物不易產生依賴性。在一些實施例中，本文所描述之化合物沒有正向強化刺激(rewarding)。在一些實施例中，本文所描述之化合物並非自投與。在一些實施例中，本文所描述之化合物不會上癮。在一些實施例中，本文所描述之化合物在有效治療一或多種本文所描述之疾病或病症(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)之劑量下不會成癮。在一些實施例中，本文所描述之化合物的成癮性小於標準護理鴉片劑(例如嗎啡鹼、羥考酮及其類似物)。

【0094】在一些實施例中，本文所描述之化合物具有低呼吸抑制傾向(例如，相對於標準護理物) (例如，在可有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)的劑量下)。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有低成癮傾向(例如，相對於標準護理物) (例如，在可有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)的劑量下)。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有低耐受傾向(例如，相對於標準護理物) (例如，在可有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)的劑量下)。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有低鎮靜傾向(例如，相對於標準護理物) (例如，在可有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀(例如神經精神異常、抑

鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)的劑量下)。在一些實施例中，本文所描述之化合物係具有減少之呼吸抑制、耐受性、成癮及/或鎮靜傾向(例如相對於標準護理物)之鎮痛劑(例如在可有效治療一或多種本文所描述之疾病或病狀(例如神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙、成癮或其任何組合)之劑量下)。

【0095】 在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物具有較高CNS暴露量。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有口服口生物可用性。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有3個H鍵供體或更少(例如2個H鍵供體或更少(例如1個H鍵供體或更少))。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有高滲透性(例如細胞滲透性、組織滲透性、血腦屏障滲透性)。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有高穩定性(例如熱穩定性、存放穩定性、溶液穩定性、血漿穩定性、溶酶體穩定性、肝穩定性等)。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有高代謝穩定性。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有較低流出。

製備化合物

【0096】 本文所描述之反應中所用的化合物係以市售化學品及/或化學文獻中所述之化合物為起始物質，根據有機合成技術製得。「可商購化學品」獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、

Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech, (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及WuXi (Shanghai, China)。

【0097】詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的適合參考書及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York；S. R. Sandler等人,「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983；H. O. House,「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist,「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March,「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的其

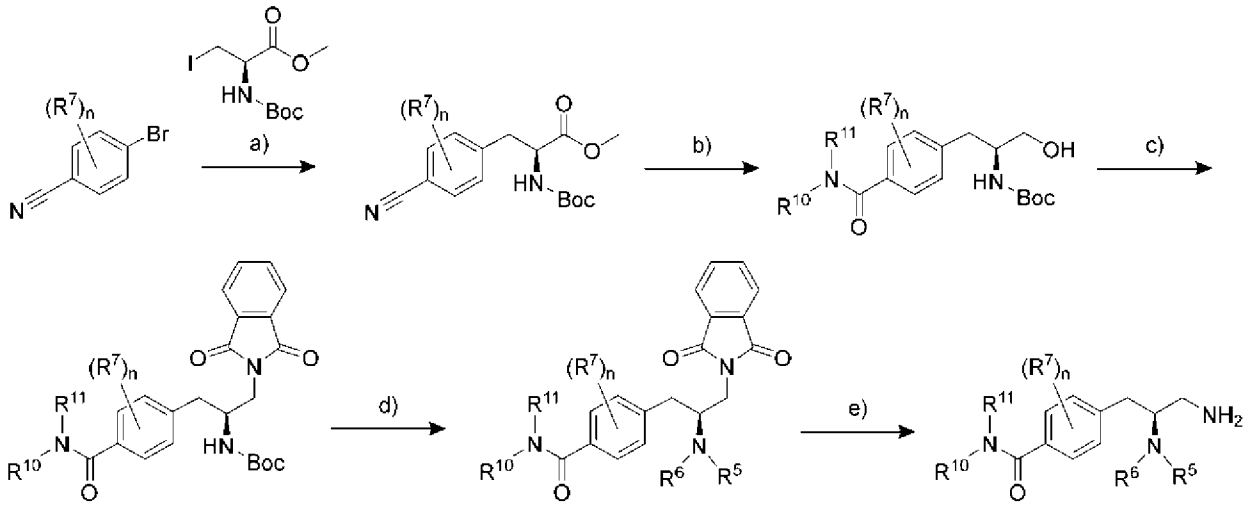
他適合參考書及論文包括例如Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二修訂及增訂版(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2；Otera, J. (編輯)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0；Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷；「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 超過55卷；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 73卷。

【0098】特定及類似反應物亦經由American Chemical Society之Chemical Abstract Service所製備的已知化學品之索引來鑑別，該等索引可在大多數公開及大學圖書館中以及經由在線資料庫(the American Chemical Society, Washington, D.C.)獲得。已知但未列市購目錄的化學

品視情況藉由常規化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如以上所列的彼等機構)提供常規合成服務。關於本文所描述之化合物之醫藥鹽的製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

【0099】 在一些實施例中，可利用以下合成方法。

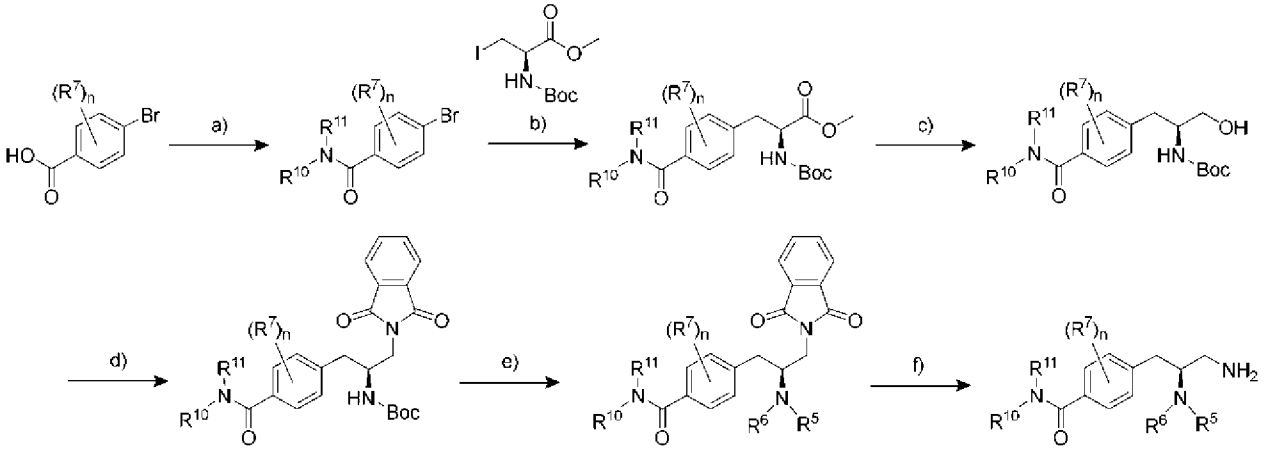
通用流程I



【0100】 包含經醯胺取代之芳基的化合物((諸如式(Ia)中所描述之化合物)的合成可根據通用流程I來達成。一般而言，使適合的芳基鹵化物(例如芳基溴化物)經受足以與如步驟(a)中所指示之官能化胺基酸偶合的條件。此可經由熟習此項技術者已知之手段達成，包括(但不限於)根岸耦接。在一些實施例中，適用於步驟(a)之試劑在適合溶劑(例如DMF)中且在一定溫度(例如約80℃)下包括Zn、I_2、$Pd_2(dba)_3$及S-Phos。隨後，甲酯可還原成醇，且腈水解(較佳呈彼次序)，如步驟(b)中所指示。還原可藉由包括例如$LiBH_4$之多種氫化物試劑進行。水解可使用適合的鹼及水性溶劑(例如，NaOH及H_2O)進行。在通用流程I之步驟(c)中，醇官能基可使用各種條件經適合之親核試劑(例如鄰苯二甲醯亞胺)取代。在一些情況下，此

等條件包括光延條件(例如在0至室溫下在THF中之PPh_3及DIAD)。此轉化可使用熟習此項技術者已知之多種適合試劑、溶劑及溫度來實現。在步驟(d)中，可在例如4N HCl二噁烷之酸性條件下移除氮上之Boc基團。在Boc去保護之後，胺可進一步官能化以引入R^5及R^6取代基。在一些實施例中，使用甲醛、乙酸及氰基硼氫化鈉使氮官能化。在其他實施例中，氮使用二溴化物(例如，$Br\text{-}(CH_2)_n\text{-}Br$，其中n為2與10之間的整數，較佳地n為4或5且氮形成吡咯啶或哌啶)官能化。此類二溴化物官能化通常用適合的鹼(例如碳酸鉀)與適合溶劑系統(例如DMF)進行。在一些實施例中，鄰苯二甲醯亞胺基可使用適合溶液(例如H_2O)中，視情況稀釋於另一溶劑(例如EtOH)中的肼試劑(例如N_2H_4)來移除。

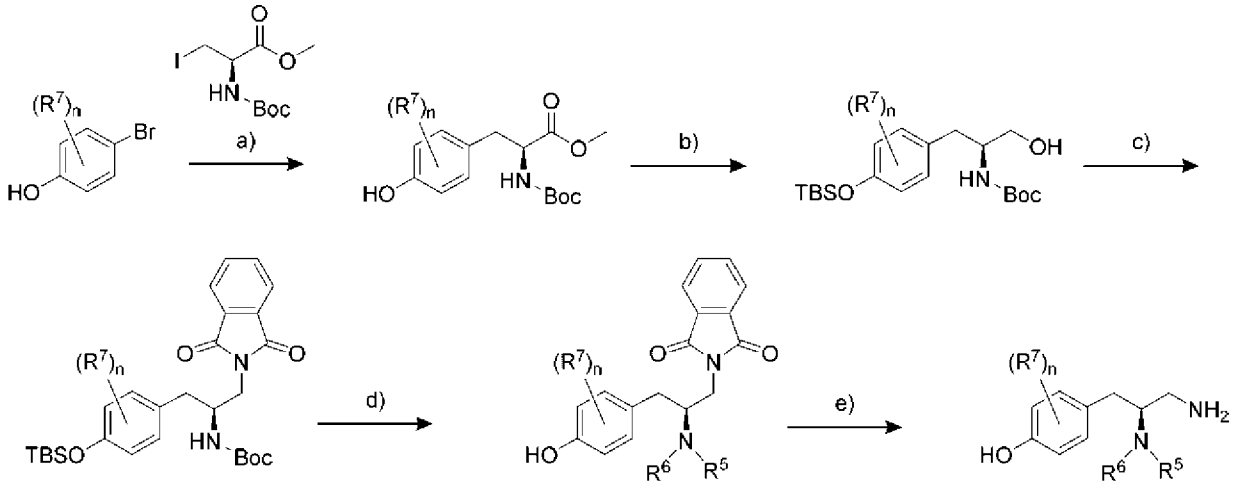
通用流程II



【0101】 除通用流程I以外，式(Ia)化合物亦可使用如通用流程II中所概述之視情況經取代之苯甲酸合成。在通用流程II之步驟(a)中，可藉由與適合的胺、$NHR^{10}R^{11}$或其陽離子(例如NH_4OH, NH_2CH_3, $NH(CH_3)_2$及其類似物)反應將溴苯甲酸轉化成醯胺(例如一級醯胺)。在一些實施例中，此類轉化之前為活化步驟，其中酸在與適合的偶合試劑(例如CDI)偶合時形成活化酯。其他偶合試劑(例如肽偶合試劑)為可商購的且可經交換以最佳化產率或動力學。如熟習此項技術者所已知，亦可在步驟(a)中使

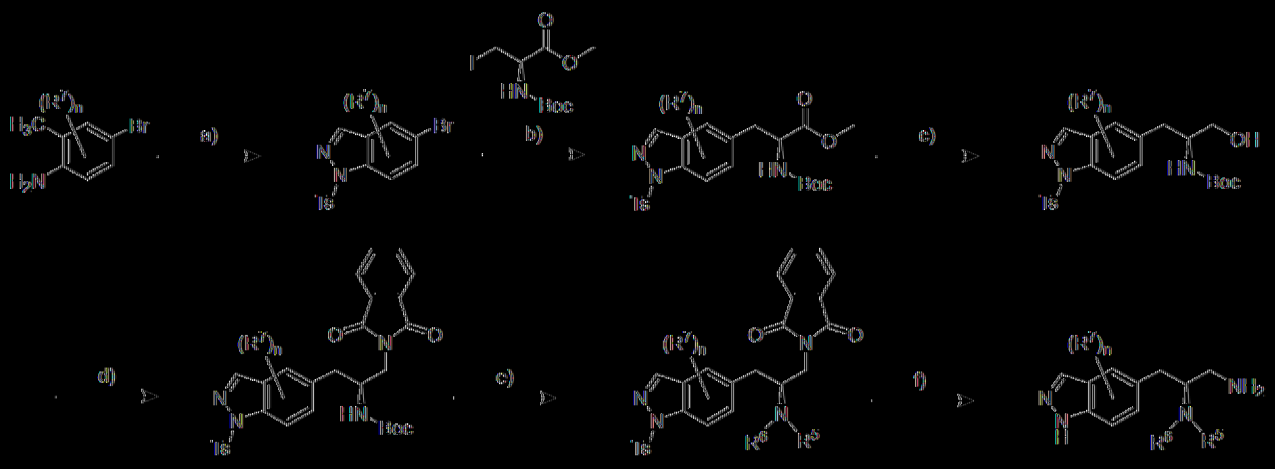
用替代性胺。在一些實施例中，步驟(a)之醯胺偶合亦可包括在適合溶劑(例如二氯甲烷)中使用鹼(例如三乙胺及其類似物)。可使用與通用流程I中先前所述類似之方法或熟習此項技術者已知之其他適合方法進行通用流程II之步驟(b)-(f)。可實施本文所描述之步驟以便產生一級、二級或三級醯胺，視步驟(a)中所用之胺而定。或者，一級醯胺可在後期進一步經取代。

通用流程III



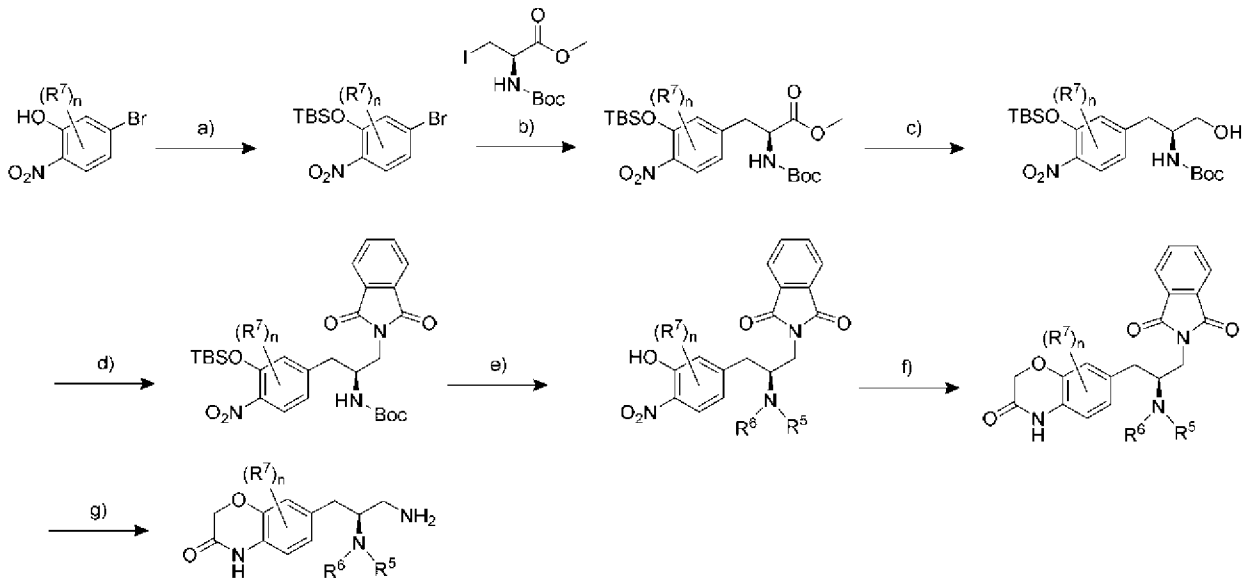
【0102】 式(Ib)化合物可使用與上文所描述類似之方法，使用適合之酚起始物質來製備。舉例而言，根岸偶合條件(例如，在80℃下，DMF中之Zn、I_2、$Pd_2(dba)_3$及S-Phos)可用於步驟(a)中以引入如先前所述之經修飾之胺基酸。在一些情況下，有利的是或需要保護苯酚以防止副反應。在一些實施例中，步驟(b)包含在酯還原之前保護酚(例如用TBSCl及咪唑)，以防止與多種醇發生不合需要之偶合。在一些實施例中，TBS保護基在步驟(c)之光延反應之後移除。在通用流程III (未示出)之其他實施例中，酚醇可用其他取代基官能化。在一些實施例中，苯酚未經取代且-OH基團參與相關受體-配體相互作用。

通用流程IV



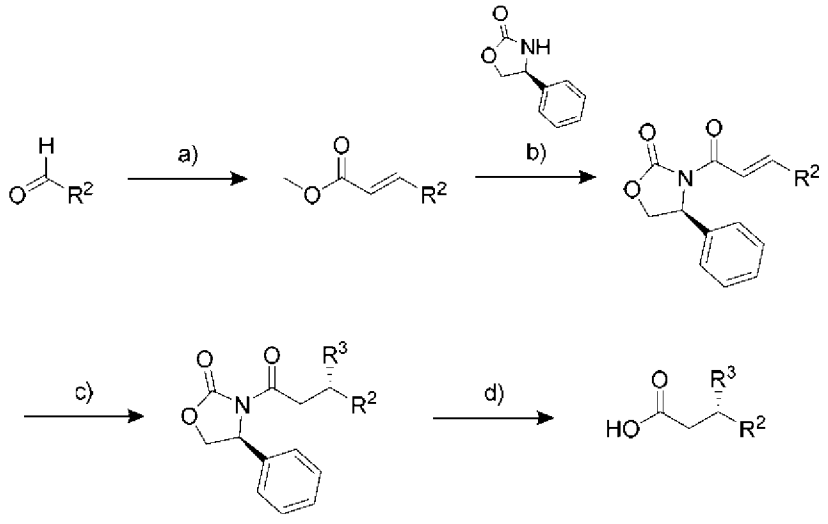
[0103] 在式(Ic)化合物之製備中，可實施諸如通用流程IV中描述之彼等步驟的步驟以獲得所需化學骨架及取代基。舉例而言，在式(Ic)化合物的製備中，視情況經取代之苯胺可在初始步驟中經官能化(例如，環化)。此類環化條件可包括與適合的鹼(例如乙酸鉀)組合之t-Bu腈及乙酸酐。步驟(a)可另外包括使用冠醚(例如18-C-6)。在一典實施例中，步驟(a)另外包含在適合溶劑(例如DMF)中使用鹼或氫化物試劑(例如NaH)與磺醯氯(例如甲苯磺醯氯)，其產生如通用流程IV中所示之甲苯磺醯氯。起始物質可進一步經另外的R7基團取代。在如步驟(a)中所概述環化視情況經取代之吲唑之後，式(Ic)化合物可按照與本文所描述之彼等步驟類似的步驟來製備。

通用流程V

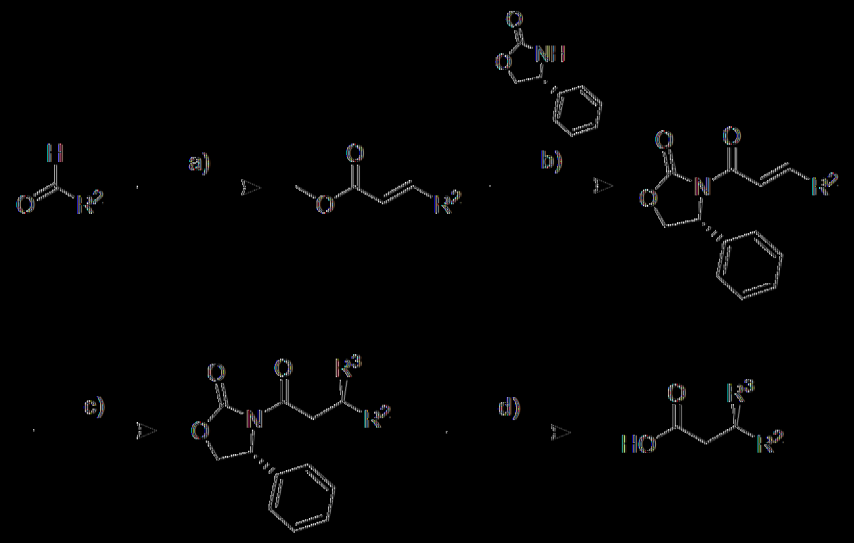


【0104】在式(Id)化合物之製備中，諸如通用流程V中指示之硝基苯酚的硝基苯酚可使用熟習此項技術者已知之試劑及條件官能化。在一些實施例中，在根岸偶合之前，硝基苯酚起始試劑之酚部分首先受保護(例如，用TBSCl進行保護)，該根岸偶合發生在通用流程V之步驟(b)中(如本文所描述)。後續步驟(c)至(e)係如本文所描述，其具有如熟習此項技術者所理解之適當修飾。在硝基還原之後，所得胺用2-氯乙醯氯處理，接著如先前所描述去保護。

通用流程VI



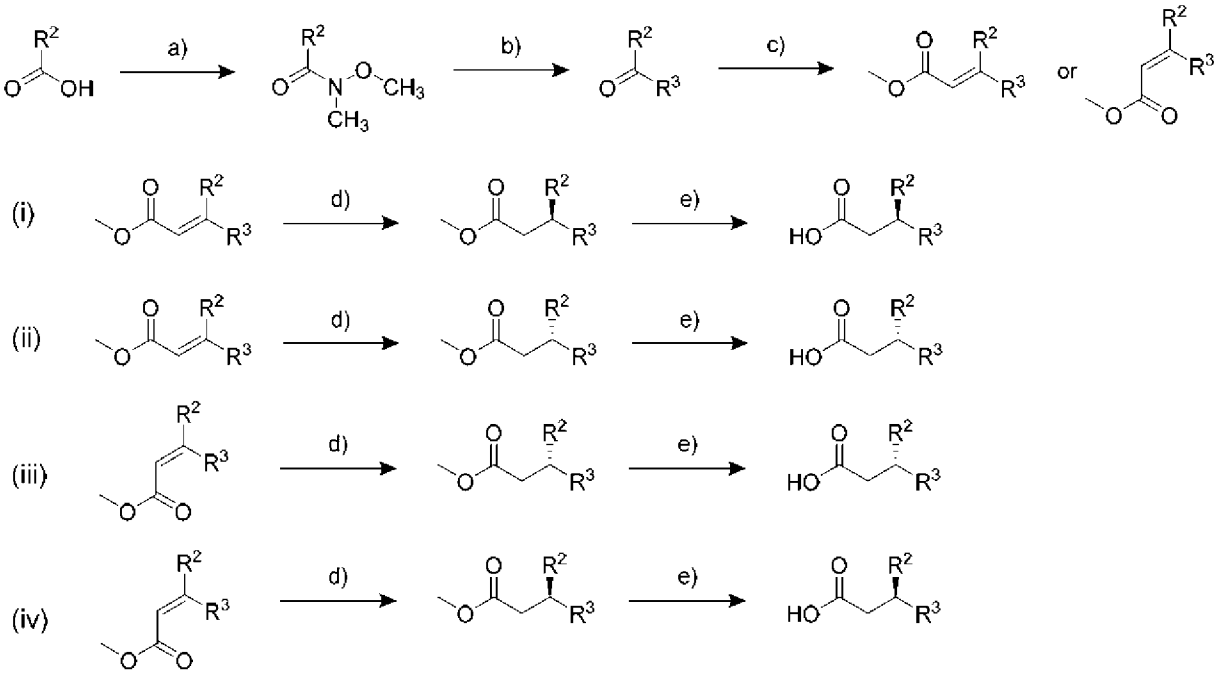
或



[0105] 在一些實施例中，本發明化合物在對應於式(I)之R^3的位置處具有對掌性中心。在一些實施例中，藉由使用通常稱為伊凡氏助劑(Evans auxiliary)之對掌性噁唑啶酮來建立對掌性。在一些實施例中，已知且指定對掌性。在其他實施例中，對掌性已知為單一異構體，但精確(R)或(S)立體化學指定未知。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為單一非對映異構體或對映異構體。如通用流程VI中所概述，醛可轉化為α-β不飽和羰基化合物，如步驟(a)中所描述。在一些實施例中，步驟(a)包含霍納-沃茲沃思-埃蒙斯(Horner-Wadsworth-Emmons)或威悌希(Wittig-type)反應。舉例而言，在一些情況下，步驟(a)包含在適合溶劑(例如THF)中用膦醯基乙酸酯(例如膦醯基乙酸三甲基酯)及適合的鹼(例如氫化鈉)處理。通用流程VI之α-β不飽和酯可水解為對應羧酸(例如，使用含LiOH之THF/H_2O)，且隨後使用適當醯胺偶合條件與對掌性助劑偶合。(R)抑或(S)對掌性助劑可根據通用流程VI使用。用於步驟(b)之適當醯胺偶合條件可包括在適合溶劑(例如二氯甲烷)中使用偶合試劑(例如DIC及DMAP)。α-β不飽和醯胺可隨後使用任何適當的烷基化條件烷基化，包括共軛物添加(例如，經由格林納或溴化鎂試劑)。在一些實施例中，烷基化反應亦包括使用鹵化銅(I)(例如CuI)。在一些實施例中，烷基化反應進一

步包含二甲硫。此類反應可在低溫(例如-40℃)下且在適合溶劑(例如THF)中進行。在通用流程VI之步驟(d)中，在產生末端羧酸(例如含$LiOH/H_2O_2$之THF)之條件下裂解對掌性助劑。

通用流程VII



【0106】在一些實施例中，以適合羧酸為起始物質建立R^3之對掌性，如通用流程VII中所示。在一些實施例中，已知且指定對掌性。在其他實施例中，對掌性已知為單一異構體，但精確(R)或(S)立體化學指定未知。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為單一非對映異構體或對映異構體。在一些實施例中，羧酸(例如經由CDI)活化以形成經活化酯以促進醯胺偶合。此類活化反應係在適合溶劑系統(例如二氯甲烷)中進行。隨後，活化酸可轉化成Weinreb醯胺，如通用流程VII之步驟(a)中所示。步驟(b)涉及用R^3基團對Weinreb醯胺進行烷基化。在一些實施例中，R^3經由有機鋰或有機鎂物質添加。通用流程VII之步驟(c)包括對酮之加成反應，諸如如先前所描述之霍納-沃茲沃思-埃蒙斯或威悌型反應。在一些實施例中，由使用三甲基膦醯基乙酸酯促進此反應藉。在一些實施例中，亦使用

適合的鹼(例如NaH或KHMDS)。在一些實施例中，該反應進一步包含使用冠醚(例如18-C-6)。雙鍵之構形(例如E或Z及後續立體化學取向)可使用熟習此項技術者已知之技術控制。步驟(d)藉由使用對掌性配體(例如R-DTBM-SEGPHOS或S-DTBM-SEGPHOS)提供式(I)中所指示之立體化學。參考通用流程VII，在(i)及(iii)排中，使用試劑R-DTBM SEGPHOS，且在(ii)及(iv)排中，使用S-DTBM SEGPHOS，產生以上所示之特定對映異構體。在一些實施例中，步驟(d)進一步包含使用銅物質(例如$Cu(OAc)_2$)。在一些實施例中，步驟(d)進一步包含DMMS、tert-BuOH及/或甲苯。在一些實施例中，使用氫(H_2)經由催化劑(例如Pd/C)於適合溶劑(例如EtOH)中還原通用流程VII之步驟(c)中產生之烯烴。在一些實施例中，所得酯為R與S異構體之混合物。在一些實施例中，異構體之混合物未經解析。在一些實施例中，在後續步驟中藉由對掌性層析法解析異構體混合物。通用流程VII之最終步驟，步驟(e)，涉及酯裂解以得到指定羧酸。在一些實施例中，酯在鹼性條件(例如用LiOH)下於適合溶劑或溶劑系統(例如$MeOH/THF/H_2O$)中裂解。

【0107】 本文所揭示之胺及酸可以任何組合形式組合，產生屬於式(I)之種類的廣泛範圍之化合物。本文所描述之方法僅作為實例。可利用其他方法來提供本文所揭示之其他化合物。

本文所揭示之化合物的其他形式

異構體

【0108】 此外，在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側

(entgegen，*E*)及同側(zusammen，*Z*)異構體以及其對應混合物。在一些情形下，化合物以互變異構體形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能的互變異構體。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R構型或S構型存在。本文所描述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由外消旋混合物之對掌性層析解析，以光學純對映異構體形式製備。在一些實施例中，本文中所描述之化合物如下以其個別立體異構體形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非對映異構化合物對，分離非對映異構體且回收光學純對映異構體。在一些實施例中，可離解複合物為較佳的(例如結晶非對映異構鹽)。在一些實施例中，非對映異構體具有不同的物理特性(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)且利用此等不同點進行分離。在一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，接著藉由不會引起外消旋化之任何實用手段，將光學純對映異構體與解析劑一起回收。

經標記之化合物

【0109】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方

法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，除了一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所描述之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有其他原子之前述同位素及/或其他同位素的本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物在本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物，例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素之化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而為尤佳的。此外，用諸如氘(亦即^{2}H)之重同位素取代產生某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降。在一些實施例中，經同位素標記之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任何適合的方法來製備。

【0110】 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0111】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0112】在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽係在本文所描述之化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈游離形式之純化化合物與適合的酸或鹼單獨反應且分離由此形成之鹽來製備。

溶劑合物

【0113】在一些實施例中，本文所描述之化合物以溶劑合物形式存在。在一些實施例中係藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本文進一步描述藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。

【0114】溶劑合物含有化學計算量或非化學計算量的溶劑，且在一些實施例中，在與諸如水、乙醇及類似物之醫藥學上可接受之溶劑結晶的過程中形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物宜在本文中所描述之製程期間製備或形成。僅藉助於實例，本文所描述之化合物的水合物宜藉由使用有機溶劑自水性/有機溶劑混合物再結晶來製備，該等有機溶劑包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或MeOH。另外，本文中所提供之化合物以非溶合以及溶合形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

醫藥組合物

【0115】在某些實施例中，如本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係以純化學品形式投與。在一些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係與在所選投與途徑及標準醫藥實務基礎上所選擇的醫藥學

上適合或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合(或可接受)的賦形劑、生理學上適合(或可接受)的賦形劑或生理學上適合(或可接受)的載劑)組合，如例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版.Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0116】 因此，本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物，或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或N-氧化物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若一或多種載劑(或一或多種賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即個體)無害，則載劑係可接受的或適合的。

【0117】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ie)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(If)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ig)化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0118】 另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ie)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(If)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ig)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。另一實施例提供一種醫藥組合物，其基本上由醫藥學上可接受之賦形劑及式(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成。

【0119】 在某些實施例中，如本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物實質上為純的，因為其含有小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如在合成方法之一個或多個步驟中產生之污染中間物或副產物。

【0120】 在某些實施例中，本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、

(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物係經調配用於經口、經直腸、局部、頰內、非經腸(例如，皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經陰道、經眼或氣溶膠投與，但在任何給定情況下最適合之投與形式將視所治療之病狀的程度及嚴重性以及所使用之特定化合物的性質而定。舉例而言，所揭示之組合物調配為單位劑量，及/或經調配以用於經口或皮下投與。

【0121】 例示性醫藥組合物以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括所揭示化合物中之一或多者作為活性成分，與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑一起呈混合物形式。在一些實施例中，活性成分例如與常用無毒的醫藥學上可接受之載劑一起混配，該等載劑係用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液以及任何其他適合使用之形式。活性目標化合物以足以對疾病之過程或病狀產生所需作用之量包括於醫藥組合物中。

【0122】 在一些實施例中，對於製備諸如錠劑之固體組合物而言，將主要活性成分與醫藥載劑及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合，形成含有所揭示之化合物或其無毒醫藥學上可接受之鹽的均質混合物的固體預調配組合物，該醫藥載劑例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠。當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散於整個組合物中，使得組合物易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0123】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似者)中，本發明組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳

糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如丙三醇；(4)崩解劑，諸如交聯聚維酮、交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如多庫酯鈉(docusate sodium)、鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉以及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，在一些實施例中，組合物包含緩衝劑。在一些實施例中，類似類型之固體組合物亦用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0124】 在一些實施例中，錠劑係藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製得。在一些實施例中，壓縮錠劑係使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備。在一些實施例中，模製錠劑係藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之本發明組合物之混合物來製備。在一些實施例中，錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之其他固體劑型係藉由諸如腸溶包衣及其他包衣之包衣及殼層來刻痕或製備。

【0125】 用於吸入(inhalation)或吹入(insufflation)之組合物包括醫藥學上可接受之水溶液或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸

浮液、糖漿及酏劑。除本發明組合物以外，在一些實施例中，液體劑型含有惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(視情況為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)；甘油；四氫呋喃醇；聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；環糊精及其混合物。

【0126】 在一些實施例中，除本發明組合物之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，如例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂、黃蓍及其混合物。

【0127】 在一些實施例中，用於經直腸或經陰道投與之調配物可以栓劑形式呈現，其係藉由將本發明組合物與一或多種適合的無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等賦形劑或載劑包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽，且其在室溫下係固體，但在體溫下係液體，因此，將在體腔中熔融且釋放出活性劑。

【0128】 用於經皮投與本發明組合物之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、乳劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。在一些實施例中，將活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0129】 在一些實施例中，除本發明組合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0130】 在一些實施例中，除本發明組合物以外，散劑及噴霧劑亦

含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。在一些實施例中，噴霧劑另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0131】 在一些實施例中，將本文所描述之化合物調配為經眼投與之滴眼劑。

【0132】 替代地，本文所揭示之組合物及化合物係藉由氣溶膠投與。此藉由製備含有化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體粒子來實現。在一些實施例中，使用非水性(例如氟碳推進劑)懸浮液。在一些實施例中，使用音波霧化器，因為其使試劑對剪切之暴露降至最低，剪切可導致本發明組合物中所含之化合物降解。通常，水性氣溶膠係藉由將本發明組合物之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定的本發明組合物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(Tween、Pluronic或聚乙二醇)；脫水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘胺酸；緩衝劑；鹽；糖或糖醇。氣溶膠通常由等張溶液製備。

【0133】 適用於非經腸投與之醫藥組合物包含本發明組合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，在一些實施例中，其含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與既定接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0134】 用於醫藥組合物中的適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似者)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)以及環糊精。

舉例而言，藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料，藉由在分散液之情況下維持所需粒度且藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0135】亦涵蓋腸內醫藥調配物，其包括所揭示之化合物及腸溶材料；及其醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。腸溶材料係指實質上在胃酸性環境中不溶且在特定pH下主要可溶於腸道流體中之聚合物。小腸為胃與大腸之間之胃腸道(腸)之一部分，且包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之pH為約5.5，空腸之pH為約6.5且遠端迴腸之pH為約7.5。因此，腸溶材料直到在以下pH值下時才可溶，例如約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8或約10.0。例示性腸溶材料包括鄰苯二甲酸乙酸纖維素(cellulose acetate phthalate，CAP)；鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose phthalate，HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(polyvinyl acetate phthalate，PVAP)；乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate，HPMCAS)；苯偏三酸乙酸纖維素；丁二酸羥丙基甲基纖維素；丁二酸乙酸纖維素；六氫鄰苯二甲酸乙酸纖維素；鄰苯二甲酸丙酸纖維素；順丁烯二酸乙酸纖維素；丁酸乙酸纖維素；丙酸乙酸纖維素；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙烯基醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基銨丙烯酸乙酯共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal collophorium)；及若干市售腸溶分散系統(例如，Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、

Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。上文材料中之各者之溶解度為已知的或可易於活體外測定。

【0136】 包含至少一種如本文所描述之式(I)化合物之組合物的劑量視患者(例如人類)的狀況(亦即疾病之階段、一般健康狀況、年齡及其他因素)而不同。

【0137】 以適於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之病狀、患者疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案提供呈足夠提供治療效益及/或預治效益(例如，經改良之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。在一些實施例中，最佳劑量視患者之身體質量、體重或血容量而定。

方法

【0138】 在另一態樣中，本文描述例如在治療疾病或病狀之方法中使用本文中所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法。在一些實施例中係一種治療有需要患者之疾病或病狀的方法，該疾病或病狀選自神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之神經精神異常的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、

(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係一種治療有需要患者之抑鬱症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之強迫症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之酒精成癮的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之賭博成癮的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之疼痛的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文中描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之類鴉片用藥過量的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之類鴉片使用障礙的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中係一種治療有需要患者之成癮症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽。

【0139】 在某些實施例中，由前述方法中之一或多者使用的所揭示之化合物為本文所描述之通用、亞屬或特定化合物中之一者，諸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)或(Ih)化合物。

【0140】 以將提供最佳藥效之劑量向需要此治療之患者(動物及人類)投與所揭示之化合物。應瞭解，在任何特定應用中使用所需的劑量因患者而異，不僅取決於所選擇之特定化合物或組合物，而且取決於投與途徑、待治療病狀之性質、患者之年齡及病狀、同時服用的藥物或患者隨後所採用的特定飲食及其他因素，且適合的劑量最終由主治醫師決定。針對治療上文提及之臨床病狀及疾病，以含有習知無毒的醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或經直腸投與本文所揭示的所涵蓋的化合物。非經腸投與包括皮下注射、靜脈內或肌內注射或輸注技術。

【0141】 以下實例僅為說明各種實施例而提供，而不應視為以任何方式限制本發明。

實例

化學合成

【0142】 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。關於對水分及/或氧氣敏感之合成轉化，使用無水溶劑及烘乾的玻璃器皿。產率未經最佳化。反應時間為大致的且未經最佳化。除非另外指出，否則在矽膠上執行管柱層析及薄層層析(TLC)。光譜係以ppm(δ)給出及偶合常數J係以赫茲報導。關於質子光譜，使用溶劑峰作為參考峰。

合成實例A：中間物

[0143] 實例A1：製備(S)-4-(3-胺基-2-(三甲基矽烷基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(1G，「中間物1」)：



[0144] 製備(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氯基-3-氟苯基)丙酸甲酯(1B)：向經烘乾之100 mL RBF中添加鋅(2.29 g，35 mmol)及無水DMF (4 mL)。向反應混合物中添加碘(159 mg，1.25 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。攪拌反應混合物10 min，然後添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(3.95 g，12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液及碘(159 mg，1.25 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液，其導致放熱。將反應混合物攪拌冷卻至室溫持續20分鐘，且向反應混合物中添加4-溴-2-氟苯甲腈(2.00 g，10 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (458 mg，0.50 mmol)及SPhos (411 mg，1 mmol)。在70℃攪拌反應混合物16 h。使粗反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅，用EtOAc稀釋且經由矽藻土過濾。隨後將有機層用鹽水洗滌(5×)，經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。將所得殘餘物吸附至二氧化矽上，接著藉由管柱層析(100 g二氧化矽，0-30% EtOAc/hex)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.75 g，85%)。MS (m/z)：345.1 [M+H]。

[0145] 製備(S)-(1-(4-氯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1C)：向250 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(4-氯基-3-氟苯基)丙酸甲酯(2.75 g，8.53 mmol)及THF (30 mL)。

將反應混合物冷卻至0℃，且以逐滴方式添加硼氫化鋰(4 M於THF中，5.0 mL)之溶液。在0℃攪拌反應混合物30 min，隨後攪拌升溫至室溫持續16 h。隨後使反應混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加水來淬滅。用鹽水稀釋粗反應混合物，且用EtOAc萃取(3×)產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析(80 g二氧化矽，10-70% EtOAc/hex)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.77 g，60%)。MS (m/z) = 317.1 [M+Na]。

【0146】 製備(S)-(1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1D)：向250 mL圓底燒瓶中添加N-[(2S)-1-(4-氰基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.45 g，4.93 mL)、MeOH (30 mL)、10 M NaOH水溶液(1.45 mL)及27% H_2O_2水溶液(4.8 mL)。在50℃攪拌反應混合物1 h，接著添加另外的10 M NaOH水溶液(0.64 mL)及27% H_2O_2水溶液(1.9 mL)。用飽和NH_4Cl (水溶液)中和粗反應混合物，並減壓移除MeOH。用EtOAc萃取(3×)產物，且將合併之有機層用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。該產物經由甲苯共沸物進一步乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(1.35 g，88%)。

【0147】 製備(S)-(1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1E)：向250 mL圓底燒瓶中添加N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.35 g，4.32 mmol)、三苯基膦(1.25 g，4.75 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(0.70 g，4.75 mmol)及無水THF (30 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，且以逐滴方式添加DIAD (0.94 mL，4.75 mmol)。在0℃攪拌反應混合物1 h，隨後在室溫攪拌16 h。導致形成白色沈澱物。過濾沈澱物，用THF洗滌且乾

燥，得到呈白色固體之標題化合物(2.03 g，106%)。MS (m/z) = 442.1 [M+H]。

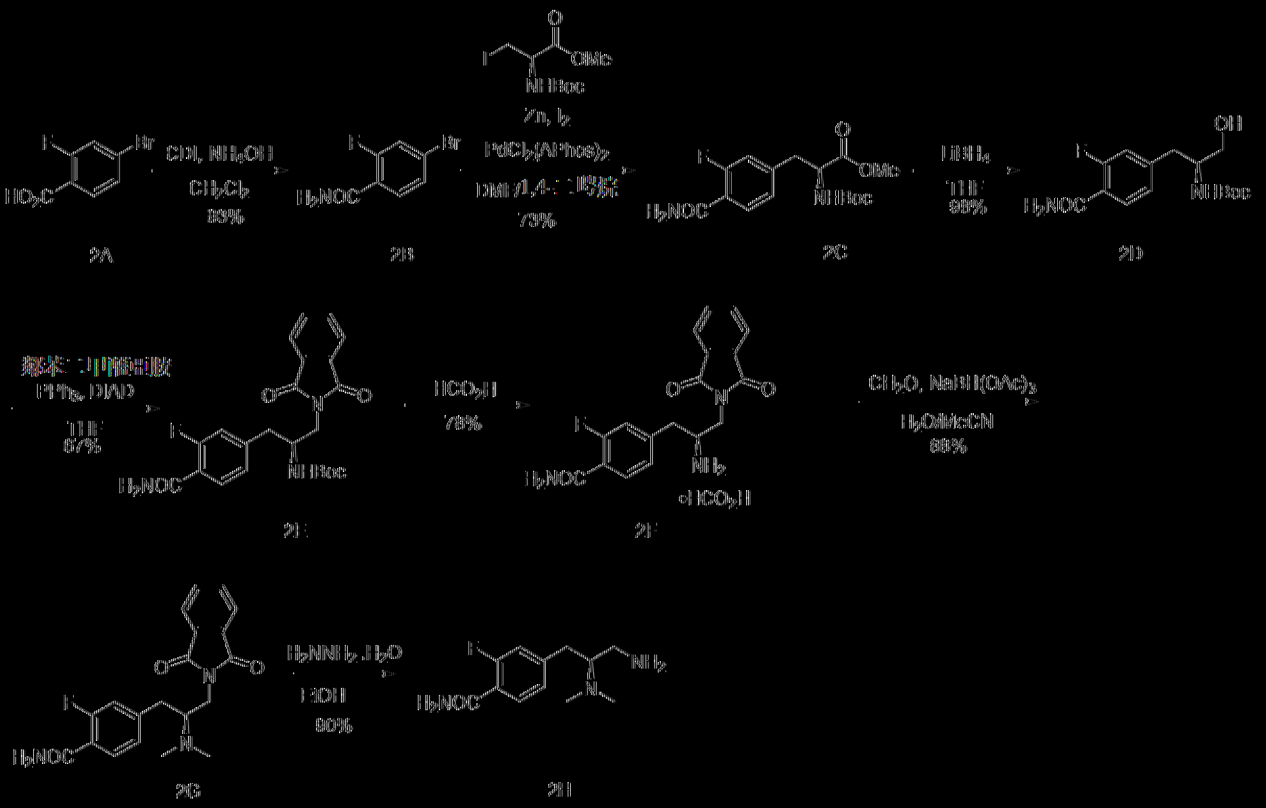
【0148】 製備(S)-4-(2-(二甲基胺基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(1F)：步驟1：向250 mL圓底燒瓶中添加N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.03 g，4.6 mmol)、MeOH (25 mL)及甲酸(50 mL)。在500℃攪拌反應混合物1h。濃縮反應混合物，且所得殘餘物直接用於下一步驟。MS (m/z) = 342.1 [M+H]。

步驟2：將粗反應混合物溶解於$MeCN/H_2O$ (5:1，22 mL)中，隨後添加37 wt%甲醛水溶液(1.03 mL，13.8 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，接著將$NaB(CN)H_3$ (1.03 g，16.1 mmol)一次性添加至反應混合物，且再繼續攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至0℃且用飽和碳酸氫鈉水溶液(約50 mL)淬滅。用EtOAc (7×)萃取產物，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) = 370.1 [M+H]。

【0149】 製備(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(1G)：向(S)-4-(2-(二甲基胺基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(1F)之粗產物中添加無水EtOH (50 mL)及80 wt%水合肼水溶液(1.40 mL，23 mmol)。在75℃攪拌反應混合物3 h。接著濃縮粗反應混合物，將其吸附於二氧化矽上，隨後藉由管柱層析(40 g二氧化矽，0-20% MeOH/DCM + 1% NH4OH)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.46 g，42%)。MS (m/z): 240.2 [M+H]。

【0150】 實例A2：製備(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯

甲醯胺(200 ，「中間物2」)：



[0151] 製備4-溴-2-氟苯甲醯胺(2B)：將4-溴-2-氟苯甲酸(44 g，200 mmol)溶解於二氯甲烷(500 ml)中，且經15分鐘以小份向其中添加羰基二咪唑(65 g，200 mmol)。懸浮液變成黏稠固體且接著接下來經45分鐘逐漸澄清。隨後經15分鐘極緩慢地添加氫氧化銨溶液(150 ml)。隨後再攪拌兩相溶液14小時。分離兩個層，且隨後將有機層用2 N HCl溶液洗滌，接著用水洗滌。隨後經由硫酸鎂過濾有機層，且濃縮濾液，得到呈白色粉末之產物(40.9 g，94%)。MS (m/z): 218, 220 [M+H]。

[0152] 製備(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)丙酸甲酯(2C)：在氮氣下將顆粒鋅(37 g，560 mmol，20目)溶解於DMF (190 ml)中，且向其中添加碘(1.2 g，9.4 mmol)。攪拌懸浮液15 min，在此期間初始棕色消散。接著添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(93 g，281 mmol)以及碘(1.2 g，9.4 mmol)。懸浮液變

成棕色且隨後隨著溫度升高而變黑。當溫度返回至室溫且顏色亦消失時，將其攪拌1小時。在獨立燒瓶中，將4-溴-2-氟苯甲醯胺(40.9 g，188 mmol)與雙(二-三級丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (8.0 g，11.3 mmol)一起溶解於1,4-二噁烷(190 ml)中。將第一燒瓶中產生之「N-Boc-β-Zn-Ala-OMe」之溶液經由套管轉移至第二燒瓶中，且用氮氣使溶液鼓泡15 min。隨後在100℃加熱溶液再持續18小時。TLC及LCMS指示反應完成。將溶液冷卻至室溫，且隨後向其中添加氫氧化銨飽和溶液(6×60 ml)。此導致白色固體沈澱。添加水(3×60 ml)且攪拌懸浮液30分鐘。隨後藉由過濾收集固體且用己烷洗滌，得到呈灰白色粉末之產物(47.1 g，74%)。MS (m/z): 363 [M+Na]。

【0153】 製備(S)-(1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(2D)：在氮氣下將(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)丙酸甲酯(47.1 g、138 mmol)溶解於THF (500 ml)中且在冰浴中冷卻。隨後經20分鐘向其中逐滴添加硼氫化鋰(70 ml，4 M於THF中，280 mmol)之溶液。30分鐘之後移除冰浴且在室溫下攪拌溶液過夜。TLC及LCMS指示反應完成。在冰浴中冷卻燒瓶且藉由緩慢添加飽和氯化銨溶液淬滅反應物。過濾反應混合物以移除黑色不可溶物質。將溶液萃取至乙酸乙酯(4×150 mL)中。用硫酸鎂乾燥有機層，且濃縮濾液。接著在高真空下乾燥淡棕色固體，得到呈淡棕色粉末之產物(41.9 g，97%)。MS (m/z): 335 [M+Na]。

【0154】 製備(S)-(1-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-(3-氟-4-((側氧基-13-甲基)-14-氮烷基)苯基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(2E)：將N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(41.9 g，134

mmol)與鄰苯二甲醯亞胺(23.7，161 mmol)及三苯基膦(42.2 g，161 mmol)一起溶解於THF (700 ml)中。在冰浴中冷卻溶液且接著向其中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(31.7 ml，161 mmol)。移除冰浴，且攪拌溶液24小時。將其用MTBE (500 ml)稀釋且藉由過濾收集所沈澱固體。用1:1 MTBE與乙酸乙酯之混合物洗滌固體，得到呈白色固體之產物(41.1 g，70%)。MS (m/z): 464 [M+Na]。

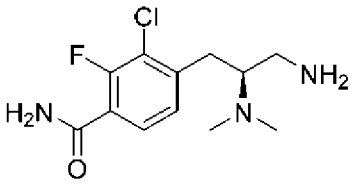
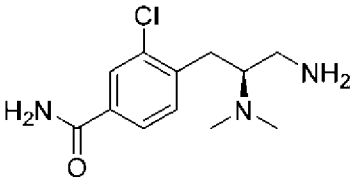
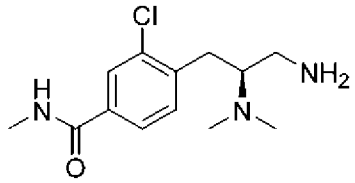
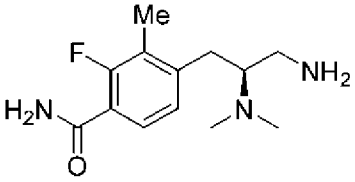
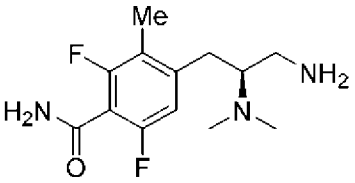
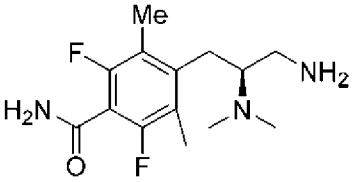
【0155】 製備(S)-4-(2-胺基-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟苯甲醯胺甲酸甲酸(2F)：將N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(41.1 g、93 mmol)溶解於1,4-二噁烷(500 ml)中且接著向其中添加甲酸(200 ml)。再攪拌溶液18小時。緩慢添加乙腈(500 ml)且藉由過濾收集所沈澱固體，得到呈白色粉末之產物(28.1 g，78%)。MS (m/z): 342 [M+H]。

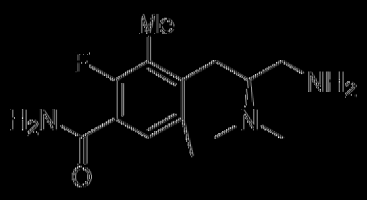
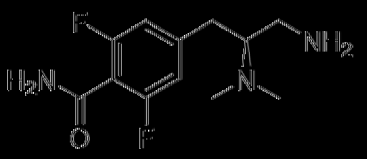
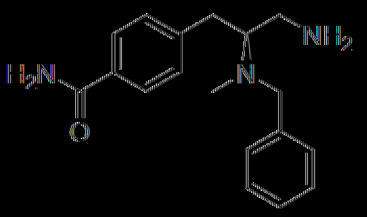
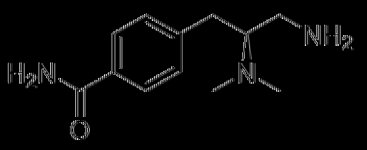
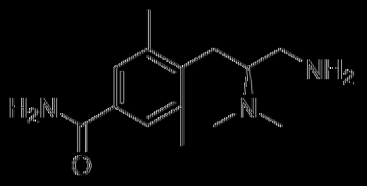
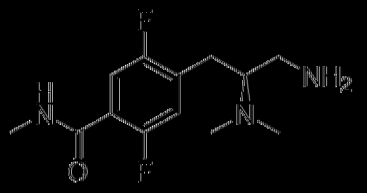
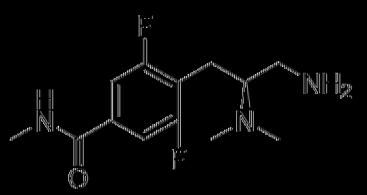
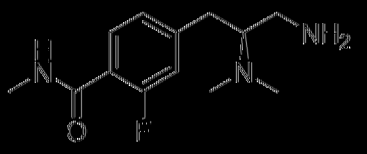
【0156】 製備(S)-4-(2-(二甲基胺基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(2G)：將甲酸4-[(2S)-2-胺基-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙基]-2-氟苯甲醯胺(28.1，72.7 mmol)溶解於乙腈/水(50 ml/10 ml)中。隨後添加甲醛水溶液(6.0 ml，37%溶液，218 mmol)且在室溫攪拌溶液1小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(61 g，291 mmol)，其導致起泡。再攪拌溶液45分鐘。LCMS指示反應完成。藉由緩慢添加碳酸氫鈉溶液來淬滅溶液，且隨後萃取至乙酸乙酯中(3次)。合併之有機層經硫酸鎂過濾且濃縮濾液，得到產物(23.6 g，88%)。MS (m/z): 370.2 [M+H]。

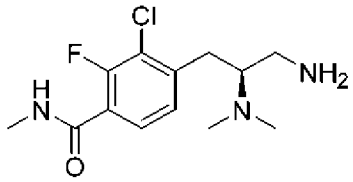
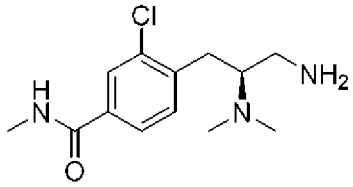
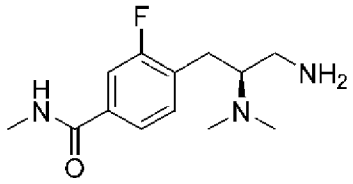
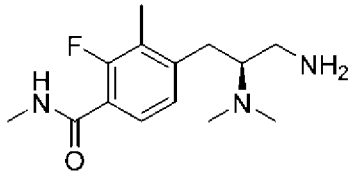
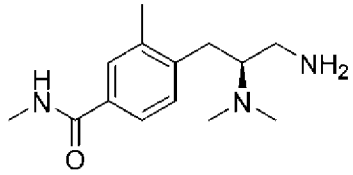
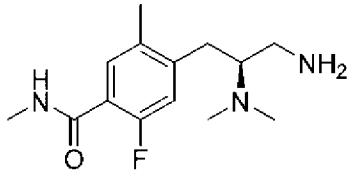
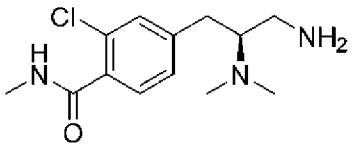
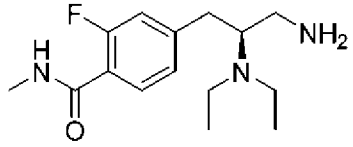
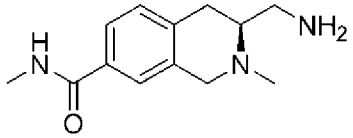
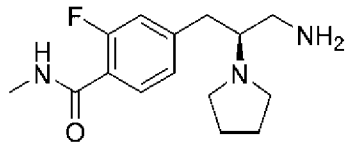
【0157】 製備(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(2H)：將4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-

基)丙基]-2-氟苯甲醯胺(23.6 g，64 mmol)溶解於乙醇(500 ml)中，且向其中添加水合肼溶液(11.7 ml，35%溶液，128 mmol)。在回流下加熱溶液3小時。LCMS指示反應完成。用乙酸乙酯稀釋溶液且藉由過濾移除所沈澱固體。濃縮濾液且在Combiflash上使用二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨梯度純化殘餘物，得到產物(13.6 g，89%)。MS (m/z): 240.2 [M+H]。

【0158】 以下中間物係以與實例A2: Int. 2及通用流程II中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 13		274.1 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氯-2-氟苯甲醯胺
Int. 16		256.3 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-3-氯苯甲醯胺
Int. 17		270.0 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氯-N-甲基苯甲醯胺
Int. 30		254.1 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2-氟-3-甲基苯甲醯胺
Int. 31		271.9 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2,6-二氟-3-甲基苯甲醯胺
Int. 32		286.1 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2,6-二氟-3,5-二甲基苯甲醯胺

Int. 33			4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2-氟-3,5-二甲基苯甲醯胺
Int. 35		258.1 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2,6-二氟苯甲醯胺
Int. 41		258.1 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-2,3-二氟苯甲醯胺
Int. 53		298.2 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-苯甲基(甲基)胺基]丙基苯甲醯胺
Int. 73		222.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)苯甲醯胺
Int. 74		250.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺
Int. 94		194.1 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺
Int. 95		272.1 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺
Int. 96		264.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲醯胺
Int. 97		254.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺

Int. 99		288.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺
Int. 102		270.3 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氯-N-甲基苯甲醯胺
Int. 110		254.3 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺
Int. 111		268.3 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N,3-二甲基苯甲醯胺
Int. 112		250.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺
Int. 122		268.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲醯胺
Int. 123		270.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氯-N-甲基苯甲醯胺
Int. 128		282.2 (M+H)	(S)-4-(3-胺基-2-(二乙基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺
Int. 129		282.2 (M+H)	(S)-3-(胺基甲基)-N,2-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲醯胺
Int. 131		280.2 (M+H)	4-[(2S)-3-胺基-2-(吡咯啶-1-基)丙基]-2-氟-N-甲基苯甲醯胺

【0159】 實例A3：製備(R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(3F，「中間物3」)：



3A 3B 3C



3D 3E 3F

[0160] 製備N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺(3B)：將1-(三氟甲基)環丙烷-1-羧酸(25 g，162 mmol)溶解於二氯甲烷(250 ml)中，且向其中分批添加羰基二咪唑(32 g，200 mmol)，導致快速起泡。接著在室溫下再攪拌溶液30分鐘。隨後添加三乙胺(45 ml，324 mmol)，然後添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(17.4 g，180 mmol)，且再攪拌溶液24小時。TLC指示反應完成。藉由添加2 N HCl溶液淬滅反應物。在攪拌15分鐘之後，分離兩相。隨後將有機相用飽和碳酸氫鈉相洗滌且接著用鹽水洗滌。有機相經由硫酸鎂過濾且濃縮濾液，得到呈油狀物之標題化合物(30 g，94%)。

[0161] 製備苯基(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(3C)：在N_2氣球氛圍下，向烘乾的500 mL RBF及其有N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲醯胺(20.6 g，104 mmol)之磁性攪拌棒中添加THF (200 mL)。在乾冰丙酮浴中將所得混合物冷卻至-78℃持續約15分鐘。觀測到淺黃色溶液。在10分鐘內在劇烈震盪以防止攪拌棒上膠的情況下逐滴添加溴化苯基鎂(41.8 mL，3M於乙醚中，125 mmol)。將反應混合物保持在-78℃持續20分鐘，隨後在0℃攪拌30分鐘。此後，在室溫下攪拌混合物過夜。隨後蒸

發大部分揮發物，將所得粗產物冷卻至0℃，添加NH_4Cl (80 mL)及水(100 mL)。接著藉由EtOAc萃取兩次，用水洗滌三次，並用鹽水洗滌。在經$MgSO_4$乾燥且濃縮之後，獲得呈微黃色油狀物之粗產物(27.7 g，約80%純度)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

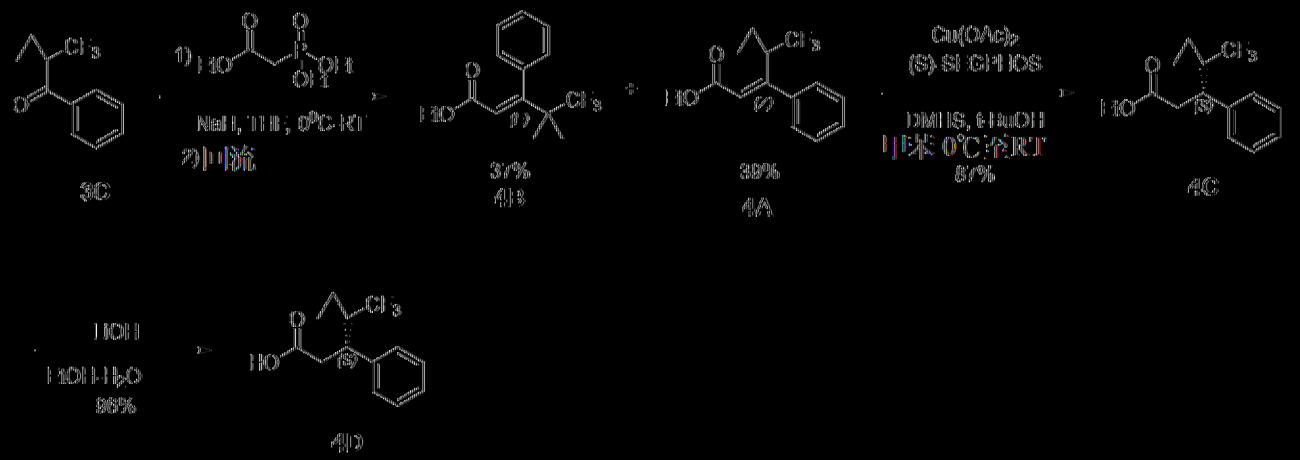
【0162】製備(Z)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯酸甲酯(3D)：向500 mL具有2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(13.3 g，73.2 mmol)及18-冠-6 (19.3 g，73.2 mmol)之RBF中添加無水THF (200 mL)。隨後將反應混合物冷卻至0℃，在10分鐘內逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺化鉀(73.2 mL，1 M於THF中)。在添加(黃色澄清溶液)之後，使反應混合物升溫且在室溫下攪拌40分鐘。隨後在室溫下在2分鐘內向溶液中逐滴添加苯基[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮(14.0 g)於THF (25 mL)中之溶液。添加後，再添加THF (30 mL)。在室溫下攪拌反應混合物過夜且H-NMR顯示完全轉化(在$CDCl_3$中，Z/E之比率為約5/1)。隨後蒸發粗產物以移除約一半THF，用EtOAc及水處理殘餘物，用EtOAc萃取水層三次。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由220 g矽膠管柱純化(將樣本與矽膠混合且用具有0-25% 10% EtOAc於己烷/己烷進行溶管柱離)純化，得到呈無色油狀物之頂部斑點(主要產物)(2Z)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯酸甲酯(10.6 g，75%，對於兩個步驟)。MS (m/z):271.2 (M+H)。烯烴CH與苯環H之間的NOE證實雙鍵幾何構型。

【0163】製備(R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸甲酯(3E)：在N_2氣球下，於0℃向(R)-DTBM-SEGPHOS® (375 mg，0.32 mmol)及$Cu(OAc)_2$ (173 mg，0.955 mmol)於甲苯(40 mL)中之經攪拌混合物中添加(二甲氧基甲基)矽烷(9.7 mL，79 mmol)，然後添加t-BuOH (6 mL，63

mmol)。隨後在5分鐘內逐滴添加(2Z)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯酸甲酯(8.6 g，31.8 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液。在0℃攪拌混合物45分鐘，隨後在室溫再攪拌45分鐘，隨後LC-MS及H-NMR顯示完全轉化。添加飽和氯化銨溶液(100 mL)。攪拌30分鐘後，用EtOAc (2×)萃取。將合併之萃取物用水、1 N HCl、水、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。在經$MgSO_4$乾燥之後，濃縮且藉由220 g矽膠管柱(0-100% 10% EtOAc於己烷/己烷中)，使用ESLD偵測combi-flash純化，得到呈無色油狀物之(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸甲酯(6 g，69%)。MS (m/z): 273.2 (M+H)。

【0164】 製備(R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(3F)：在室溫下將單水合氫氧化鋰(2.78 g，66 mmol)添加至(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸甲酯(6.0 g，22 mmol)於THF-MeOH-水(v/v/v 1:1:1；75 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物過夜。LC-MS顯示完全轉化。在旋蒸儀上移除大部分揮發物。將水(30 mL)添加至粗產物中。用冰水浴冷卻之後，逐滴添加1 N HCl (約72 mL)以將pH調節至5。用EtOAc萃取四次，用鹽水洗滌經合併之萃取物層。在經無水Na_2SO_4乾燥之後，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(5.65 g，99%)。MS (m/z): 259.1 M+H)。

【0165】 實例A4：製備(S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(4D，「中間物4」)：



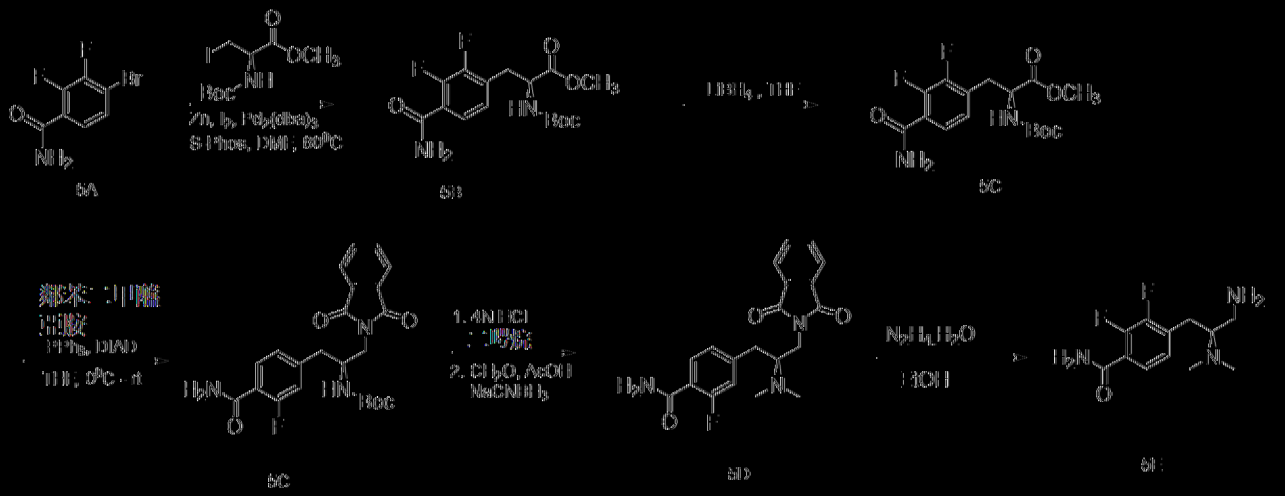
[0166] 製備(*Z*)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯酸乙酯(4A)：在0℃向NaH (60%，1.51 g，37.8 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(9.68 g，43.2 mmol)。在添加完成之後，移除冰浴且在室溫下攪拌混合物1h。添加含苯基[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮(5.64 g，21.6 mmol)之THF (20 mL)。隨後在16h內將反應混合物加熱至回流。使反應混合物冷卻至室溫，添加NH4Cl飽和水溶液，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經MgSO4乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-5% EtOAc/庚烷)純化，得到(*Z*)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯酸乙酯(4A，2.41 g，39%)及(*E*)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯酸乙酯(4B，2.27 g，37%)。MS (m/z): 285.1 (M+H)。

[0167] 製備(3*S*)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(4C)：在N_2氣球下，於0℃向(*S*)-DTBM-SEGPHOS® (20.7 mg，0.017 mmol)及$Cu(OAc)_2$ (16 mg，0.088 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌混合物中添加(二甲氧基甲基)矽烷(0.645 mL，5.28 mmol)，然後添加t-BuOH (0.334 mL，3.52 mmol))。隨後在5分鐘內逐滴添加(*Z*)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯酸乙酯(0.5 g，1.76 mmol，化合物4A)於甲苯(4 mL)中之溶液。在0℃攪拌混合物45分鐘，隨後在室溫再攪拌45分鐘，隨後LC-MS及H-NMR顯示完全轉化。添加飽和氯化銨溶液(10 mL)。攪拌30分鐘後，

用EtOAc (2x)萃取。將合併之萃取物用水、1 N HCl、水、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。在經$MgSO_4$乾燥之後，濃縮且藉由矽膠管柱(0-100% 10% EtOAc於己烷/己烷中)，使用ELSD偵測combi-flash純化，得到呈無色油狀物之(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(0.546 g，87%)。MS (m/z): 287.1 (M+H)。

[0168] 製備(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(4D)：在室溫下將單水合氫氧化鋰(2.78 g，66 mmol)添加至(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(0.5 g，1.41 mmol)於EtOH/水(1:1；4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物過夜。LC-MS顯示完全轉化。在旋蒸儀上移除大部分揮發物。將水(5 mL)添加至粗產物中。用冰水浴冷卻之後，逐滴添加1N HCl (約72 mL)以將pH調節至5。用EtOAc萃取四次，用鹽水洗滌經合併之萃取物層。在經無水Na_2SO_4乾燥之後，過濾且濃縮，得到呈無色油狀物之(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(0.354 g，96%)。MS (m/z): 259.1(M+H)。

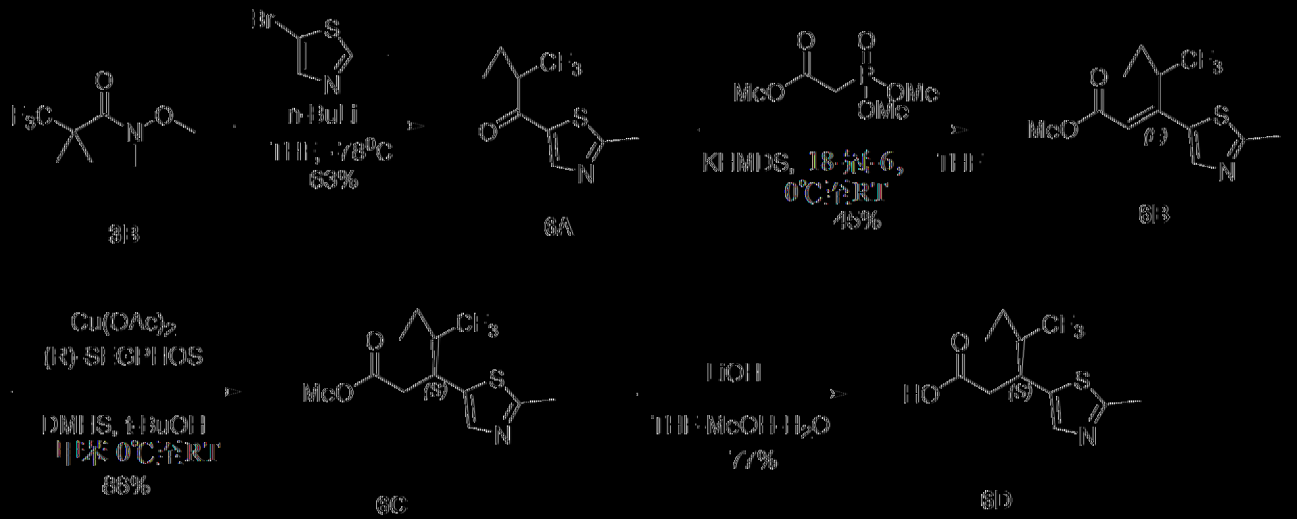
[0169] 實例A5：製備(S)-4-(3-胺基-2-(三甲基矽烷基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯胺(5E，「中間物5」)：



[0170] 製備(S)-4-(3-胺基-2-(三甲基矽烷基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯

胺(5E)：標題化合物(670 mg，67%)係以與如實例A1中所描述的中間物1相同之方法來製備。MS (m/z): 258.1 (M+H)。

[0171] 實例A6：製備(S)-3-(2-甲基噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(6D，「中間物6」)：



[0172] 製備(2-甲基噻唑-5-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲酮(6A)：在-78℃將含5-溴-2-甲基-1,3-噻唑(7.67 g，43.1 mmol)之THF (30 mL)逐滴(經20分鐘)注入n-BuLi/己烷(2.5 M，19.0 mL，47.4 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。反應物變為淡棕色混濁的。逐滴注入中間物3B (9.34 g，47.4 mmol)，在-78℃攪拌2小時。將反應物用飽和NH4Cl (水溶液) (150 mL)淬滅，用EtOAc萃取(3×)，經MgSO4乾燥，過濾，濃縮且在330 g金矽膠管柱上用0-50% EtOAc/己烷純化，得到呈棕色油狀物之標題化合物(6.47 g，63%)。MS (m/z): 236.0(M+H)。

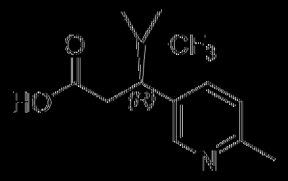
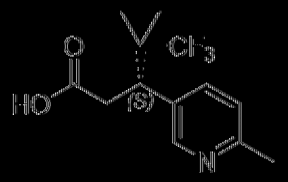
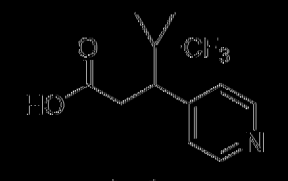
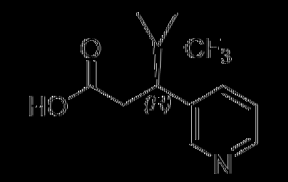
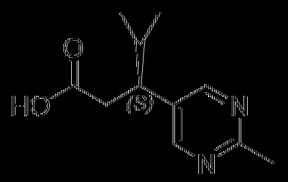
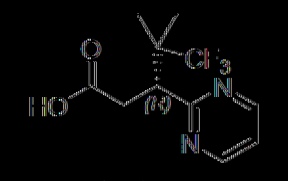
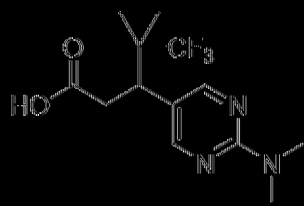
[0173] 製備(E)-3-(2-甲基噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯酸甲酯(6B)：在0℃向膦醯基乙酸三甲酯(6.49 g，35.6 mmol)及18-冠-6-醚(Combi-Blocks，SS-7385，B43822，FW 264.3，9.41 g，35.6 mmol)於THF (40 mL)中之經攪拌溶液逐滴注入含KHMDS之THF (Oakwood Chemical，批次104258M05H，1.0M，35.6mL)。使反應混合物升溫至室

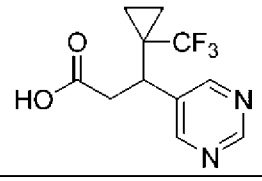
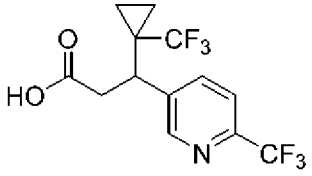
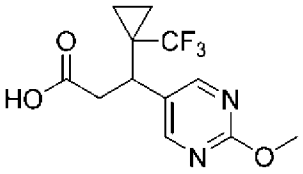
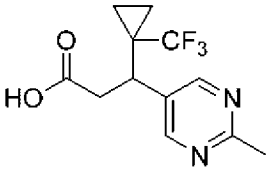
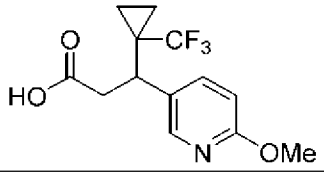
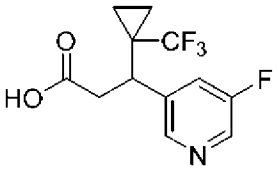
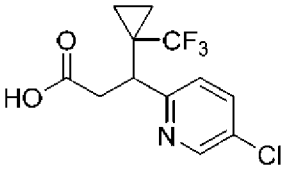
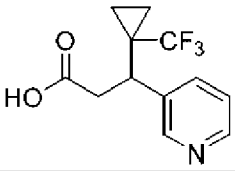
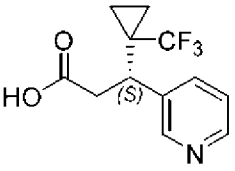
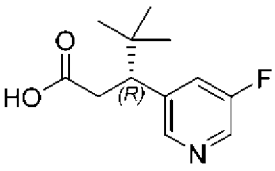
溫持續30分鐘。逐滴添加酮(6A，6.45 g，27.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。添加完成後，在0℃至室溫下繼續16小時。冷卻反應混合物，添加$NaHCO_3$ (30 mL)，用EtOAc萃取(3×)。將合併之萃取物用水(1×)、鹽水(1×)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由220 g矽膠管柱(0-100% MTBE/己烷)純化，得到標題化合物(3.67 g，45%)。MS (m/z): 292.0 (M+H)。

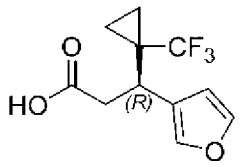
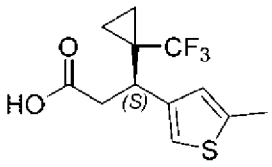
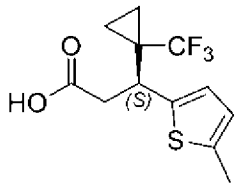
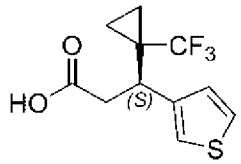
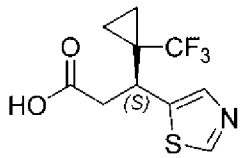
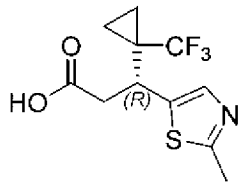
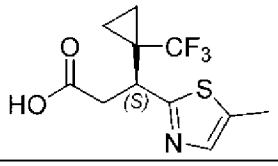
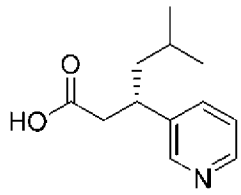
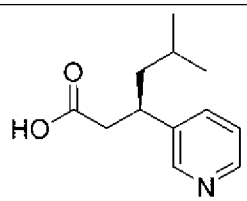
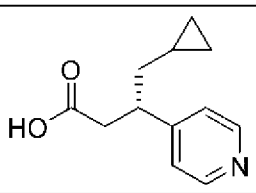
【0174】 製備(3S)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸甲酯(6C)：在N_2氣球下，於0℃向(R)-DTBM-SEGPHOS® (MW 1180，22.8 mg，0.0193 mmol，0.01 eq)及$Cu(OAc)_2$ (MW181.6，10.5 mg，0.0580 mmol，0.03 eq)於甲苯(5 mL)中之經攪拌混合物中添加DMHS (508 mg，4.83 mmol，2.5 eq)，然後添加t-BuOH (MW 74.12，d = 0.781，0.367 mL，3.87 mmol，2.0 eq)。隨後在3分鐘內逐滴添加6B (563mg，1.93 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液。將混合物自0℃至室溫攪拌30分鐘。顏色自淡藍色變為綠色至深棕色。添加飽和$NaHCO_3$ (5 mL)且在室溫下攪拌30分鐘，用EtOAc (2×)萃取。將合併之萃取物用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由40 g矽膠管柱(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(491 mg，87%)。MS (m/z): 294.0 (M+H)。

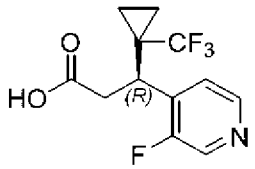
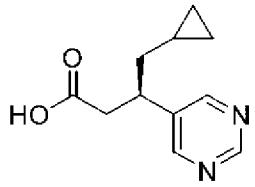
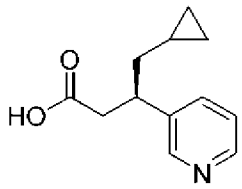
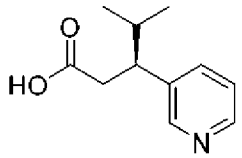
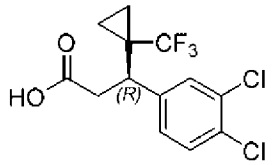
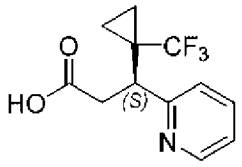
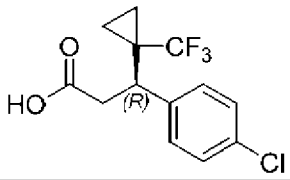
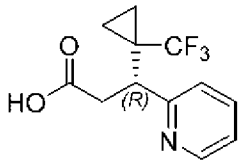
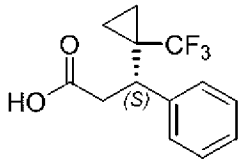
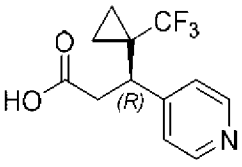
【0175】 製備(S)-3-(2-甲基噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸(6D)：在室溫下用LiOH (2N，2.6 mL)處理6C (486mg，1.66 mmol)於MeOH (3 mL)/THF (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1h。LCMS：反應完成。在旋蒸儀上移除溶劑。添加水(3 mL)，用冰水浴冷卻，藉由添加1N HCl調整至pH約4，用DCM (3×)萃取。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(360 mg，78%)。MS (m/z): 280.0 (M+H)。

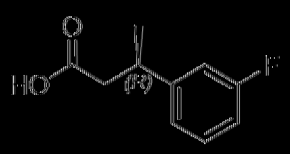
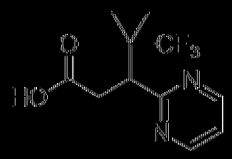
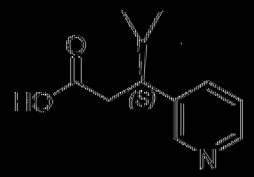
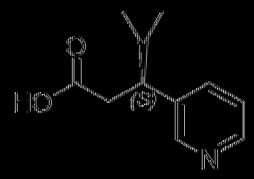
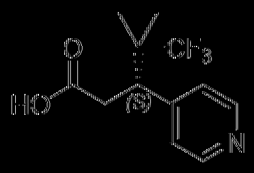
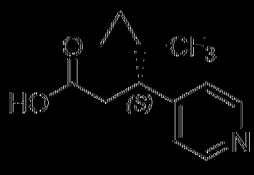
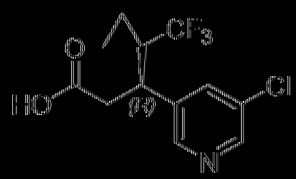
[0176] 以下中間物係以與實例A6：Int. 6及通用流程VII中所描述之方法類似之方法合成：

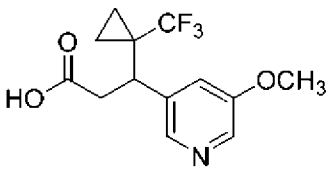
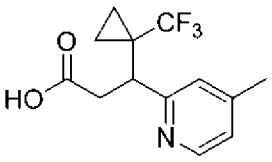
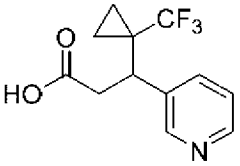
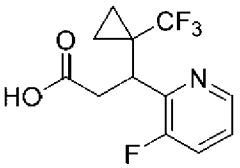
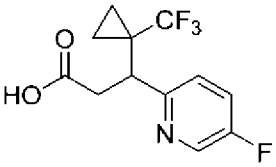
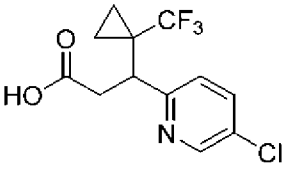
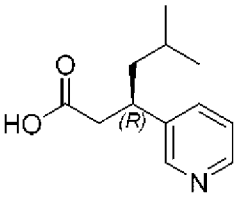
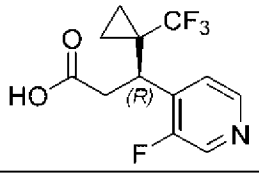
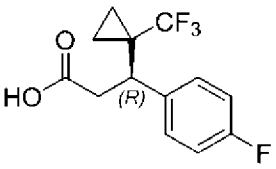
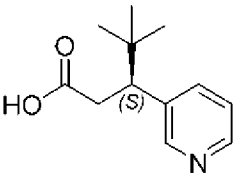
中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 9		303.1 (M+H)+	(R) 3 (2 甲基嘧啶 5 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 10		288.1 (M+H)+	(R) 3 (6 甲基吡啶 3 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 11		288.1 (M+H)+	(S) 3 (6 甲基吡啶 3 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 12		260.1 (M+H)+	3 (吡啶 4 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 14		295.0 (M+H)+	(3S) 3 (5 氯嘧啶 2 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 15		260.1 (M+H)+	(R) 3 (吡啶 3 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 18		207.1 (M+H)+	(3S) 3 環丙基 3 (2 甲基嘧啶 5 基)丙酸
Int. 19		260.1 (M+H)+	(3R) 3 (嘧啶 2 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 20		304.1 (M+H)+	3 (2 (二甲基胺基)嘧啶 5 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸

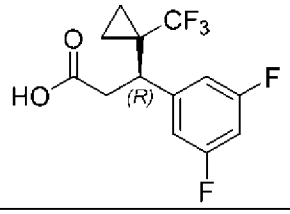
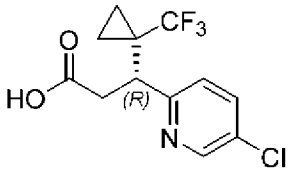
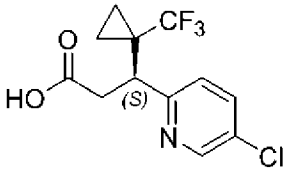
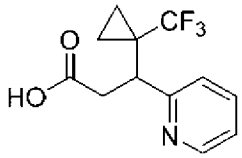
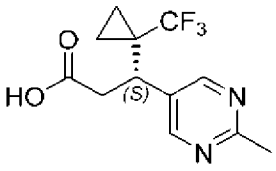
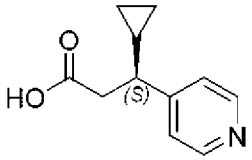
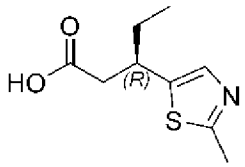
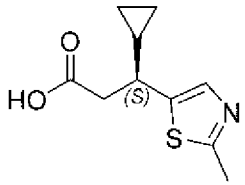
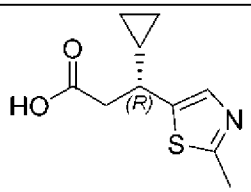
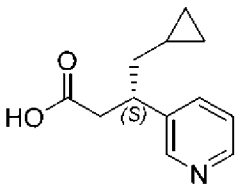
Int. 21		261.0 (M+H)	3-(嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 22		328.1 (M+H)	3-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙酸
Int. 23		291.1 (M+H)	3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 24		275.1 (M+H)	3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 25		290.1 (M+H)	3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 26		278.1 (M+H)	3-(5-氟吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 27		294.1 (M+H)	3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 28		260.1 (M+H)	3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 29		260.1 (M+H)	(3S)-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 34		226.1 (M+H)	(3R)-3-(5-氟吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊酸

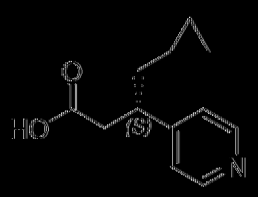
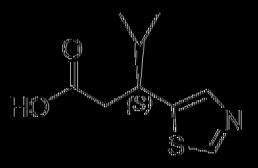
Int. 36		249.1 (M+H)	(R)-3-(呋喃-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 37		279.0 (M+H)	(3S)-3-(5-甲基噻吩-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 38		279.0 (M+H)	(S)-3-(5-甲基噻吩-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 39		265.1 (M+H)	(3S)-3-(噻吩-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 40		266.0 (M+H)	(3S)-3-(1,3-噻唑-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 42		280.0 (M+H)	(3R)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 43		280.0 (M+H)	(3S)-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 44		208.1 (M+H)	(3S)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)己酸
Int. 45		208.1 (M+H)	(3S)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)己酸
Int. 46		206.1 (M+H)	(S)-4-環丙基-3-(吡啶-4-基)丁酸

Int. 47		278.2 (M+H)	(3R)-3-(3-氟吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 48		207.1 (M+H)	(3R)-4-環丙基-3-(嘧啶-5-基)丁酸
Int. 49		206.1 (M+H)	(3R)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁酸
Int. 50		194.1 (M+H)	(3S)-4-甲基-3-(吡啶-3-基)戊酸
Int. 51		327.1 (M+H)	(3R)-3-(3,4-二氯苯基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 52		260.1 (M+H)	(3S)-3-(吡啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 54		315.0 (M+Na)	(3R)-3-(4-氯苯基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 55		260.1 (M+H)	(3R)-3-(吡啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 56		259.2 (M+H)	(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸
Int. 59		260.1 (M+H)	(3R)-3-(吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸

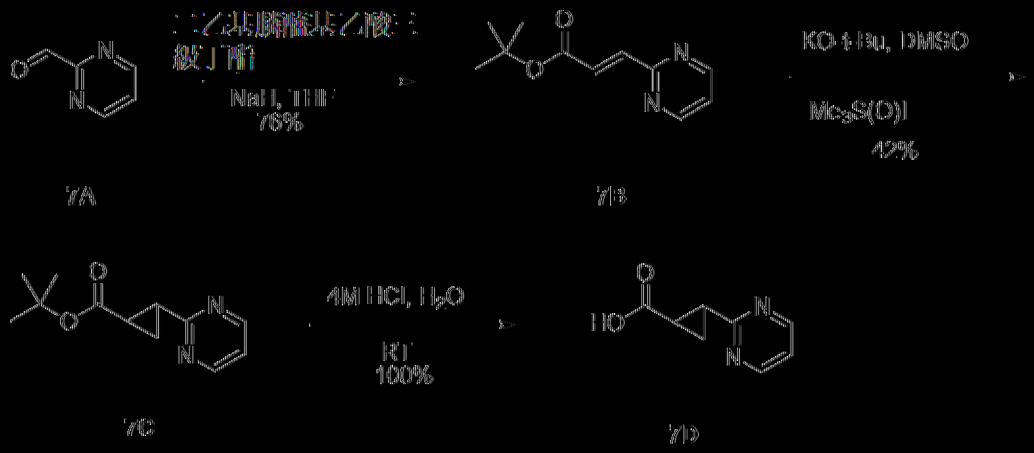
Int. 71		165.1 (M+H)	(R) 3 (3 氟苯基) 丁酸
Int. 72		261.1 (M+H)	3 (嘧啶 2 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 77		205.1 (M+H)	(3S) 3 (1 甲基環丙基) 3 (吡啶 3 基)丙酸
Int. 89		274.1 (M+H)	(3R) 3 (2 甲基吡啶 4 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 90		274.1 (M+H)	(3R) 3 (5 甲基吡啶 3 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 91		192.1 (M+H)	(3S) 3 環丙基 3 (吡啶 3 基)丙酸
Int. 93		260.1 (M+H)	(3S) 3 (吡啶 4 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 98		208.2 (M+H)	(R) 5 甲基 3 (吡啶 2 基)己酸
Int. 100		260.2 (M+H)	(S) 3 (吡啶 4 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 101		294.2 (M+H)	3 (5 氯嘧啶 2 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 103		294.2 (M+H)	(R) 3 (5 氯吡啶 3 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸

Int. 104		290.2 (M+H)	3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 105		274.2 (M+H)	3-(4-甲基吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 106		260.2 (M+H)	3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 107		278.2 (M+H)	3-(3-氟吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 108		278.2 (M+H)	3-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 109		294.2 (M+H)	3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 113		208.2 (M+H)	(R)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)己酸
Int. 114		278.2 (M+H)	(R)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)己酸
Int. 115		277.2 (M+H)	((R)-3-(4-氟苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 116		208.2 (M+H)	(S)-4,4-二甲基-3-(吡啶-3-基)戊酸

Int. 117		295.2 (M+H)	(R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 118		294.2 (M+H)	(R)-3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 119		294.2 (M+H)	(S)-3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 121		260.2 (M+H)	3-(吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 130		303.1 (M+H)	(S)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸
Int. 145		192.2 [M+H]	(S)-3-環丙基-3-(吡啶-4-基)丙酸
Int. 146		200.1 [M+H]	(R)-3-(2-甲基噻唑-5-基)戊酸
Int. 147		212.2 [M+H]	(S)-3-環丙基-3-(2-甲基噻唑-5-基)丙酸
Int. 148		212.2 [M+H]	(R)-3-環丙基-3-(2-甲基噻唑-5-基)丙酸
Int. 149		206.1 (M+H)	(3S)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁酸

Int. 150		206.1 (M+H)	(S) 4 環丙基 3 (吡啶 4 基) 丁酸
Int. 151		198.1 [M+H]	(3S) 3 環丙基 3 (1,3 噻唑 5 基)丙酸
Int. 152		263.1 (M+H)	(S) 3 (5 甲基呋喃 2 基) 3 (1 (三氟甲基)環丙基)丙酸

[0177] 實例A7：製備2-(吡啶-2-基)環丙烷-1-羧酸(7D，「中間物7」)：



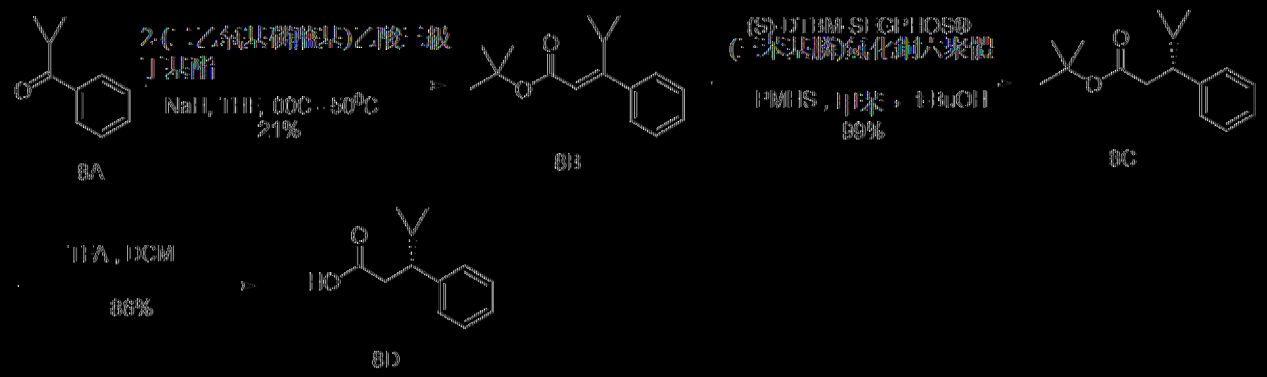
[0178] 製備(2E)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酸三級丁酯(7B)。在0℃向NaH (1.69 g，42.2 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸三級丁酯(9.75 g，38.7 mmol)。添加完成後，在0℃攪拌反應混合物30分鐘。隨後添加吡啶-2-甲醛(3.8 g，35.2 mmol)且繼續在室溫攪拌2h。將反應物用EtOAc稀釋且用飽和NH4Cl淬滅。分離有機層，經MgSO4乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，得到7B，(2E)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酸三級丁酯(5.5 g，75.9%)。MS (m/z): 207.1 (M+H)。

[0179] 製備2-(吡啶-2-基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(7C)。向三甲基

氧化銃碘(3.07 g，14.0 mmol)於DMSO (20 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加KO*t*-Bu。繼續攪拌30分鐘，接著亦一次性添加(2E)-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯酸三級丁酯(2.40 g，11.6 mmol)。在室溫攪拌反應混合物2h。添加飽和NH_4Cl水溶液，用EtOAc萃取(3×)。萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)純化，得到2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，42.9%)。MS (m/z): 221.2 (M+H)。

[0180] 製備2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-羧酸(7D)。在室溫攪拌2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，4.99 mmol)於4M HCl (10 mL)及H_2O (0.3 mL)中之溶液3h。將混合物濃縮至乾燥，得到2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-羧酸鹽酸鹽(1.2 g，100%)。MS (m/z): 165.1 (M+H)。

[0181] 實例A8：製備(S)-3-環丙基-3-苯基丙酸(8D，「中間物8」)：



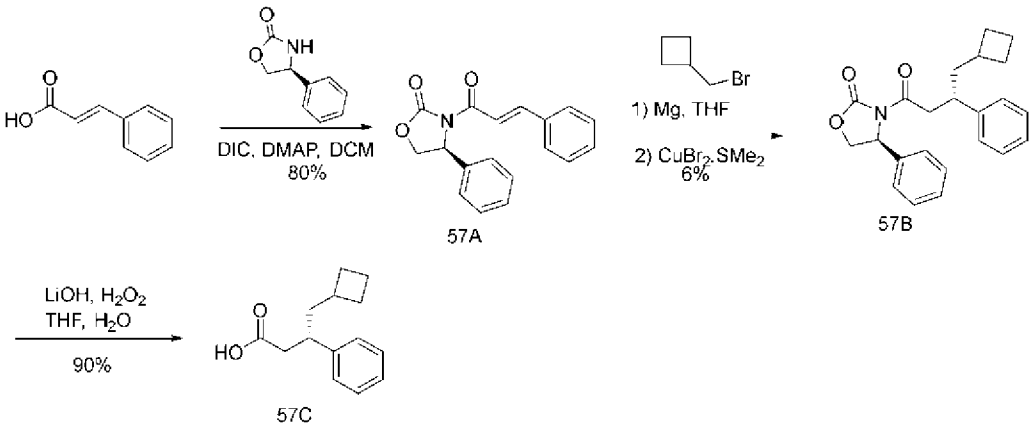
[0182] 製備(2E)-3-環丙基-3-苯基丙-2-烯酸三級丁酯(8B)。在0℃向NaH (60%，2.05 g，51.3 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌懸浮液中添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸三級丁酯(12 mL，51.3 mmol)。添加之後，攪拌混合物30分鐘。添加環丙基(苯基)甲酮(5 g，34.2 mmol)且在50℃攪拌反應混合物16h。使混合物冷卻至室溫，添加飽和NH_4Cl，用EtOAc萃取(3×)。將合併之萃取物用H_2O、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-20% MTBE/己烷)純化，得到(2E)-3-環丙基-3-苯基丙-2-烯酸三

級丁酯(1.76 g，21%)。

【0183】 製備(3R)-3-環丙基-3-苯基丙酸三級丁酯(8C)。在0℃向(S)-DTBM-SEGPHOS® (164 mg，6.96 mmol)及(三苯基膦)氫化銅六聚體(95.5 mg，0.139 mmol)於甲苯(8 mL)中之經攪拌混合物中添加PMHS (1.6 g，139 mmol)，然後逐滴添加t-BuOH (567 mg，7.76 mmol)及(2E)-3-環丙基-3-苯基丙-2-烯酸三級丁酯(1.7 g，6.96 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液。隨後在0℃攪拌混合物16h。LC/MS顯示僅50%轉化。此時添加相同量之催化劑及溶劑且逐漸升溫至室溫。在第二次添加完成之後，將反應混合物攪拌4h。緩慢添加飽和NH_4Cl且攪拌1h，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化，得到(3R)-3-環丙基-3-苯基丙酸三級丁酯(1.7 g，99%)。MS (m/z): 247.1 (M+H)。

【0184】 製備(3R)-3-環丙基-3-苯基丙酸(8D)。向(3R)-3-環丙基-3-苯基丙酸三級丁酯(1.7 g，6.9 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (7.9 g，69.6 mmol)。持續攪拌4h。將混合物濃縮至乾燥，得到(3R)-3-環丙基-3-苯基丙酸(1.15 g，86%)。

【0185】 實例A9：製備(3S)-4-環丁基-3-苯基丁酸(57C，「中間物57」)：

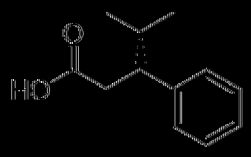
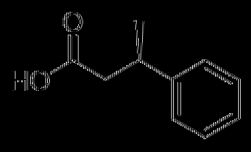
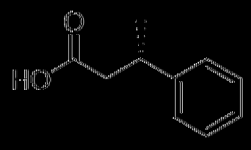
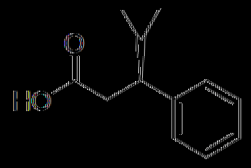
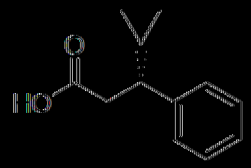
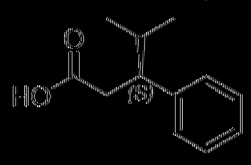


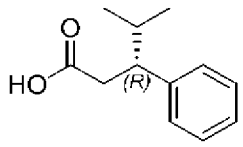
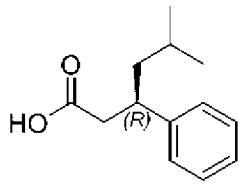
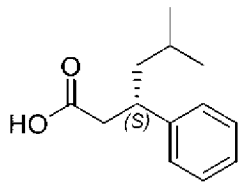
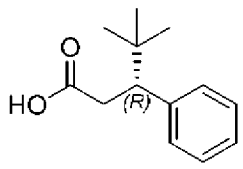
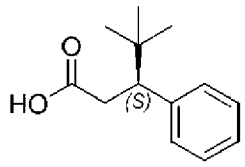
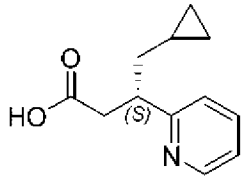
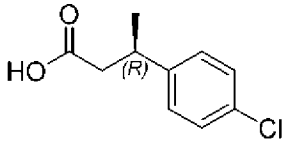
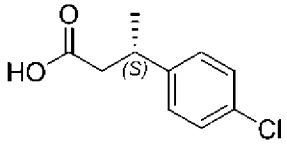
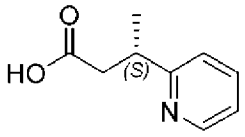
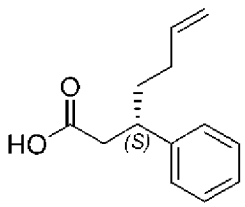
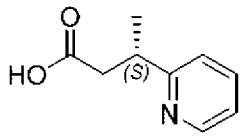
【0186】 製備(4S)-4-苯基-3-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(57A)。在0℃向(2E)-3-苯基丙-2-烯酸(5 g，33.7 mmol)、DMAP (412 mg，3.37 mmol)及(S)-4-苯基噁唑啶-2-酮(5.5 g，33.7 mmol)於DCM (80 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加N,N′-二異丙基碳化二亞胺(6.39 g，50.6 mmol)。繼續攪拌16h，濾出所沈澱之固體。將濾液用2N HCl、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥。在i-PrOH中濕磨粗產物。收集所沈澱固體，乾燥，得到(4S)-4-苯基-3-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(8.01 g，80.9%)。MS (m/z): 294.2 (M+H)。

【0187】 製備(4S)-3-[(3S)-4-環丁基-3-苯基丁醯基]-4-苯基-1,3-噁唑啶-2-酮(57B)。向裝備有冷凝器的2頸RBF中的Mg (1.1 g，45.1 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加碘(382 mg，1.5 mmol)。添加完成之後，將混合物攪拌10分鐘，隨後添加(溴甲基)環丁烷(2.69 g，18 mmol)，接著添加另一種碘(382 mg，1.5 mmol)。繼續攪拌1h。隨後在-40℃將混合物逐滴添加至溴化銅(I)二甲硫(4.02 g，19.5 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌部分懸浮液中。添加之後，在-40℃攪拌混合物1h。最後，在-40℃自滴液漏斗將(4S)-4-苯基-3-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(4.41 g，15 mmol)於THF (40 mL)中之溶液逐滴添加至攪拌混合物中。添加完成之後，將反應混合物在1h內在-40℃攪拌，接著逐漸升溫至室溫且攪拌過夜。添加飽和NH_4Cl水溶液且攪拌15分鐘。用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化，得到(4S)-3-[(3S)-4-環丁基-3-苯基丁醯基]-4-苯基-1,3-噁唑啶-2-酮(354 mg，6.5%)。MS (m/z): 364.2 (M+H)。

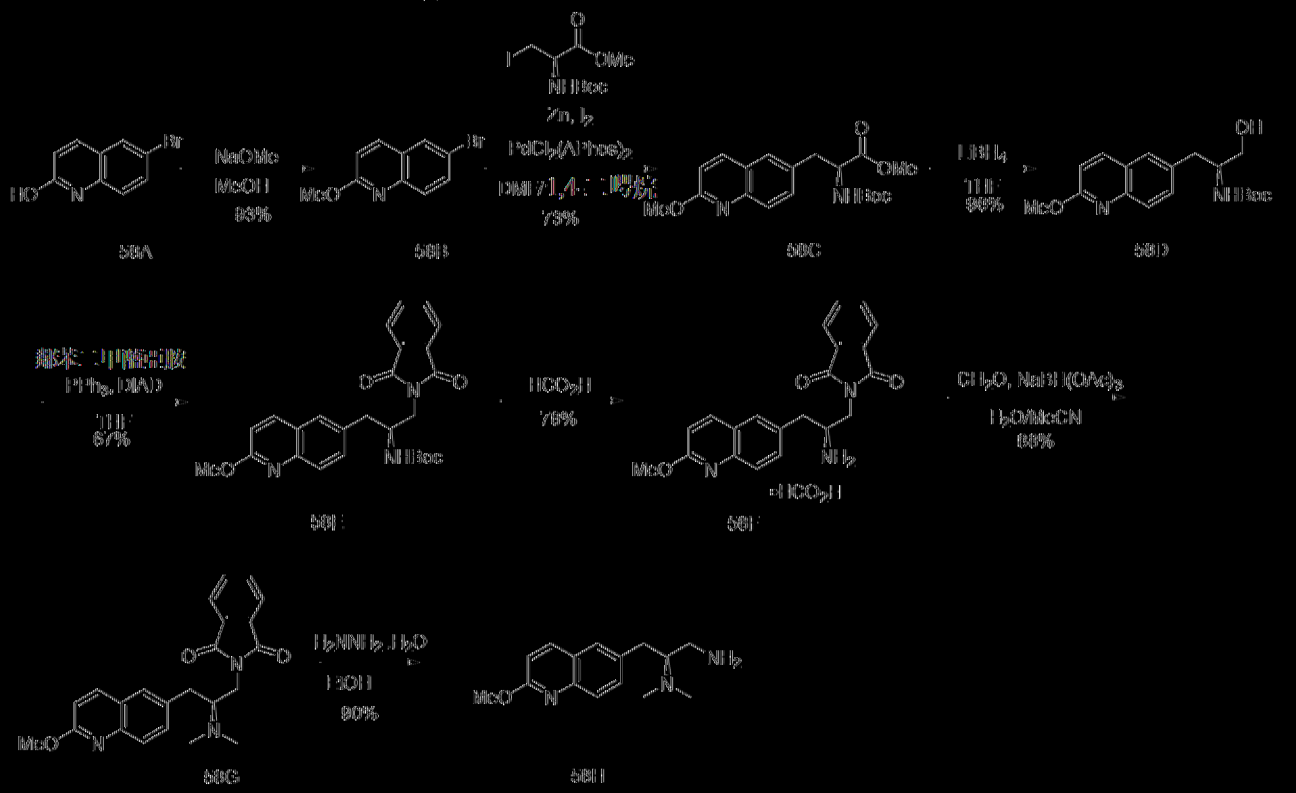
[0188] 製備(3S)-4-環丁基-3-苯基丁酸(57C)。向(4S)-3-[(3S)-4-環丁基-3-苯基丁醯基]-4-苯基-1,3-噁唑啶-2-酮(1.20 g，3.30 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(2.64 mL，1.6 eq.，5.28 mmol)，然後添加H_2O_2 (1.51 mL，4 eq.，13.2 mmol)。添加完成後，在室溫攪拌反應混合物3h，用MTBE及水稀釋，且分離各層。將水層在冰浴中冷卻，用2N HCl酸化，用DCM (3×)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-50% EtOAc/DCM)純化，得到(3S)-4-環丁基-3-苯基丁酸(650 mg，90)。

[0189] 以下中間物係以與實例A9: Int. 57及通用流程VI中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 60		193.2 (M+H)	(R)-4-甲基-3-苯基戊酸
Int. 61		165.1 (M+H)	(R)-3-苯基丁酸
Int. 62		165.1 (M+H)	(S)-3-苯基丁酸
Int. 63		191.2 (M+H)	(S)-3-環丙基-3-苯基丙酸
Int. 64		191.2 (M+H)	(R)-3-環丙基-3-苯基丙酸
Int. 65		193.2 (M+H)	(S)-4-甲基-3-苯基戊酸

Int. 66		193.2 (M+H)	(R)-4-甲基-3-苯基戊酸
Int. 67		207.2 (M+H)	(R)-5-甲基-3-苯基己酸
Int. 68		207.2 (M+H)	(S)-5-甲基-3-苯基己酸
Int. 69		207.2 (M+H)	(R)-4,4-二甲基-3-苯基戊酸
Int. 70		207.2 (M+H)	(S)-4,4-二甲基-3-苯基戊酸
Int. 120		206.2 (M+H)	(S)-4-環丙基-3-(吡啶-2-基)丁酸
Int. 124		199.1 (M+H)	(R)-3-(4-氯苯基)丁酸
Int. 125		199.1 (M+H)	(S)-3-(4-氯苯基)丁酸
Int. 126		166.1 (M+H)	(S)-3-(4-氯苯基)丁酸
Int. 127		205.2 (M+H)	(S)-3-苯基庚-6-烯酸
Int. 132		166.1 (M+H)	(S)-3-(吡啶-2-基)丁酸

[0190] 實例A10：[(2S)-1-胺基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基(58I，「中間物58」)：



[0191] 製備6-溴-2-甲氧基喹啉(58B)：在回流下加熱6-溴-2-氯喹啉(5.00 g，20.6 mmol)與甲醇鈉(1.34 g，1.2 eq.，24.7 mmol)於MeOH(50 mL)中之混合物24h。使反應混合物冷卻至室溫，倒至冰水燒杯上。收集所沈澱固體，用H_2O洗滌，乾燥，得到標題化合物(4.5 g，92%)，其用於下一步驟中。

[0192] 製備(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙酸甲酯(58C)。步驟1：向鋅(3.71 g，3 eq.，56.7 mmol)於DMF(20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加碘(480 mg，0.1 eq.，1.89 mmol)。繼續攪拌15分鐘直至全部變成澄清顏色，接著一次性添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(7.47 g，1.2 eq.，22.7 mmol)，然後再添加碘(480 mg，0.1 eq.，1.89 mmol)。使混合物升溫且在室溫繼續攪拌1h。步驟2：將來自步驟1之混合物添加至6-溴-2-甲氧基喹啉(4.50 g，18.9

mmol)、S-Phos (543 mg，0.07 eq.，1.32 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (519 mg，0.03 eq.，567 μmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌混合物上。添加完成之後，使反應混合物脫氣5分鐘，接著在24h內加熱至70℃。使反應混合物冷卻至室溫，添加飽和NH_4Cl，攪拌15分鐘，用EtOAc稀釋。分離各層。用EtOAc (2×)萃取水層。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)純化，得到(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙酸甲酯(2.50 g，36%)。

【0193】 製備N-[(2S)-1-羥基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(58D)。在0℃向(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙酸甲酯(2.50 g，6.94 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加硼氫化鋰(2.60 mL，1.5 eq.，10.4 mmol)。添加完成後，在0℃攪拌反應混合物1h，隨後在室溫攪拌2h。將反應混合物在冰浴中冷卻且用飽和NH_4Cl緩慢淬滅，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到N-[(2S)-1-羥基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.01 g，87%)且用於下一步驟中。

【0194】 製備N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(58E)。在0℃逐滴添加N-[(2S)-1-羥基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.99 g，5.99 mmol)、三苯基膦(1.88 g，1.2 eq.，7.18 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(1.06 g，1.2 eq.，7.18 mmol)於THF (30 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIAD (1.42 mL，1.2 eq.，7.18 mmol)。添加完成後，在16h內於室溫攪拌反應混合物。將混合物濃縮至乾燥，且藉由急驟層析(40% EtOAc/己烷)純化，得到N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-

(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50 g，54%)。MS (m/z): 462.2。

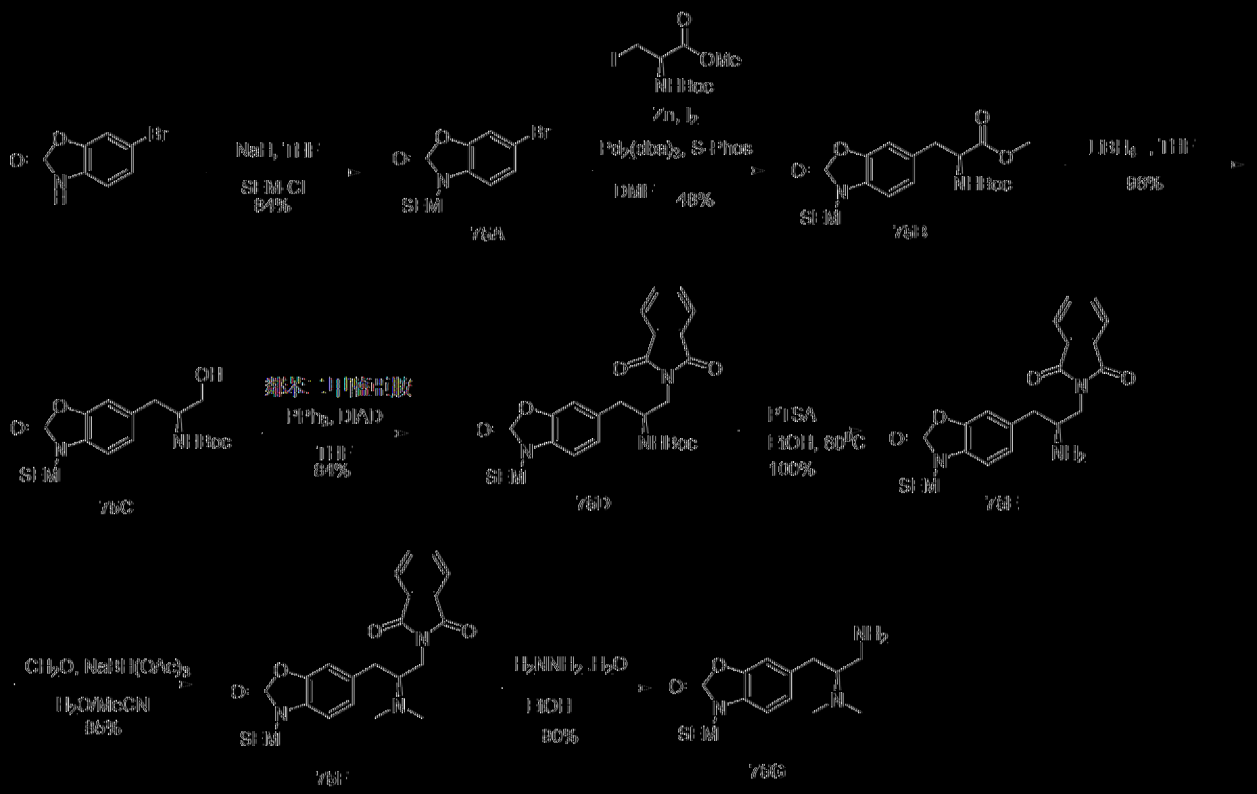
【0195】 製備2-[(2S)-2-胺基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(58F)。在室溫將N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50 g，3.25 mmol)於甲酸(20 mL)中之溶液攪拌16h。將反應混合物濃縮至乾燥，得到標題化合物(1.1 g，100%)，且用於下一步驟中。MS (m/z): 362.1 (M+H)。

【0196】 製備2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(58G)。向2-[(2S)-2-胺基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2.00 g，5.53 mmol)於MeCN/H_2O (5:1，24 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醛(1.28 mL，3 eq.，16.6 mmol)。繼續攪拌30分鐘，然後添加氰基硼氫化鈉(696 mg，2 eq.，11.1 mmol)。添加完成後，在室溫攪拌反應混合物1h。添加飽和$NaHCO_3$以調節pH=7-8，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥，得到標題化合物(2 g，92%)，且用於下一步驟中。MS (m/z): 390.1 (M+H)。

【0197】 製備[(2S)-1-胺基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]二甲胺(58H)。向2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2.00 g，5.14 mmol)於EtOH (20 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(1.57 mL，5 eq.，25.7 mmol)。隨後將反應混合物在2h內加熱至80℃，冷卻至室溫，用EtOAc稀釋。濾出所沈澱固體，且濃縮濾液並藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到[(2S)-1-胺基-3-

(2-甲氧基吡啉-6-基)丙-2-基]-2-甲胺(180 mg，14%)。MS (m/z): 260.2 (M+H)。

[0198] 實例A11：製備6-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-2-酮(75G，「中間物75」)：



[0199] 製備6-溴-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(75A)：向NaH (0.45 g，11.21 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(2 g，9.34 mmol)。添加完成後，在室溫攪拌混合物30分鐘，隨後逐滴添加SEM-Cl。隨後在室溫攪拌反應混合物16h。添加飽和NH4Cl，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經Na2SO4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.85 g，84%)。MS (m/z): 345.1 (M+H)。

[0200] 製備(S)-2-((三級-丁氧基羰基)胺基)-3-(2-側氧基-3-((2-(三

甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙酸甲酯(75B)。標題化合物(5.0 g，48%)係以與中間物1步驟1中所描述相同之方法製備。MS (m/z): 489.3 (M+Na)。

【0201】 製備(S)-(1-羥基-3-(2-側氧基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(75C)。標題化合物(3.0 g，96%)係以與中間物1步驟2中所描述相同之方法製備。MS (m/z): 461.2 (M+Na)。

【0202】 製備N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(75D)。標題化合物(3.3 g，84%)係以與中間物1步驟3中所描述相同之方法製備。MS (m/z): 568.2 (M+H)。

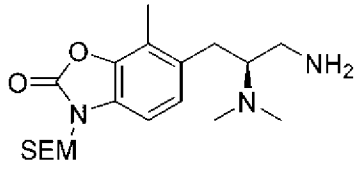
【0203】 製備2-[(2S)-2-胺基-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(75E)。在60℃將N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.05 g，3.61 mmol)及4-甲基苯-1-磺酸水合物(756 mg，1.1 eq.，3.97 mmol)於EtOH (40 ml)中之混合物加熱2h。將混合物冷卻至室溫，濃縮至乾燥，得到呈PTSA鹽形式之2-[(2S)-2-胺基-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2.30 g，100%)。

【0204】 製備2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(75F)。向2-[(2S)-2-胺基-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)

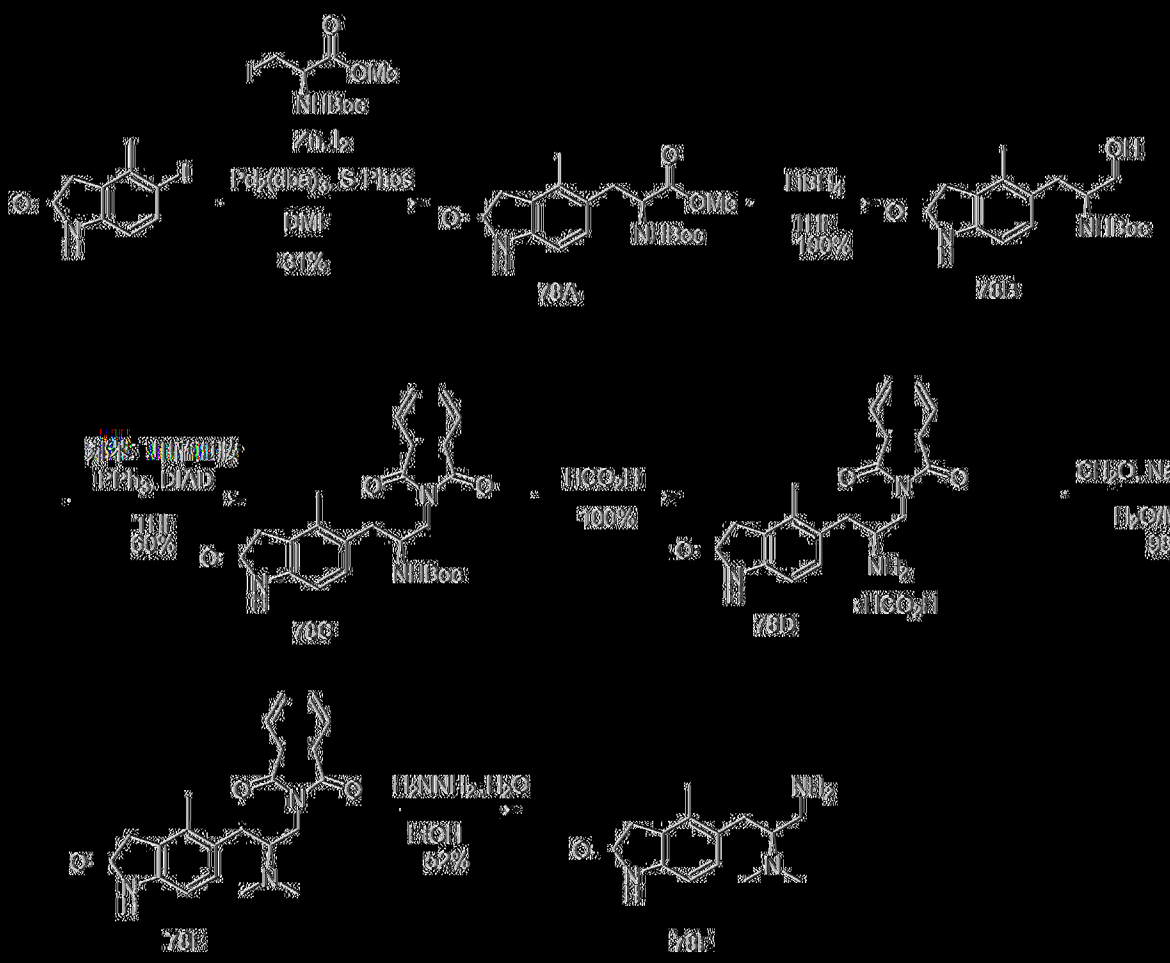
乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2.1 g，4.49 mmol)於MeCN/H_2O (10:1，22 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸(0.809 g，13.5 mmol)、甲醛(0.405 mL，13.5 mmol)。攪拌混合物30分鐘。添加氰基硼氫化鈉(0.423 g，6.74 mmol)。添加完成後，攪拌反應混合物30分鐘。添加飽和NH_4CL水溶液，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.9 g，85.3%)。MS (m/z): 496.2 (M+H)。

【0205】 製備6-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-2-酮(75G)。在2h內將2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(380 mg，0.767 mmol)及肼(246 mg，3.83 mmol)於EtOH (4 mL)中之混合物加熱至70℃。將反應混合物冷卻至室溫。添加矽膠，濃縮至乾燥，且乾裝載，並藉由急驟層析(0-25% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到標題化合物(1.15 g，50%)。MS (m/z): 366.3 (M+H)。

【0206】 以下中間物係以與實例A11: Int. 77中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 76		380.2 (M+H)	(S)-6-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-7-甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

【0207】 **實例A12：製備(S)-5-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-4-甲基吲哚啉-2-酮(78F，「中間物78」)：**



[0208] 製備(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)丙酸甲酯(78A)：步驟1：向鋅粉(1.4 g，21.4 mmol，3 eq)於DMF (20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加碘(310 mg，0.1 eq.，1.2 mmol)。攪拌15分鐘後，一次性添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(2.62 g，1.3 eq.，7.95 mmol)，然後再添加碘(310 mg，0.1 eq.，1.2 mmol)。在室溫攪拌所得混合物1h。步驟2：將步驟1之混合物添加至5-碘-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-酮(1.67 g，6.12 mmol)、S-Phos (251 mg，0.1 eq.，1.2 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (280 mg，0.05 eq.，0.306 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌混合物中。隨後在16h內將反應混合物加熱至70℃。使反應物冷卻至室溫且添加飽和NH_4Cl，用EtOAc萃取(3×)。萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)純化，得到(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-[4-甲基-1-(4-甲基

苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙酸甲酯(681 mg，31%)。MS (488.2) (M+H)。

【0209】 製備N-[(2S)-1-羥基-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(78B)：在氮氣下將(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙酸甲酯(681 mg，1.95 mmol)溶解於無水THF (20 mL)中且在冰浴中冷卻。逐滴添加硼氫化鋰(4M於THF中，0.7 mL，5.85 mmol)且使混合物在室溫攪拌過夜。反應完成後，使混合物在冰浴中冷卻且用NH_4Cl飽和水溶液淬滅。用EtOAc萃取(3×)水層。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且經由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(710 mg，110%)。MS (m/z): 321.2 (M+H)。

【0210】 製備N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(78C)：在0℃向N-[(2S)-1-羥基-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(714 mg，2.23 mmol)、三苯基膦(701 mg，2.67 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(393 mg，2.67 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌混合物逐滴添加DIAD (0.52 mL，2.67 mmol)。添加完成後，在室溫攪拌反應混合物16h。隨後將反應混合物濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(600 mg，60%)。MS (m/z): 450.2 (M+H)。

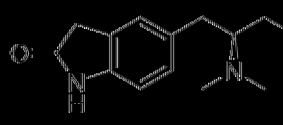
【0211】 製備2-[(2S)-2-胺基-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(78D)：在1h內將N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(600 mg，1.33 mmol)於甲酸(10

mL)中之溶液加熱至50℃。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾燥，得到標題化合物(600 mg，100%)且用於下一步驟中。(MS (m/z): 350.2 (M+H)。

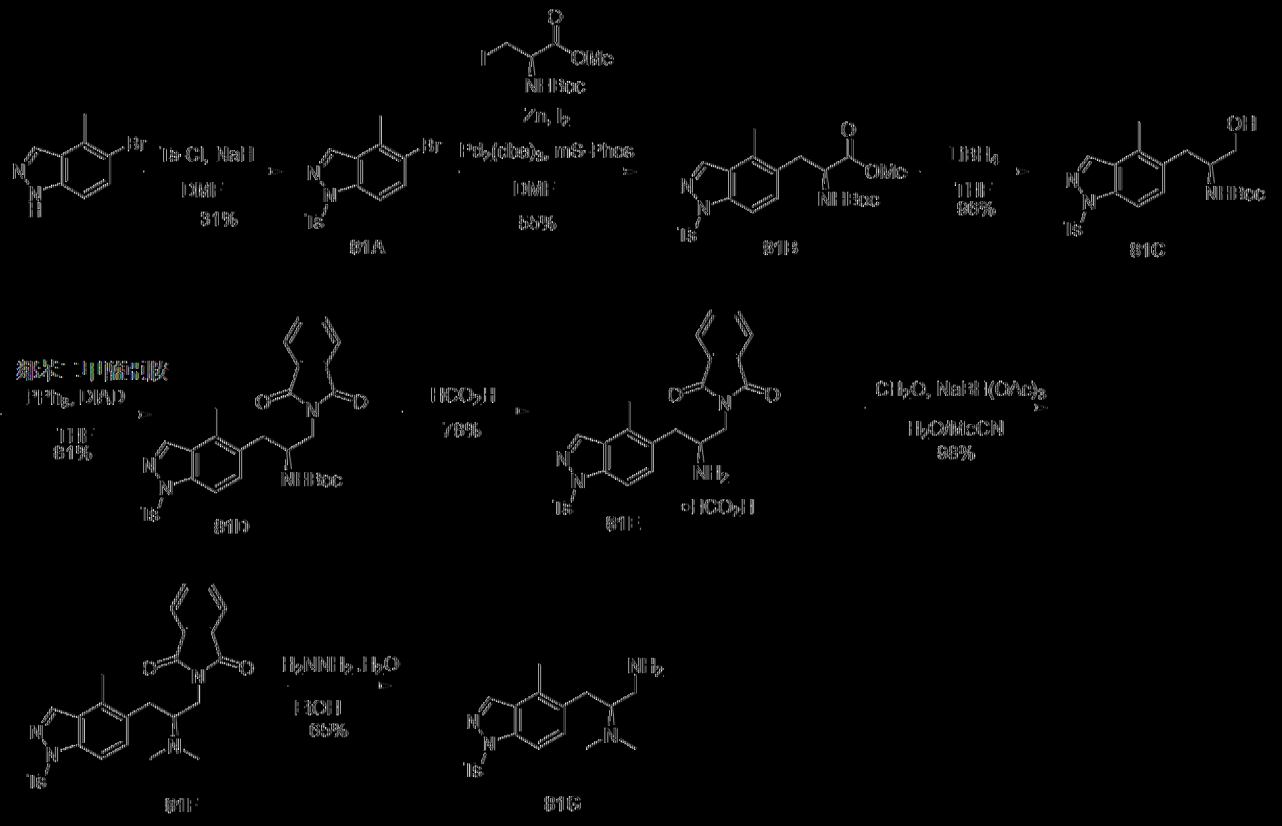
【0212】 製備2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(78E)：向2-[(2S)-2-胺基-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(600 mg，1.33 mmol)於MeCN/H_2O (5:1，24 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醛(300 μL，3 eq.，10.7 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著一次性添加氰基硼氫化鈉(162 mg，2 eq.，2.66 mmol)。再攪拌所得混合物30分鐘。緩慢添加$NaHCO_3$飽和水溶液以調節pH=7-8，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥，得到標題化合物(360 mg，65%)且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 378.2 (M+H)。

【0213】 製備(S)-5-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-4-甲基吲哚啉-2-酮(78F)：向2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(360 mg，0.954 mmol)於EtOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(238 mL，5 eq.，4.44 mmol)。隨後在2h內將反應混合物加熱至80℃。將反應混合物冷卻至室溫，濾出所沈澱之固體，用EtOH洗滌。將濾液濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到標題化合物(125 mg，52%)。MS (m/z): 248.1 (M+H)。

【0214】 以下中間物係以與實例A12: Int. 78中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 79		234.1 (M+H)	(S) 5 (3 胺基 2 (二甲基胺基)丙基)吡啶 2 酮

[0215] 實例A13：製備(2S)-1-胺基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吡咯-5-基]丙-2-基]二甲胺(81G，「中間物81」)：



[0216] 製備5-溴-4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吡咯(81A)：在0℃向5-溴-4-甲基-1H-吡咯(5.50 g，26.1 mmol)於DMF (40 mL)中之經攪拌溶液中分批添加氫化鈉(1.25 g，1.2 eq.，31.3 mmol)。添加完成之後，繼續攪拌混合物30分鐘，接著一次性添加4-甲基苯-1-磺醯氯(5.96 g，1.2 eq.，31.3 mmol)。移除冰浴，且在室溫攪拌反應混合物16h。用冰浴冷卻反應混合物且添加飽和NH_4Cl。收集所沈澱固體，用H_2O洗滌且藉由急驟層析(50% DCM/己烷)純化，得到5-溴-4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吡咯(3.00 g，31%)。

[0217] 製備(2S)-2-{[(三級-丁氧基)羰基]胺基}-3-[4-甲基-1-(4-甲

基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙酸甲酯(81B)：步驟1：向鋅粉(1.61 g，24.6 mmol，3 eq)於DMF (20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加碘(208 mg，0.1 eq.，821 μmol)。攪拌15分鐘後，一次性添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(3.24 g，1.2 eq.，9.86 mmol)，然後再添加碘(208 mg，0.1 eq.，821 μmol)。在室溫攪拌所得混合物1h。步驟2：將步驟1之混合物添加至5-溴-4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑(3.00 g，8.21 mmol)、S-Phos (337 mg，0.1 eq.，821 μmol)及$Pd_2(dba)_3$ (376 mg，0.05 eq.，411 μmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌混合物中。隨後在16h內將反應混合物加熱至70℃。使反應物冷卻至室溫且添加飽和NH_4Cl，用EtOAc萃取(3×)。萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷)純化，得到(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙酸甲酯(2.20 g，55%)。MS (m/z): 488.2 (M+H)。

【0218】 製備N-[(2S)-1-羥基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(81C)。在0℃向(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙酸甲酯(2.20 g，4.51 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加硼氫化鋰(1.69 mL，1.5 eq.，6.77 mmol)。添加完成之後，在16h內攪拌反應混合物，在冰浴中冷卻，用飽和NH_4Cl緩慢淬滅，攪拌10分鐘，用H_2O稀釋，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮至乾燥，得到N-[(2S)-1-羥基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.00 g，96%)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0219】 製備N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-

3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(81D)。在0℃向N-[(2S)-1-羥基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2 g，4.35 mmol)、三苯基膦(1.37 g，5.22 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(0.768 g，5.22 mmol)於THF (40 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIAD (1.06 g，5.22 mmol)。添加完成後，在室溫攪拌反應混合物16h。隨後將反應混合物濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(2.1 g，81%)。

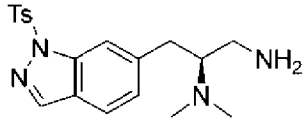
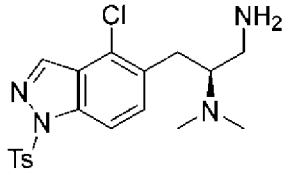
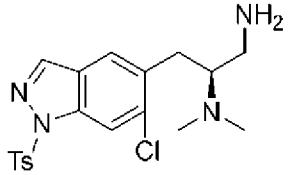
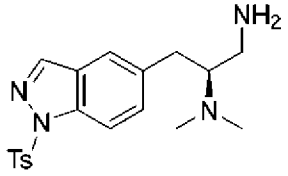
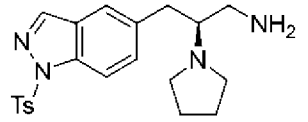
【0220】 製備2-[(2S)-2-胺基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(81E)。在1h內將N-[(2S)-1-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.10 g，3.57 mmol)於甲酸(20 mL)中之溶液加熱至50℃。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾燥，得到標題化合物(1.74 g，99.8%)且用於下一步驟中。MS (m/z): 489.2 (M+H)。

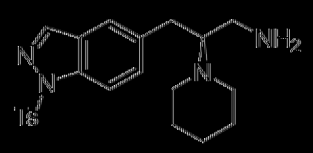
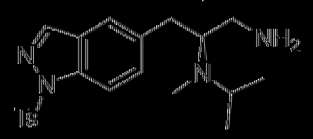
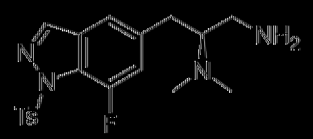
【0221】 製備2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(81F)。向2-[(2S)-2-胺基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.74 g，3.56 mmol)於MeCN/H_2O (5:1，24 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醛(827 μL，3 eq.，10.7 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著一次性添加氰基硼氫化鈉(448 mg，2 eq.，7.13 mmol)。再攪拌所得混合物30分鐘。緩慢添加$NaHCO_3$飽和水溶液以調節pH=7-8，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥，得到標題化合物(1.84 mg，99.8%)且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 517.2

(M+H)。

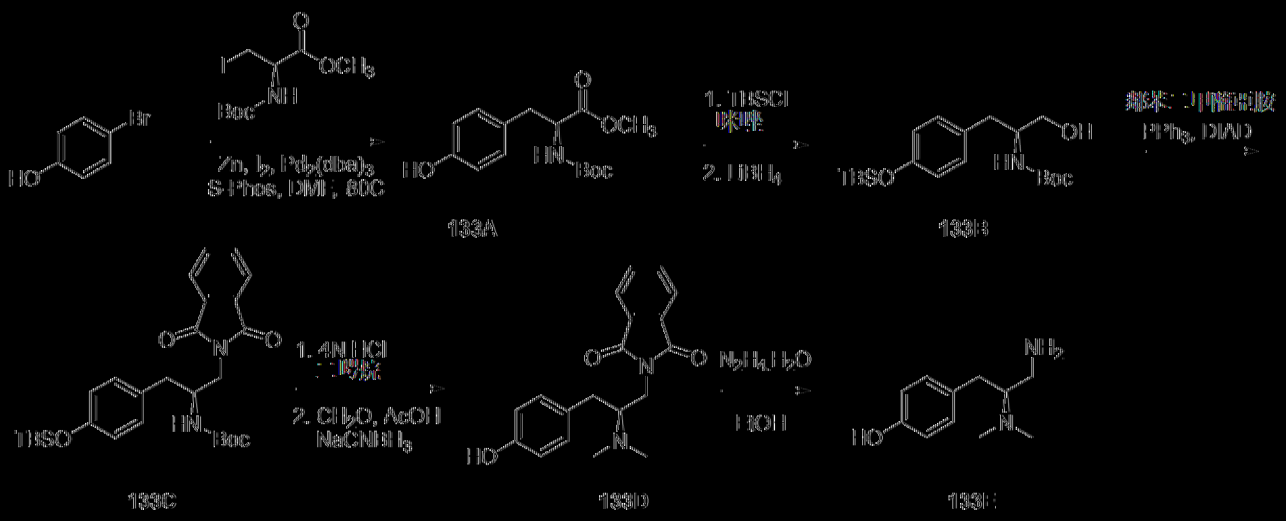
【0222】 製備[(2S)-1-胺基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]二甲胺(81G)。向2-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.84 g，3.56 mmol)於EtOH (20 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(1.14 g，5 eq.，17.8 mmol)。隨後在2h內將反應混合物加熱至80℃。將反應混合物冷卻至室溫，濾出所沈澱之固體，用EtOH洗滌。將濾液濃縮至乾燥，且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到[(2S)-1-胺基-3-[4-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-5-基]丙-2-基]二甲胺(900 mg，65%)。MS (m/z): 387.1 (M+H)。

【0223】 以下中間物係以與實例A13: Int. 81及通用流程IV中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 80		373.2 (M+H)	[(2S)-1-胺基-3-[1-(4-甲基苯磺醯基)-1H-吲唑-6-基]丙-2-基]二甲胺
Int. 82		407.1 (M+H)	(S)-3-(4-氯-1甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺
Int. 83		407.1 (M+H)	(S)-3-(6-氯-1甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺
Int. 84		373.2 (M+H)	(S)-N2,N2-二甲基-3-(1甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)丙烷-1,2-二胺
Int. 85		399.4 (M+H)	(S)-2-(吡咯啶-1-基)-3-(1甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)丙-1-胺

Int. 86		413.1 (M+H)	(S) 2-(哌啶-1-基)-3-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-5-基)丙-1-胺
Int. 87		531.2 (M+H)	(S) N2-異丙基-N2-甲基-3-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-5-基)丙烷-1,2-二胺
Int. 88		391.2 (M+H)	(S)-3-(7-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-5-基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺
Int. 92		390.1 (M+H)	(S)-3-(4-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-5-基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺

[0224] 實例A14：製備(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)苯酚(133E，「中間物133」)：



[0225] 製備(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-(2,5-二氟-4-羥基苯基)丙酸甲酯(133A)：向烘乾的RBF中添加鋅(26 g，35 mmol)、無水DMF(140 mL)及碘(1.8 g，140 mmol)。攪拌反應混合物10 min，然後添加(2R)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-碘丙酸甲酯(46 g，140 mmol)及碘(1.8 g，140 mmol)之溶液，其導致放熱。將反應混合物冷卻至室溫持續20 min，且隨後向反應混合物中添加4-溴-2,5-二氟苯酚(20 g，116 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (5.3 g，5.8 mmol)及SPhos (4.8 g，12 mmol)。在75°C攪拌反應混合物16 h。使粗反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅，用EtOAc稀釋且經

由矽藻土過濾。隨後將有機層用鹽水洗滌(5×)，經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。將所得殘餘物吸附至二氧化矽上，接著藉由管柱層析(二氧化矽，0-50% EtOAc/hex)純化，得到呈白色固體之標題化合物(27 g，78%)。MS (m/z) = 296.1 [M+H]。

【0226】 製備(S)-(1-(4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,5-二氟苯基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(133B)：將(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(2,6-二氟-4-羥基苯基)丙酸甲酯(29 g，98 mmol)與三級丁基(氯)二甲基矽烷(16 g，107 mmol)及1H-咪唑(20 g，293 mmol)一起溶解於二氯甲烷(600 ml)中。在室溫攪拌溶液24小時。用二氯甲烷稀釋溶液，且隨後用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。經由硫酸鎂過濾有機層，且濃縮濾液，得到所需產物(35 g)。將此產物溶解於THF (300 mL)中，冷卻至0℃，且以逐滴方式添加硼氫化鋰(4M於THF中，43 mL，170 mmol)之溶液。在0℃攪拌反應混合物30 min，隨後攪拌升溫至室溫持續6 h。隨後將反應混合物冷卻至0℃，且藉由逐滴添加氯化銨溶液來淬滅。用鹽水稀釋粗反應混合物，且用EtOAc萃取(3×)產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著濃縮。藉由管柱層析(80 g二氧化矽，10% DCM/MeOH)純化所得殘餘物，得到呈油狀物之標題化合物(33 g，60%)。MS (m/z) = 382.1 [M+Na]。

【0227】 製備(S)-(1-(4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(133C)：將N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氟苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(32 g，84 mmol)、三苯基膦(24 g，92 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(13.6 g，92 mmol)溶解於無水THF (500 mL)中。將反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添

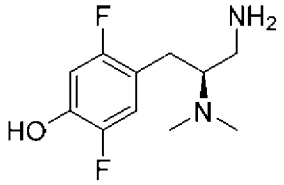
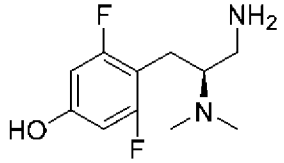
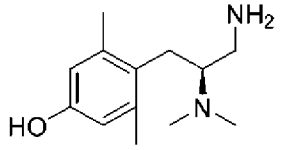
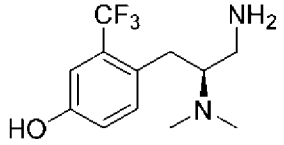
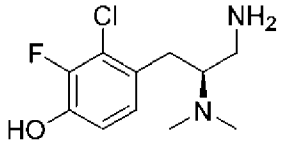
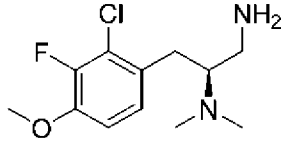
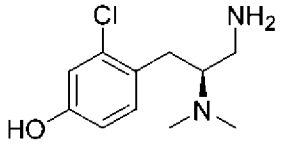
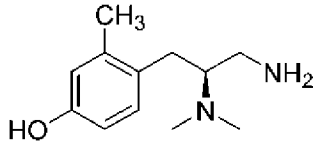
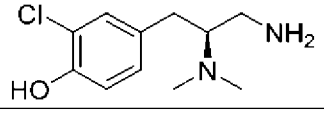
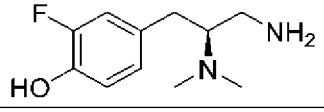
加DIAD (18.2 mL，92 mmol)。在0℃攪拌反應混合物1 h，隨後在室溫攪拌16 h。導致形成白色沈澱物。過濾沈澱物，用THF洗滌且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(28 g，65%)。MS (m/z) = 511.1 [M+H]。

【0228】 製備(S)-2-(3-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(133D)：將(S)-(1-(4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.8 g，3.2 mmol)溶解於甲醇(200 ml)中，且接著添加含4M HCl之1,4-二噁烷(120 mL，500 mmol)。在50℃攪拌反應混合物1 h；依據LCMS，完全轉化。濃縮反應混合物，且用乙酸乙酯濕磨所得殘餘物，得到呈白色固體之產物(17 g，94%)，其直接用於下一步驟。MS (m/z) = 297.1 [M+H]。將固體溶解於MeCN/H_2O (240 ml/60 ml)中，隨後添加37 wt%甲醛水溶液(15 mL，207 mmol)。攪拌反應混合物30 min，隨後向反應混合物中一次性添加$NaCNBH_3$ (9.8 g，156 mmol)。依據LCMS，在1h後完全轉化。將反應混合物冷卻至0℃且用飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)淬滅。用EtOAc (7×)萃取產物，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈油狀物之所需產物(8.4 g，50%)。MS (m/z) = 325.1 [M+H]。

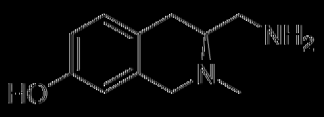
【0229】 製備(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2,5-二氟苯酚(133E)：將(S)-2-(3-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(8.4 g，26 mmol)與50 wt%水合肼水溶液(12 mL，130 mmol)一起溶解於無水EtOH (250 mL)中。在75℃攪拌反應混合物3 h。接著濃縮粗反應混合物，將其吸附於二氧化矽上，隨後藉由管柱層析(40 g二氧化矽，0-20% MeOH/DCM + 1% NH_4OH)純化，得到呈白色固體之標題化合

物(3.0 g，60%)。MS (m/z): 195.2 [M+H]。

【0230】 以下中間物係以與實例A14: Int. 133及通用流程III中所描述之方法類似之方法合成：

中間物(Int.)編號	結構	LC/MS (m/z)	名稱
Int. 134		231.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2,5-二氟苯酚
Int. 135		231.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二氟苯酚
Int. 136		223.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二甲基苯酚
Int. 137		263.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(三氟甲基)苯酚
Int. 138		247.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氯-2-氟苯酚
Int. 139		261.2 [M+H]	(S)-3-(2-氯-3-氟-4-甲氧基苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺
Int. 140		230.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-氯苯酚
Int. 141		223.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3-甲基苯酚
Int. 142		229.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氯苯酚
Int. 143		213.2 [M+H]	(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯酚

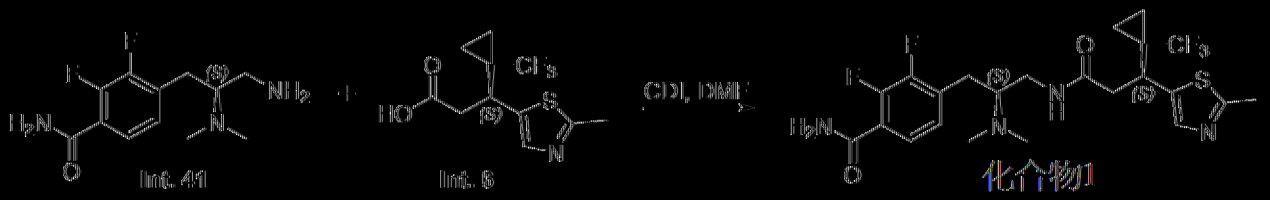
[0231] 實例A15：製備(S)-3-(胺基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-醇(「中間物144」)：



[0232] 中間物144係如WO2019195634A1中所描述合成。

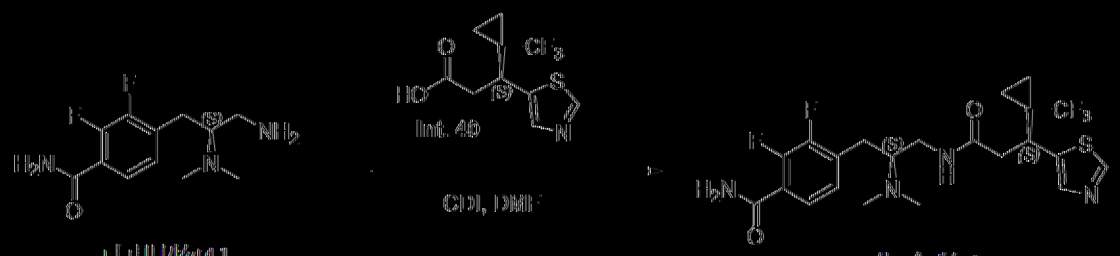
合成實例B：化合物

[0233] 實例B1：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(2-甲基嘧唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯胺(「化合物1」)：



[0234] 向酸(Int. 6) (35 mg，0.125 mmol)於DMF (0.25 mL)中之溶液中添加CDI (22 mg，0.14 mmol)。在室溫攪拌混合物1 h。向混合物中添加DIEA (0.043 mL，0.25 mmol)及胺(Int. 41，35 mg，0.138 mmol)，在室溫攪拌1h。用乙酸乙酯(20 mL)及飽和$NaHCO_3$、水及鹽水稀釋反應混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在旋蒸儀上濃縮。粗物質在矽膠管柱、0-25% MeOH/DCM (具有1% NH_4OH)上純化。將純溶離份濃縮且接著用MTBE濕磨，得到標題化合物(44 mg，67%)。MS (m/z): 519.2 (M+H)。

[0235] 實例B2：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯胺(「化合物2」)：



中間物41　　化合物2

[0236] 化合物2 (78 mg，70%)係如實例B1中所描述由Int. 41及Int. 40合成。MS (m/z): 505.1 (M+H)。

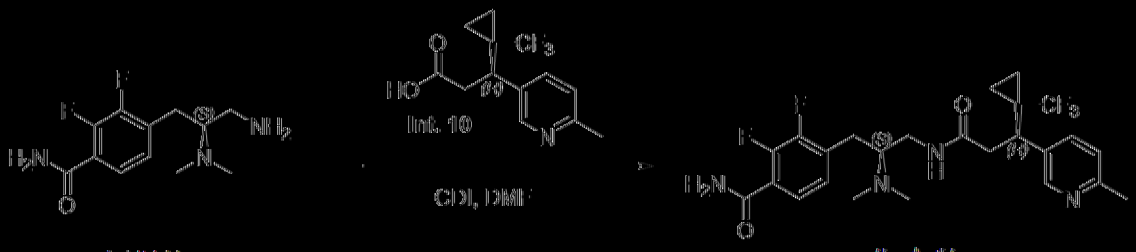
[0237] 實例B3：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯胺(「化合物3」)：



中間物41　　化合物3

[0238] 化合物3 (19 mg，51%)係如實例B1中所描述由Int. 41及Int. 9合成。MS (m/z): 514.2 (M+H)。

[0239] 實例B4 4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,3-二氟苯甲醯胺(「化合物4」)：



中間物41　　化合物4

[0240] 化合物4 (38 mg，68%)係如實例B1中所描述由Int. 41及Int. 10合成。MS (m/z): 513.2 (M+H)。

[0241] 實例B5：製備4-[(2S)-3-[(3R)-3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]-2,5-二氟苯甲醯胺(「化合物5」)：



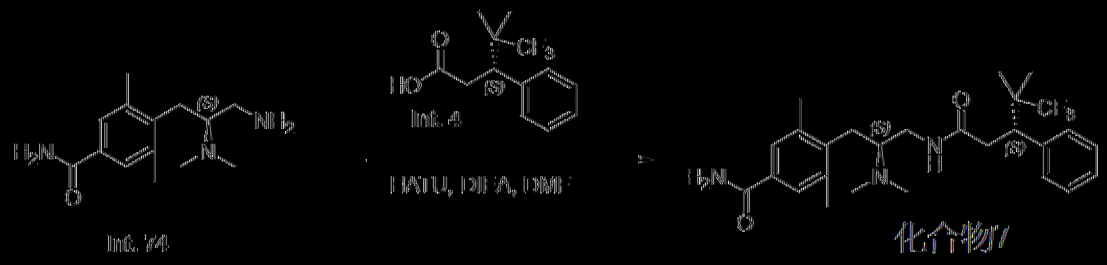
[0242] 在0℃向(R)-DTBM-SEGPHOS (3.13 mg，0.01 eq.，2.65 μmol)及二乙酸銅(2+) (2.41 mg，0.05 eq.，13.3 μmol)於甲苯(1 mL)中之經攪拌混合物中添加二甲氧基(甲基)矽烷(81.0 μL，2.5 eq.，663 μmol)，然後添加2-甲基丙-2-醇(85.4 μL，2 eq.，900 μmol)。逐滴添加4-[(2S)-3-[(2%)-3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-烯醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]-2,5-二氟苯甲醯胺(141 mg，265 μmol)於甲苯(4 mL)中之溶液。在室溫逐步攪拌反應混合物過夜。LC/MS顯示約13%轉化。在冰浴中冷卻混合物且向其添加10 mol%的S-DTBM-SEGPHOS、10 mol% $Cu(OAc)_2$、5 eq DMMS及4 eq 1-BuOH。(此時出現大量氣泡)。移除冰浴且在室溫攪拌3h。LC/MS顯示預期產物之轉化>95%。將NH4F固體添加至混合物中且劇烈攪拌15分鐘，隨後添加H_2O且再攪拌10分鐘，且用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM)純化，得到4-[(2S)-3-[(3R)-3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]-2,5-二氟苯甲醯胺(38.5 mg，27%)。MS (m/z): 534.1 (M+H)。

[0243] 實例B6：製備4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-甲醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物6」)：



[0244] 向(S)-4-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(Int. 74，120 mg，0.48 mmol)、2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-羧酸(Int. 7，95 mg，0.58 mmol)及DIEA (0.17 mL，2.5 eq，1.2 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溫合物中添加HATU (220 mg，1.2 eq.，0.58 mmol)。添加完成後，在1h內在室溫攪拌反應溫合物。添加H_2O，且收集所沈澱固體，用H_2O洗滌，乾燥且藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-甲醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(108 mg，65%)。MS (m/z): 396.2 (M+H)。

[0245] 實例B7：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物7」)：



[0246] 向4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基]-3,5-二甲基苯甲醯胺(Int. 74，56.2 mg，1 eq.，225 μmol)、(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(Int. 4，58.2 mg，225 μmol)及DIEA (252 mg，2.5 eq.，563 μmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溫合物中添加HATU (103 mg，1.2 eq.，270 μmol)。添加完成後，在1h內在室溫攪拌反應溫合物。添加H_2O，且收集所沈澱固體，用H_2O洗滌，乾燥且藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三

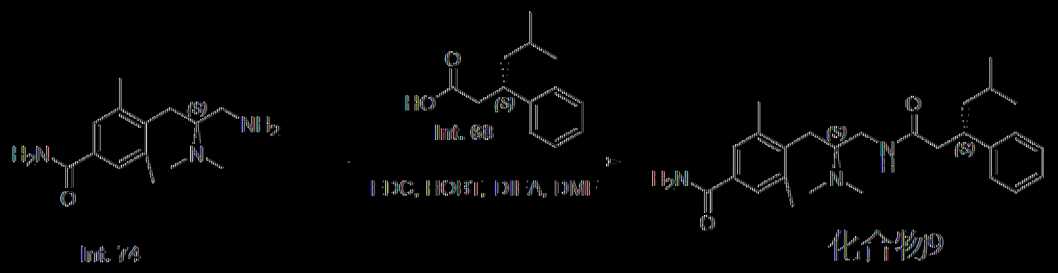
氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-3,5-二甲基苯甲醯胺(37.3 mg，76.2 μmol)。MS (m/z): 490.3 (M+H)。

[0247] 實例B8：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物8」)：



[0248] 化合物8 (67.5 mg，64%)係如實例B7中所描述由Int. 74及Int. 3合成。MS (m/z): 490.3 (M+H)。

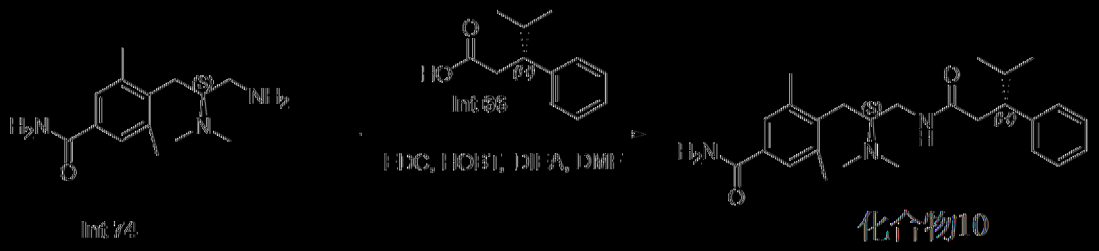
[0249] 實例B9：製備4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[(3S)-5-甲基-3-苯基己醯胺基]丙基]-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物9」)：



[0250] 將4-[(2S)-3-胺基-2-(二甲胺基)丙基]苯甲醯胺(Int. 74，28.2 mg，113 mmol)於DMF (1 ml)中之溶液添加至(S)-5-甲基-3-苯基己酸(Int. 68，25.6 mg，124 mmol)、EDC (24 mg，124 mmol))、1-羥基苯并三唑(15.3 mg，113 mmol)及N,N'-二異丙基乙基胺(16.1 mg，124 mmol)中。在室溫攪拌溶液3小時。其隨後用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。有機層經由硫酸鎂過濾且接著濃縮。殘餘物藉由急驟層析(0-25% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到標題化合物(25 mg，52%)。MS (m/z): 438.3 (M+H)。

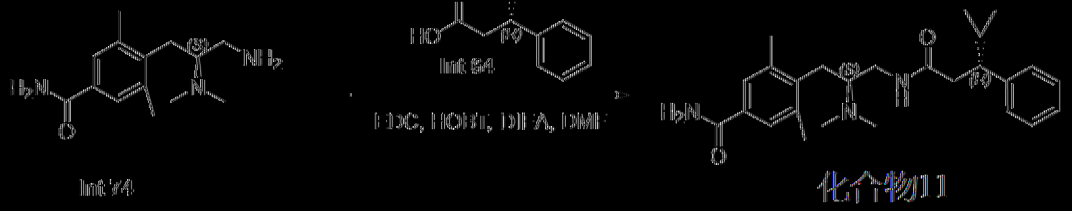
[0251] 實例B10：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-4-甲基-3-苯

其)戊醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物10」)：



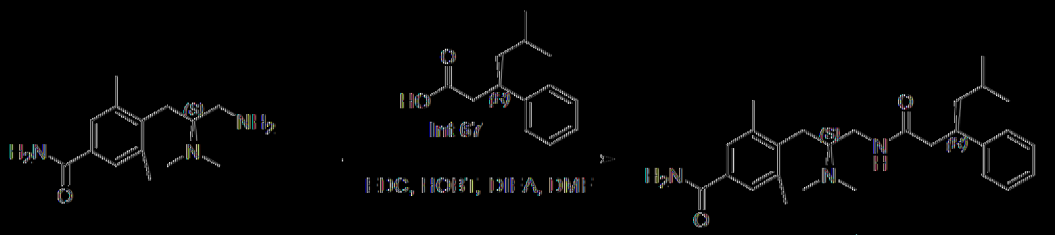
[0252] 化合物10 (24.6 mg，51%)係如實例B9中所描述自Int.74及Int. 66合成。MS (m/z): 424.3 (M+H)。

[0253] 實例B11：製備4-((S)-3-((R)-3-環丙基-3-苯基丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物11」)：



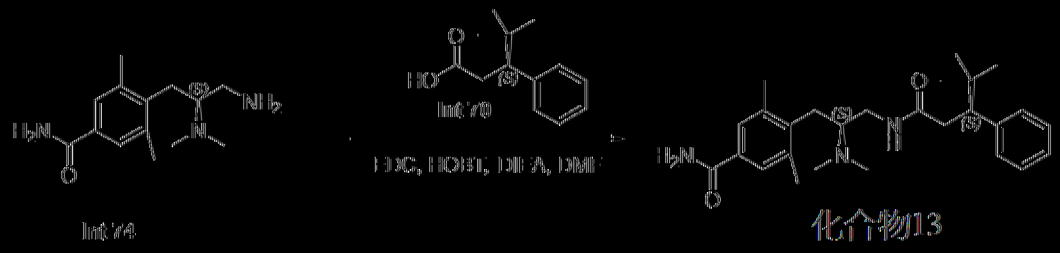
[0254] 化合物11 (10 mg，21%)係如實例B9中所描述自Int.74及Int. 64合成。MS (m/z): 422.3 (M+H)。

[0255] 實例B12：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-5-甲基-3-苯基己醯胺基]丙基]-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物12」)：



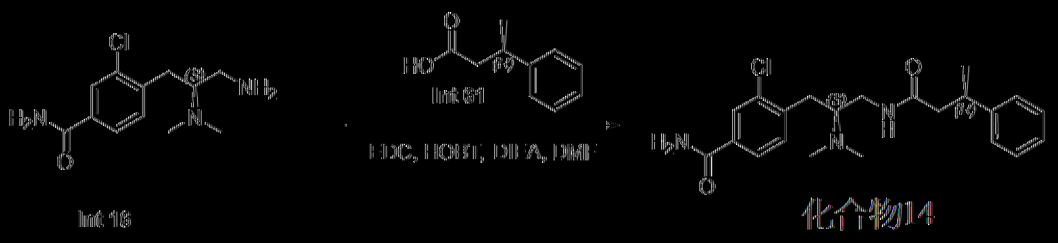
[0256] 化合物12 (5.1 mg，7%)係如實例B9中所描述自Int.74及Int. 67合成。MS (m/z): 438.5 (M+H)。

[0257] 實例B13：製備4-[(2S)-3-[(3S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物13」)：



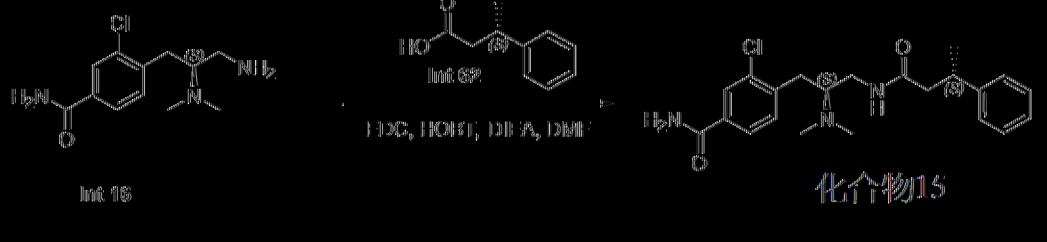
[0258] 化合物13 (25 mg，35%)係如[實例B9]中所描述自Int. 74及Int. 70合成。MS (m/z): 438.3 (M+H)。

[0259] 實例B14：製備3-氯-4-((S)-2-(((S)-3-((R)-3-苯基丁醯胺基)丙基)(甲基)胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)苯甲醯胺(「化合物14」)：



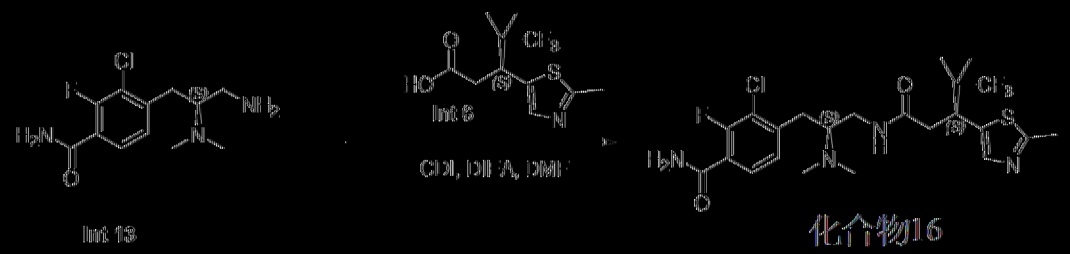
[0260] 化合物14 (17.1 mg，17%)係如[實例B9]中所描述自Int. 16及Int. 61合成。MS (m/z): 402.2 (M+H)。

[0261] 實例B15：製備3-氯-4-((S)-2-(((S)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)(甲基)胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)苯甲醯胺(「化合物15」)：



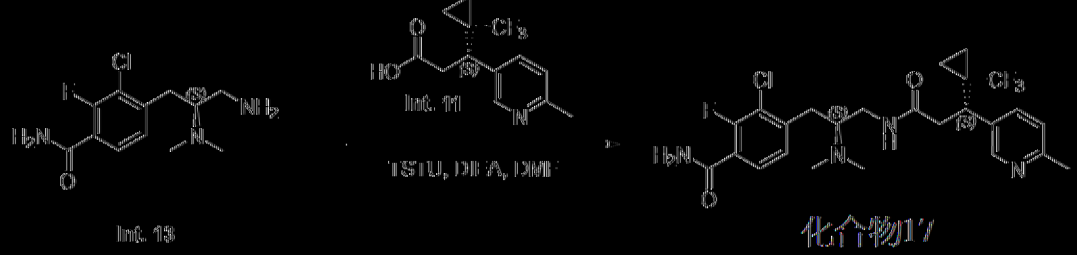
[0262] 化合物15 (32 mg，37%)係如[實例B9]中所描述自Int. 16及Int. 62合成。MS (m/z): 402.2 (M+H)。

[0263] 實例B16：製備3-氯-4-[(2S)-2-(((3S)-3-[(3S)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基)(甲基)胺基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物16」)：



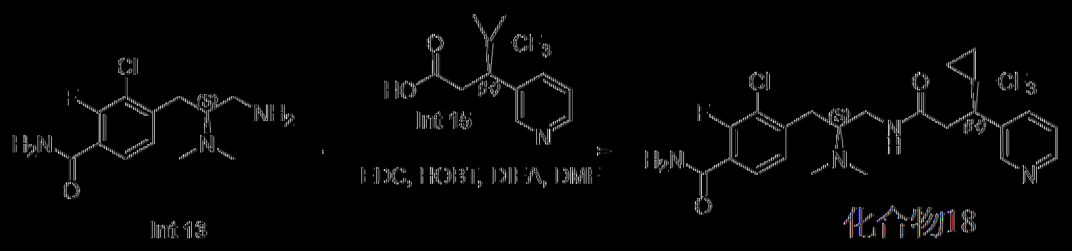
[0264] 化合物16 (46 mg，74%)係如實例B1中所描述自Int. 13及Int. 6合成。MS (m/z): 535.2 (M+H)。

[0265] 實例B17：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3S)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物17」)：



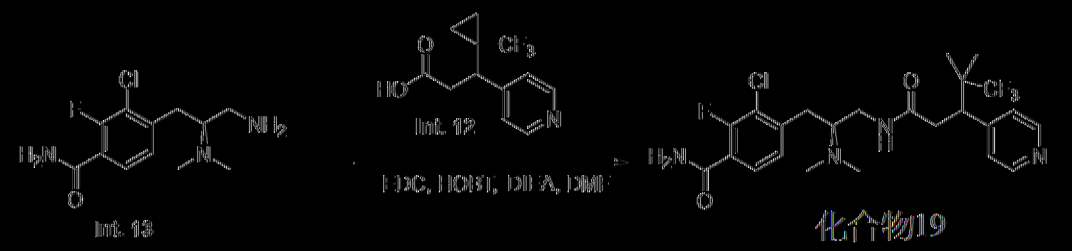
[0266] 向Int. 11 (22.8 mg，0.0834 mmol)及DIEA (29.1 μL，0.167 mmol)於DMF (0.25 mL)中之溶液中添加TSTU (25.1 mg，0.0834 mmol)。在室溫攪拌混合物1小時。一次性添加Int. 13 (25.1 mg，0.0918 mmol)，在室溫繼續攪拌一小時。用乙酸乙酯(15 mL)及飽和$NaHCO_3$、水及鹽水稀釋反應混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質經矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM，具有1% NH_4OH)純化，得到標題化合物(22 mg，50%)。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0267] 實例B18：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物18」)：



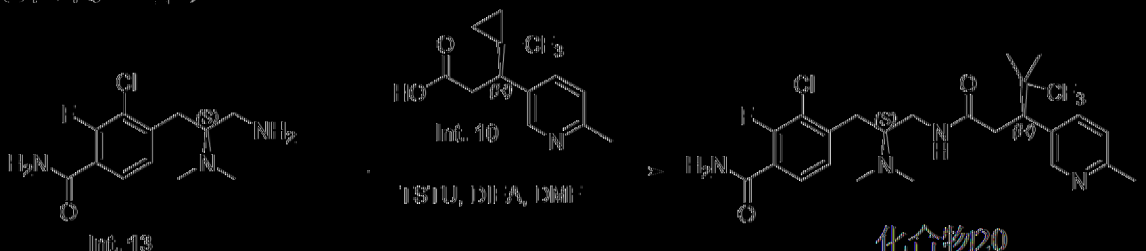
[0268] 化合物18 (20.1 mg，53%)係如實例B9中所描述自Int. 13及Int. 15合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

[0269] 實例B19：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[3-(吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物19」)：



[0270] 化合物19 (30 mg，56%)係如實例B9中所描述自Int. 13及Int. 12合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

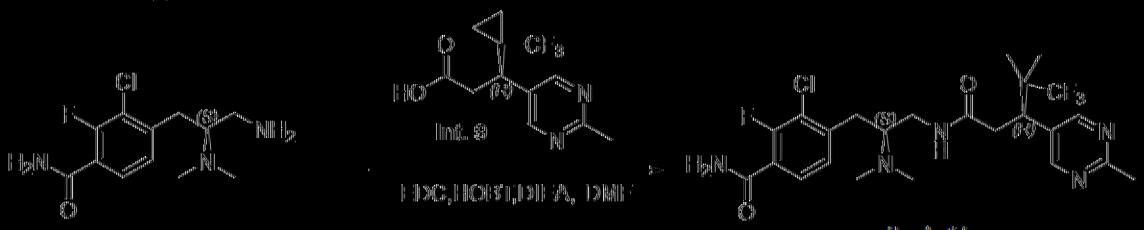
[0271] 實例B20：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物20」)：



[0272] 化合物20 (42 mg，77%)係如實例B17中所描述自Int. 13及Int. 10合成。MS (m/z): 529.1 (M+H)。

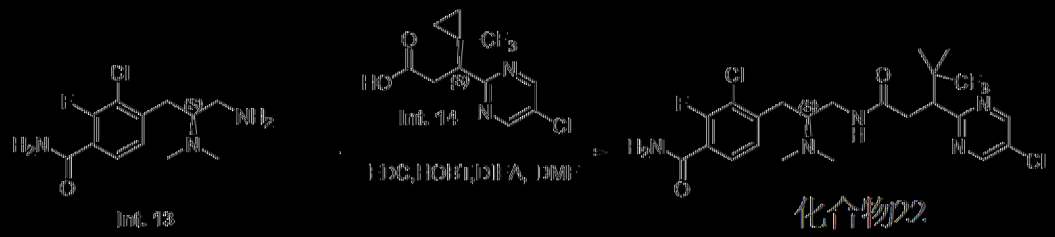
[0273] 實例B21：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[(3R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺

(「化合物21」)：



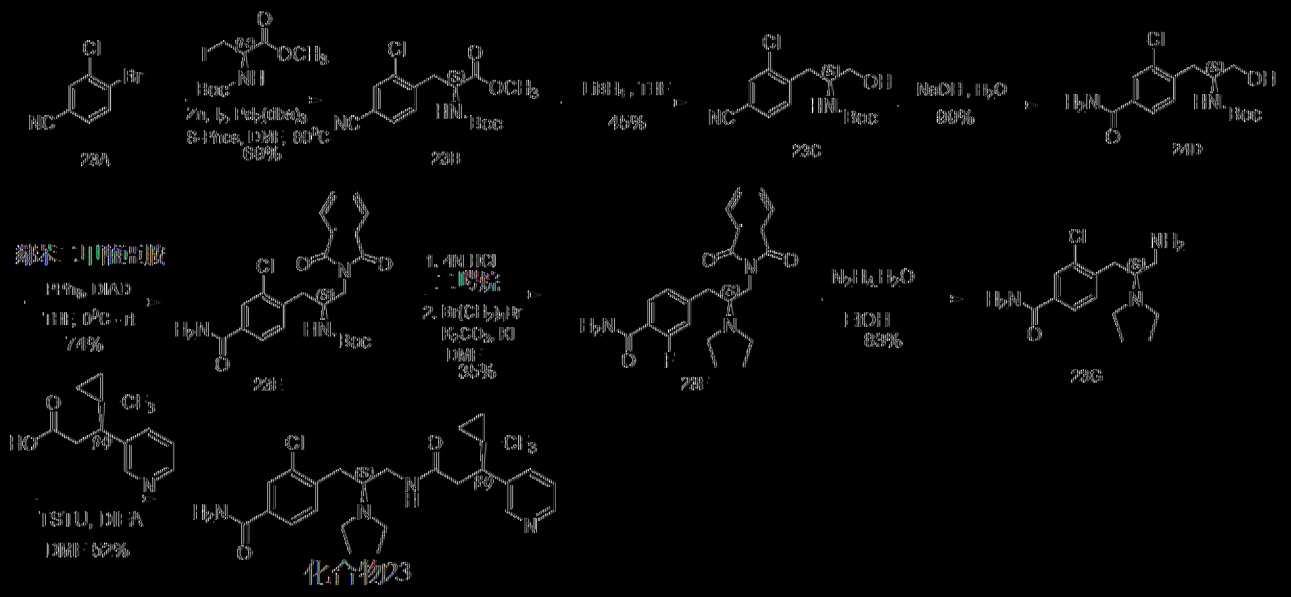
[0274] 化合物21 (15.8 mg，37%)係如實例B9中所描述自Int. 13及Int. 9合成。MS (m/z): 530.2 (M+H)。

[0275] 實例B22：製備3-氯-4-[(2S)-3-[3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(二甲氨甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲氨甲基)丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物22」)：



[0276] 化合物22 (25.1 mg，55%)係如實例B9中所描述自Int. 13及Int. 14合成。MS (m/z): 550.1 (M+H)。

[0277] 實例B23：製備3-氯-4-((S)-3-((R)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(二甲氨甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯甲醯胺(「化合物23」)：



[0278] 步驟1：(2S)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(2-氯-4-氰基苯基)丙酸甲酯(23B)係以與中間物1B中所描述相同之方法製備。

[0279] 步驟2：N-[(2S)-1-(2-氯-4-氰基苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(23C)係以與中間物1C中所描述相同之方法製備。

[0280] 步驟3：N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氯苯基)-3-羥基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(23D)係以與中間物1D中所描述相同之方法製備。

[0281] 步驟4：N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基-3-氯苯基)-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(23E)係以與中間物1E中所描述相同之方法製備。

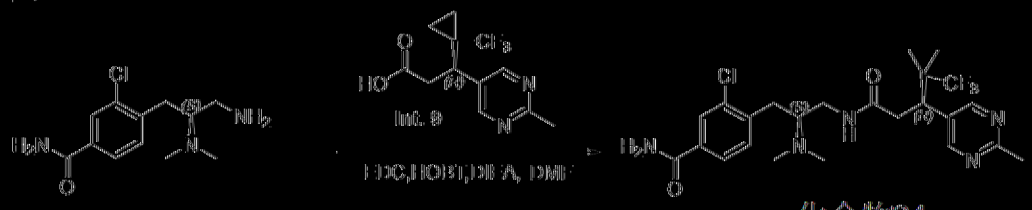
[0282] 步驟5：3-氯-4-[(2S)-3-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-(吡咯啶-1-基)丙基]苯甲醯胺(23F)係以與中間物1F中所描述相同之方法製備。MS (m/z): 412.0 (M+H)。

[0283] 步驟6：4-[(2S)-3-胺基-2-(吡咯啶-1-基)丙基]-3-氯苯甲醯胺(23G)係以與中間物1G中所描述相同之方法製備。MS (m/z): 282.0 (M+H)。

[0284] 步驟7：3-氯-4-((S)-3-((R)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)

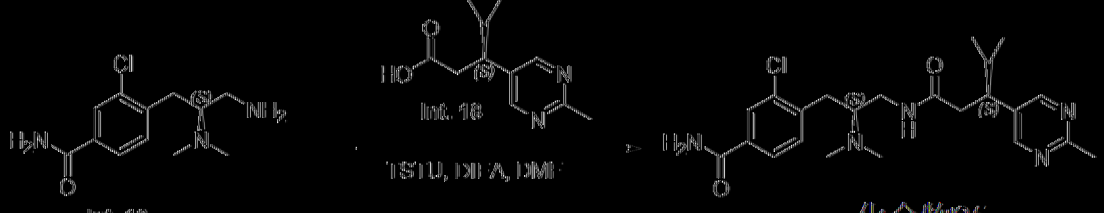
環內基)內醯胺基)-2-(吡咯啶-1-基)內基)苯甲醯胺(「化合物23」)。向1打圓小瓶中添加(3R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環內基]內酸(30.0 mg，0.11 mmol)、DIPEA (0.04 mL，0.2 mmol)及DMF (0.4 mL)。向反應混合物中添加TSTU (32.9 mg，0.11 mmol)。攪拌反應混合物40分鐘之後，將反應混合物添加至含4-[(2S)-3-胺基-2-(吡咯啶-1-基)內基]-2-氟苯甲醯胺(31.9 mg，0.12 mmol)之DMF (0.4 mL)。在室溫攪拌反應混合物1h，用EtOAc (10 mL)稀釋，接著用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌(3×)，經$MgSO_4$乾燥，接著濃縮。所得殘餘物藉由管柱析(4 g二氧化矽，0-25% MeOH/DCM加1% NH_4OH)純化，在20% MeOH/DCM下溶離，得到標題化合物(30.1 mg，53%)。MS (m/z): 524.3 (M+H)。

[0285] 實例B24：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環內基]內醯胺基]內基]苯甲醯胺(「化合物24」)：



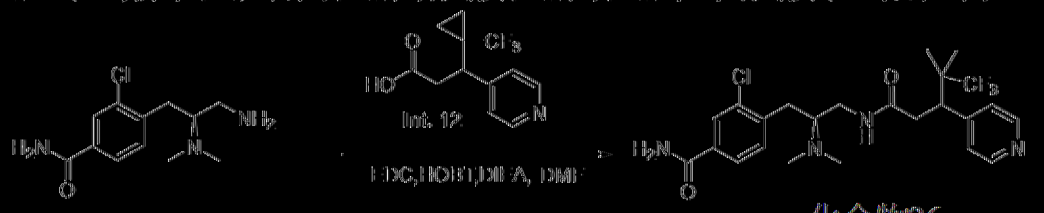
[0286] 化合物24 (74.8 mg，21%)係如實例B9中所描述由Int. 16及Int. 9合成。MS (m/z): 512.3 (M+H)。

[0287] 實例B25：製備3-氯-4-[(2S)-3-[(3S)-3-環內基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)內醯胺基]-2-(二甲基胺基)內基]苯甲醯胺(「化合物25」)：



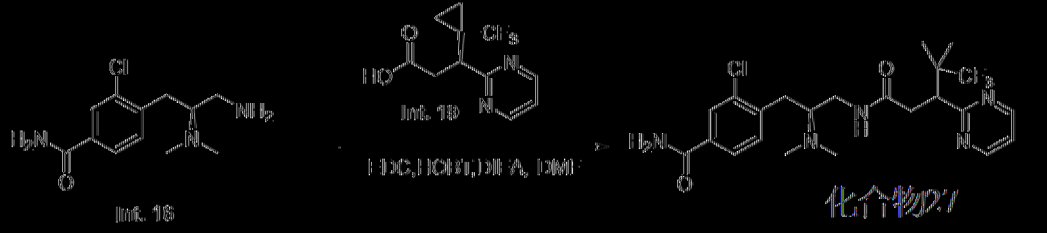
[0288] 化合物25 (35 mg，70%)係如實例B17中所描述自Int. 16及Int. 18合成。MS (m/z): 444.2 (M+H)。

[0289] 實例B26：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物26」)：



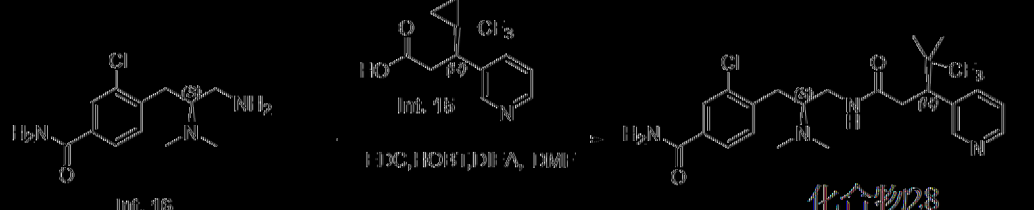
[0290] 化合物26 (34 mg，64%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 12合成。MS (m/z): 497.2 (M+H)。

[0291] 實例B27：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物27」)：



[0292] 化合物27 (26 mg，54%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 19合成。MS (m/z): 498.1 (M+H)。

[0293] 實例B28：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物28」)：



[0294] 化合物28 (226 mg，60%)係如實例B9中所描述自Int. 16及

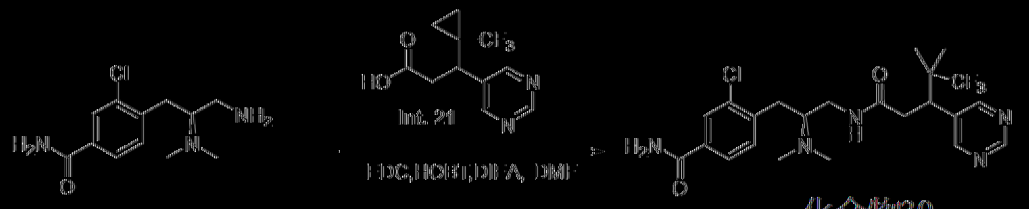
Int. 15合成。MS (m/z): 497.2 (M+H)。

[0295] 實例B29：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-{3-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基}丙基]苯甲醯胺(「化合物29」)：



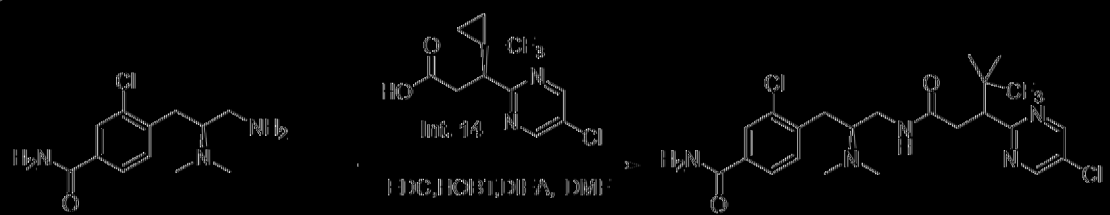
[0296] 化合物29 (17.5 mg，64%)係如[實例B9中所描述]由Int. 16及Int. 20合成。MS (m/z): 541.2 (M+H)。

[0297] 實例B30：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物30」)：



[0298] 化合物30 (39.8 mg，84%)係如[實例B9中所描述]由Int. 16及Int. 21合成。MS (m/z): 498.2 (M+H)。

[0299] 實例B31：製備3-氯-4-[(2S)-3-[3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]苯甲醯胺(「化合物31」)：



[0300] 化合物31 (43.3 mg，64%)係如[實例B9中所描述]由Int. 16

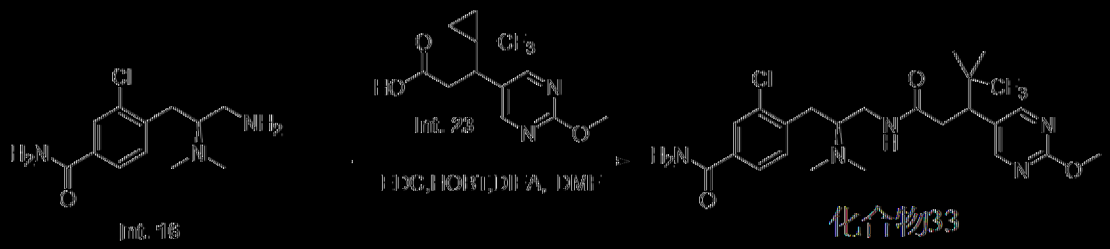
及Int. 14合成。MS (m/z): 532.2 (M+H)。

[0301] 實例B32：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲基}丙基]苯甲醯胺(「化合物32」)：



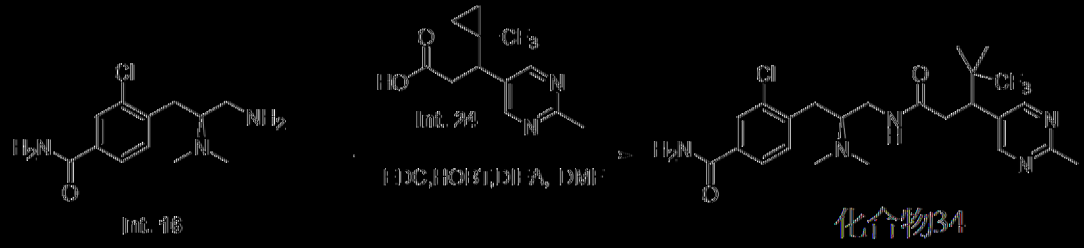
[0302] 化合物32 (36.3，70%)係如實例B17中所描述自Int. 16及Int. 22合成。MS (m/z): 565.2 (M+H)。

[0303] 實例B33：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]脲基]丙基]苯甲醯胺(「化合物33」)：



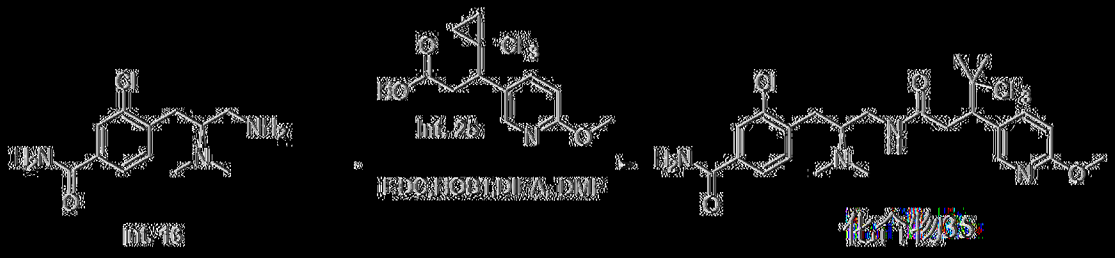
[0304] 化合物33 (28.9 mg，39%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 23合成。MS (m/z): 528.2 (M+H)。

[0305] 實例B34：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]脲基]丙基]苯甲醯胺(「化合物34」)：



[0306] 化合物34 (15.7 mg，26%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 24合成。MS (m/z): 512.2 (M+H)。

[0307] 實例B35：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物35」)：



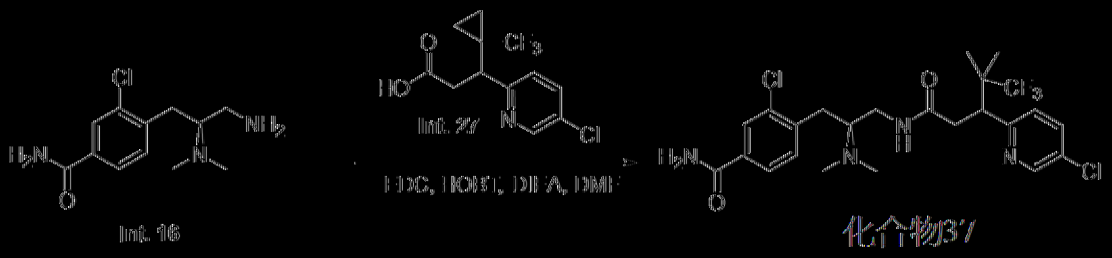
[0308] 化合物35 (45 mg，72%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 25合成。MS (m/z): 527.2 (M+H)。

[0309] 實例B36：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物36」)：



[0310] 化合物36 (39.9 mg，79%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 26合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

[0311] 實例B37：製備3-氯-4-[(2S)-3-[3-(5-氯吡啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]苯甲醯胺(「化合物37」)：



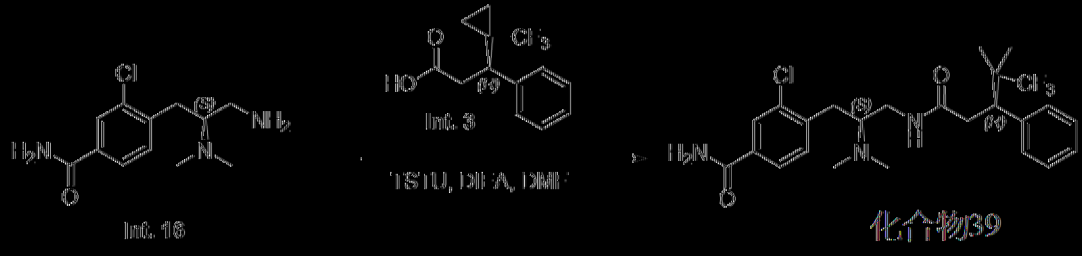
[0312] 化合物37 (39.9 mg，79%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 27合成。MS (m/z): 531.2 (M+H)。

[0313] 實例B38：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物38」)：



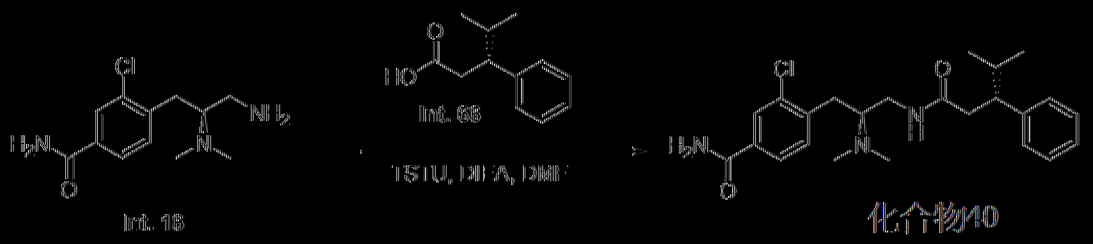
[0314] 化合物38 (90 mg，90%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 28合成。MS (m/z): 497.2 (M+H)。

[0315] 實例B39：製備3-氯-4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物39」)：



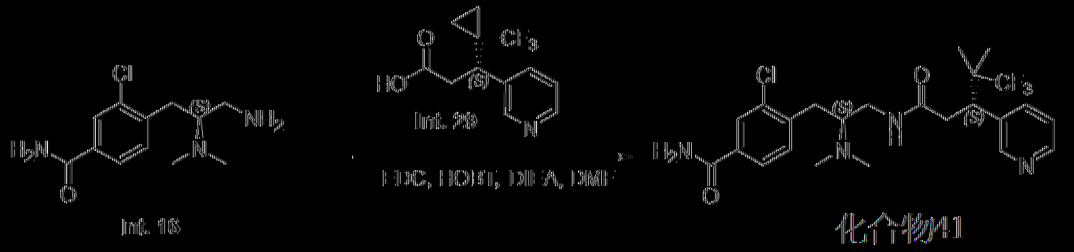
[0316] 化合物39 (36.3 mg，70%)係如實例B17中所描述自Int. 16及Int. 3合成。MS (m/z): 496.2 (M+H)。

[0317] 實例B40：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-4-甲基-3-苯基戊醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物40」)：



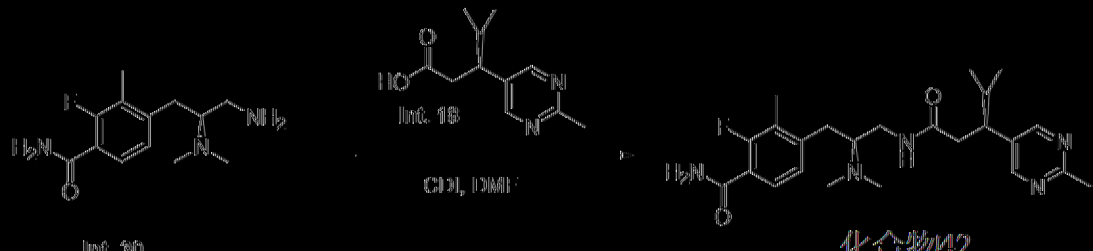
[0318] 化合物40 (10 mg，15%)係如實例B17中所描述自Int. 16及Int. 66合成。MS (m/z): 430.2 (M+H)。

[0319] 實例B41：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物41」)：



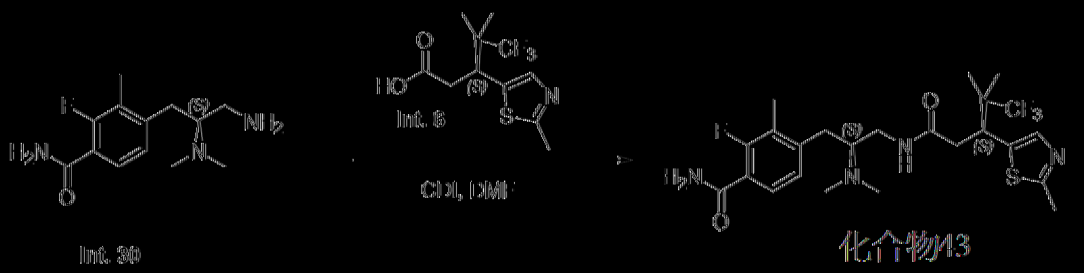
[0320] 化合物41 (220 mg，56%)係如實例B9中所描述自Int. 16及Int. 29合成。MS (m/z): 497.2 (M+H)。

[0321] 實例B42：製備4-((S)-3-((S)-3-環丙基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-3-甲基苯甲醯胺(「化合物42」)：



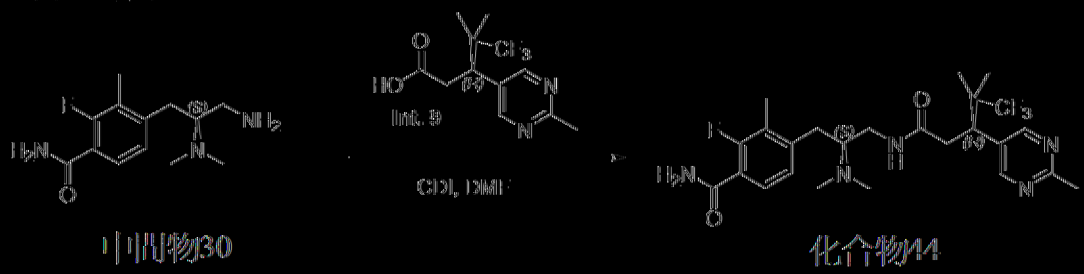
[0322] 化合物42 (10 mg，28%)係如實例B1中所描述自Int. 30及Int. 18合成。MS (m/z): 442.2 (M+H)。

[0323] 實例B43：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(2-甲基嘧唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-3-甲基苯甲醯胺(「化合物43」)：



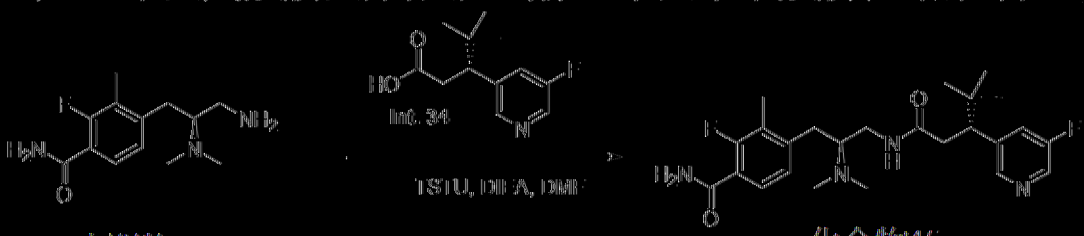
[0324] 化合物43 (38 mg，59%)係如實例B1中所描述由Int. 30及Int. 6合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

[0325] 實例B44：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-3-甲基苯甲醯胺(「化合物44」)：



[0326] 化合物44 (18 mg，49%)係如實例B1中所描述由Int. 30及Int. 9合成。MS (m/z): 510.2 (M+H)。

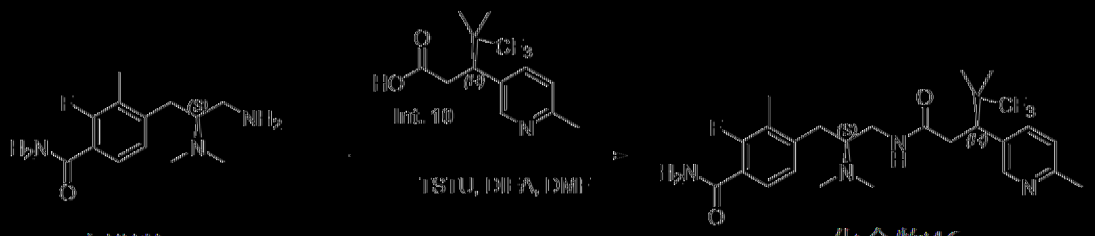
[0327] 實例B45：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(5-氟吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)丙基)-2-氟-3-甲基苯甲醯胺(「化合物45」)：



[0328] 化合物45 (18 mg，36%)係如實例B17中所描述由Int.30及Int.34合成。MS (m/z): 461.2 (M+H)。

[0329] 實例B46：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-3-甲基苯甲醯胺

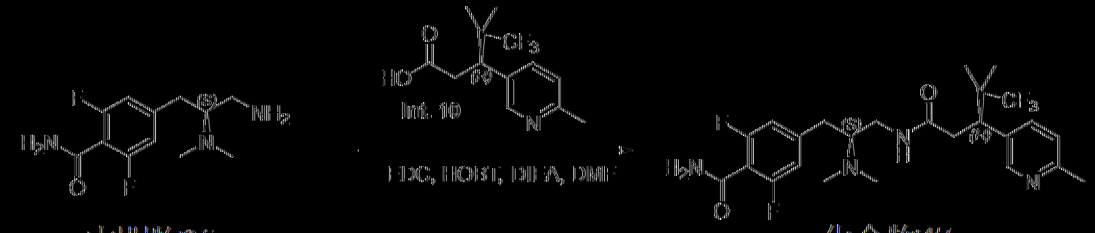
(「化合物46」)：



中間物30　　化合物46

[0330] 化合物46 (33 mg，71%)係如實例B17中所描述由Int. 30及Int. 10合成。MS (m/z): 509.3 (M+H)。

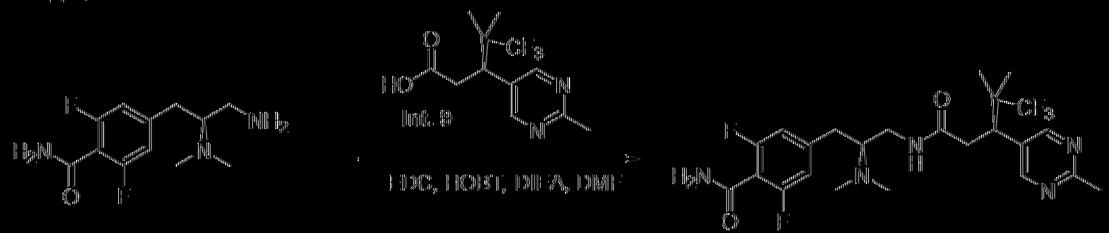
[0331] 實例B47：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,6-二氟苯甲醯胺(「化合物47」)：



中間物35　　化合物47

[0332] 化合物47 (5 mg，10%)係如實例B9中所描述由Int. 35及Int. 10合成。MS (m/z): 513.2 (M+H)。

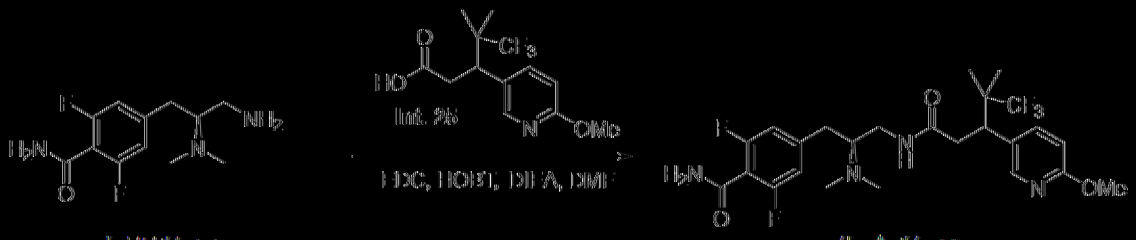
[0333] 實例B48：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2,6-二氟苯甲醯胺(「化合物48」)：



中間物35　　化合物48

[0334] 化合物48 (12 mg，20%)係如實例B9中所描述由Int. 35及Int. 9合成。MS (m/z): 514.2 (M+H)。

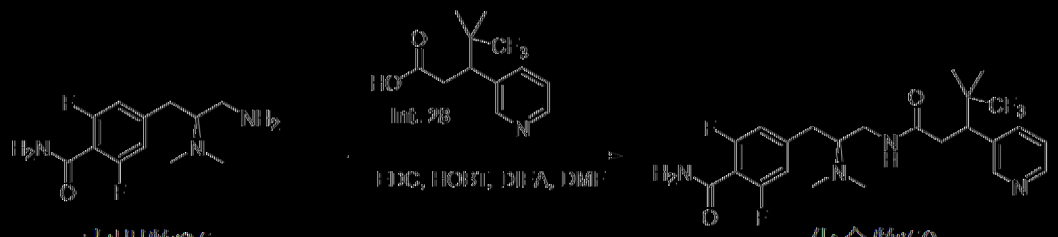
[0335] 實例B49：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2,6-二氟苯甲醯胺(「化合物49」)：



中間物35　　化合物49

[0336] 化合物49 (15 mg，45%)係如「實例B9中所描述」由Int. 35及Int. 25合成。MS (m/z): 529.3 (M+H)。

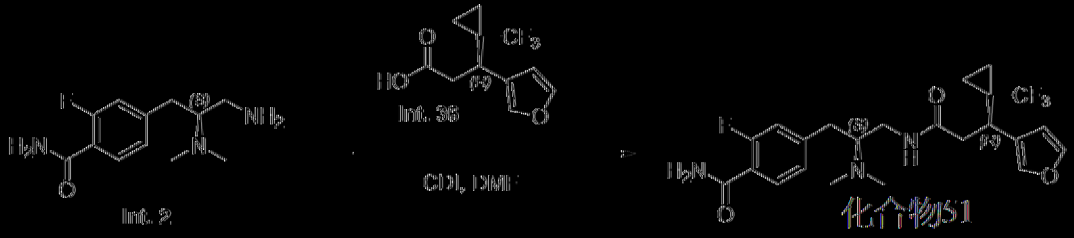
[0337] 實例B50：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2,6-二氟苯甲醯胺(「化合物50」)：



中間物35　　化合物50

[0338] 化合物50 (30 mg，51%)係如「實例B9中所描述」由Int. 35及Int. 28合成。MS (m/z): 499.2 (M+H)。

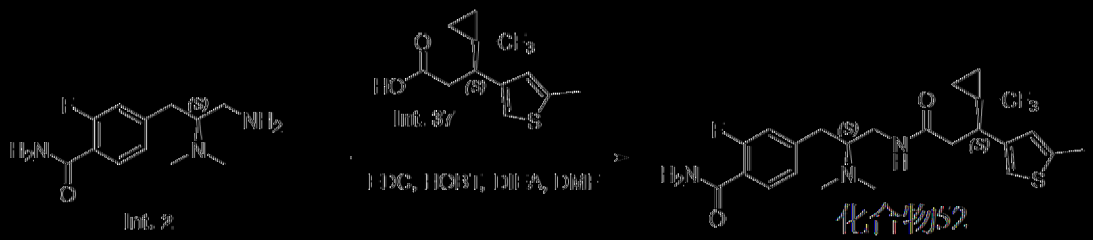
[0339] 實例B51：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(呋喃-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物51」)：



Int. 2　　化合物51

[0340] 化合物51 (155 mg，69%)係如實例B1中所描述由Int. 2及Int. 36合成。MS (m/z): 470.2 (M+H)。

[0341] 實例B52：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(5-甲基嘧啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物52」)：



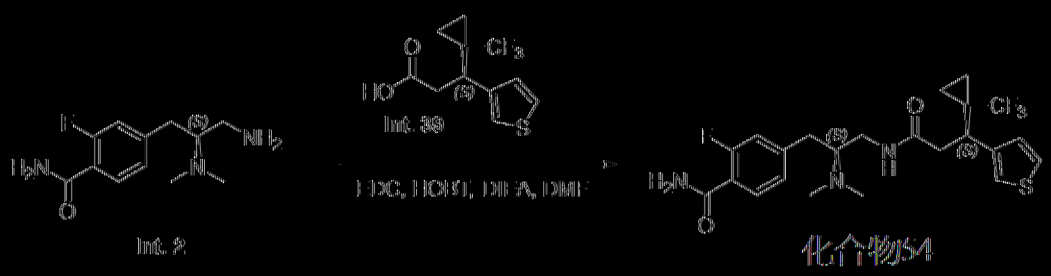
[0342] 化合物52 (155 mg，69%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 37合成。MS (m/z): 500.2 (M+H)。

[0343] 實例B53：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物53」)：



[0344] 化合物53 (15 mg，34%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 38合成。MS (m/z): 500.2 (M+H)。

[0345] 實例B54：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(嘧啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物54」)：



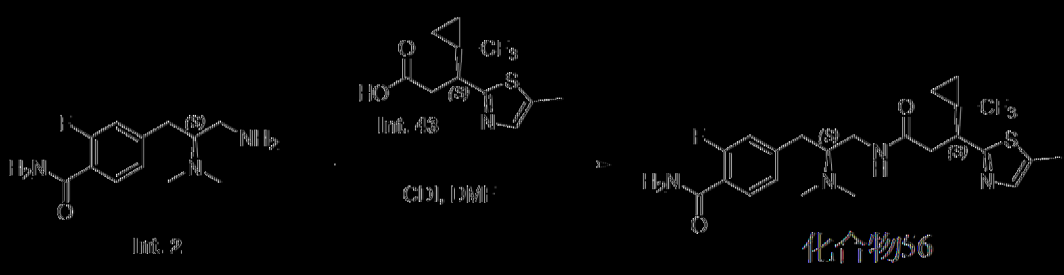
[0346] 化合物54 (40 mg，79%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 39合成。MS (m/z): 486.1 (M+H)。

[0347] 實例B55：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((S)-3-(噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物55」)：



[0348] 化合物55 (34 mg，74%)係如實例B1中所描述自Int. 2及Int. 40合成。MS (m/z): 487.2 (M+H)。

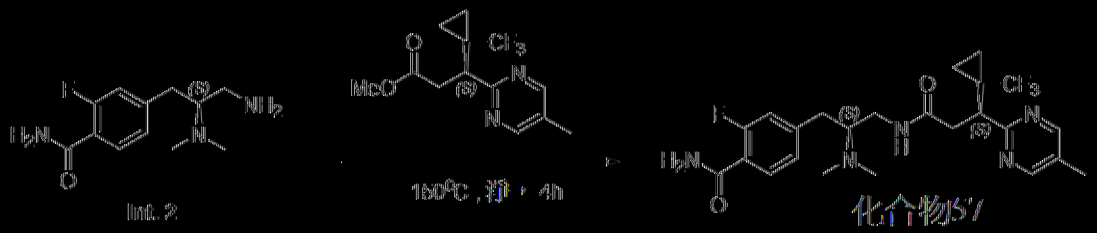
[0349] 實例B56：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((S)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物56」)：



[0350] 化合物56 (72 mg，81%)係如實例B1中所描述自Int. 2及Int. 43合成。MS (m/z): 501.1 (M+H)。

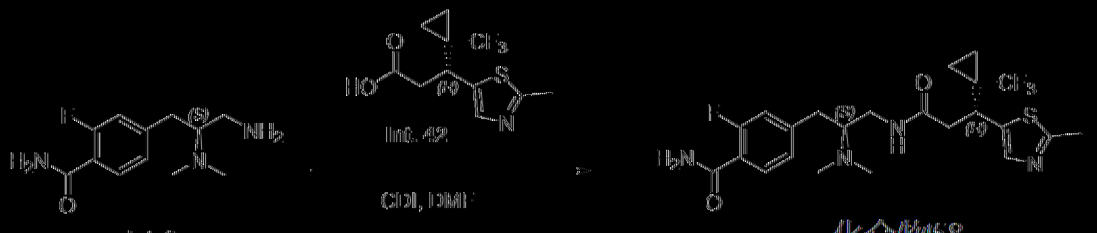
[0351] 實例B57：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((S)-3-(5-甲基噻

啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺基)內基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物57」):



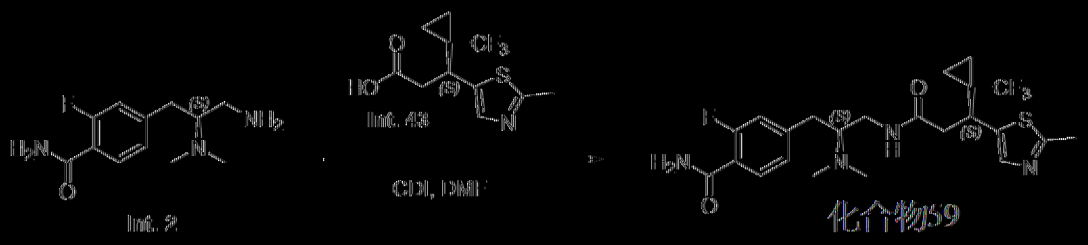
[0352] 藉由微波將Int. 2 (94.8 mg，2 eq.，396 μmol)及(3S)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環內基]內酸甲酯(57.1 mg，198 μmol)之混合物加熱至淨150℃持續4h。將混合物冷卻至室溫，溶解於DCM中且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM)純化，得到4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環內基]內醯胺基]內基]-2-氟苯甲醯胺(9.8 mg，10%)。MS (m/z): 496.2 (M+H)。

[0353] 實例B58：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺基)內基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物58」):



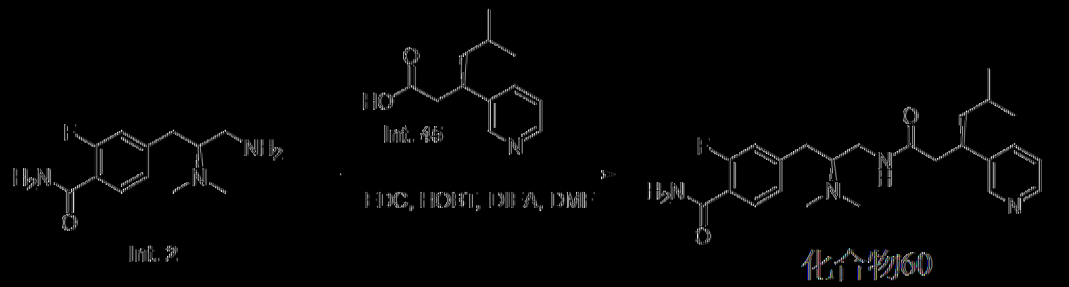
[0354] 化合物58 (59 mg，68%)係如實例B1中所描述由Int. 2及Int. 42合成。MS (m/z): 501.2 (M+H)。

[0355] 實例B59：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(2-甲基嘧唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺基)內基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物59」):



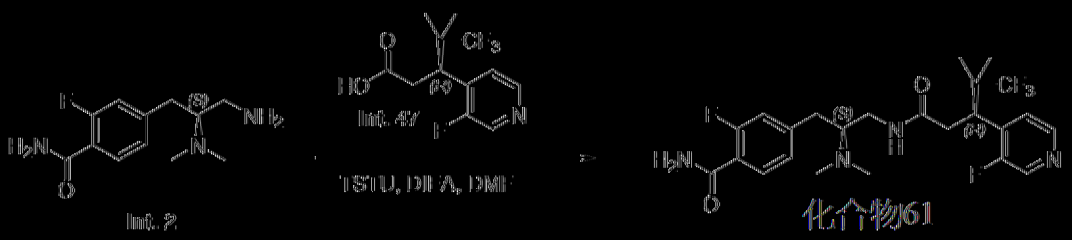
[0356] 化合物59 (72 mg，81%)係如實例B1中所描述自Int. 2及Int. 43合成。MS (m/z): 501.2 (M+H)。

[0357] 實例B60：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物60」)：



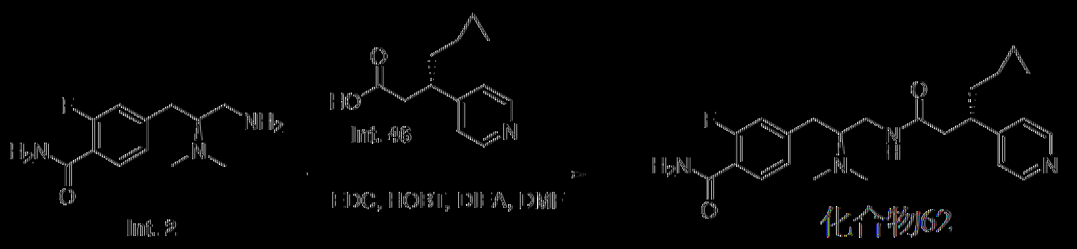
[0358] 化合物60 (31 mg，68%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 45合成。MS (m/z): 429.2 (M+H)。

[0359] 實例B61：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(3-氟吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物61」)：



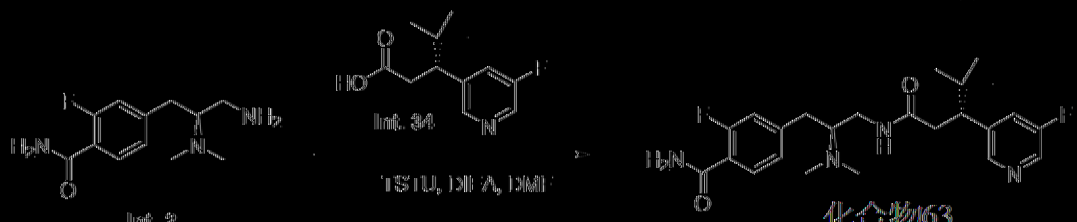
[0360] 化合物61 (31 mg，68%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 47合成。MS (m/z): 499.2 (M+H)。

[0361] 實例B62：製備4-((S)-3-((S)-4-環丙基-3-(吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物62」)：



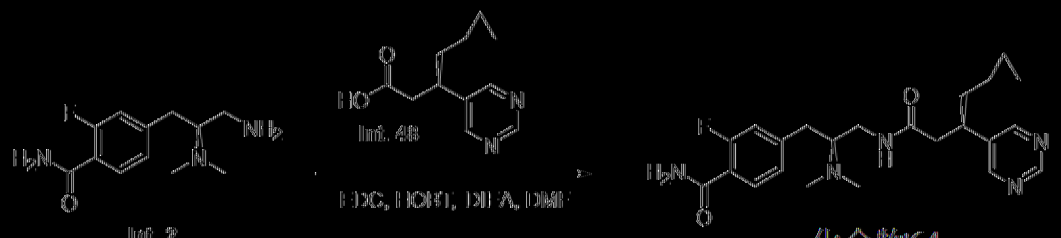
[0362] 化合物62 (28 mg，63%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 46合成。MS (m/z): 427.2 (M+H)。

[0363] 實例B63：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(5-氟吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物63」)：



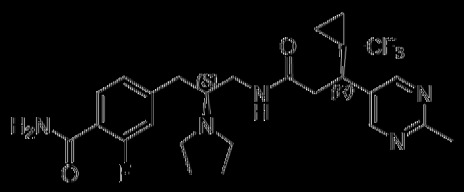
[0364] 化合物63 (30 mg，80%)係如實例B17中所描述由Int. 2及Int. 34合成。MS (m/z): 447.2 (M+H)。

[0365] 實例B64：製備4-((S)-3-((R)-4-環丙基-3-(嘧啶-5-基)丁醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物64」)：



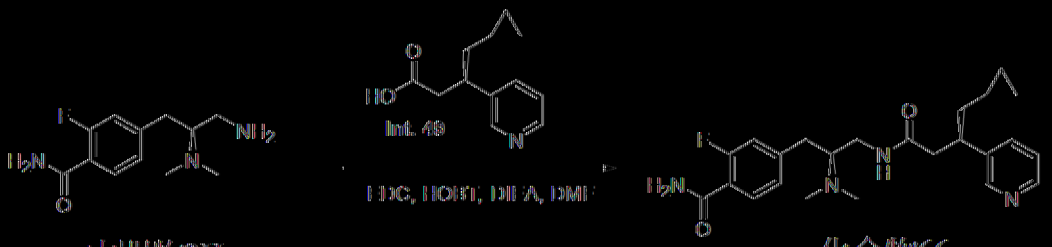
[0366] 化合物64 (24 mg，54%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 48合成。MS (m/z): 427.2 (M+H)。

[0367] 實例B65：製備2-氟-4-((S)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(吡咯啶-1-基)丙基)苯甲醯胺(「化合物65」)：



[0368] 化合物65 (41 mg，71%)係如實例B23中所描述由Int. 2及23G合成。MS (m/z): 522.2 (M+H)。

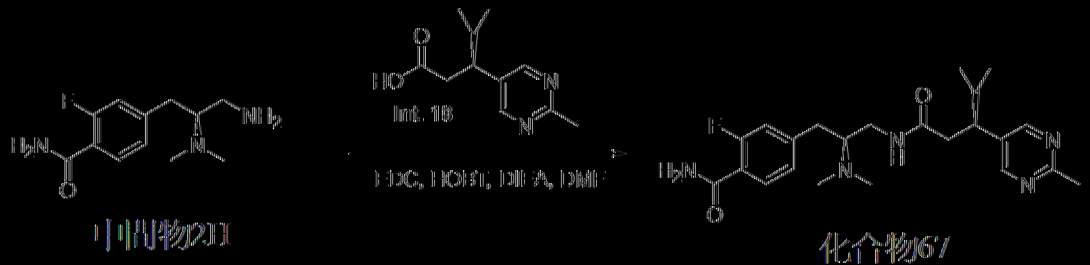
[0369] 實例B66：製備4-((S)-3-((R)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物66」)：



中間物2D　　化合物66

[0370] 化合物66 (14 mg，43%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 49合成。MS (m/z): 427.3 (M+H)。

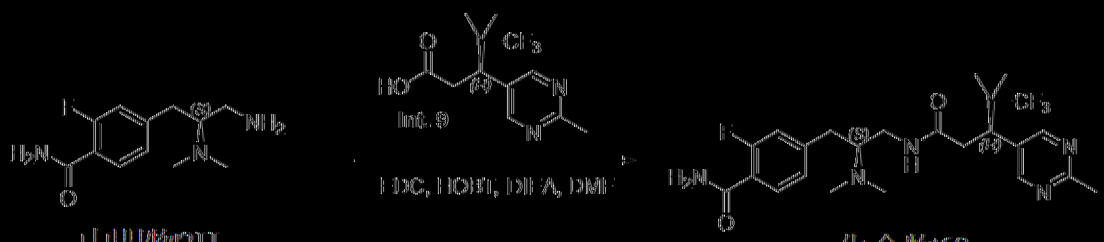
[0371] 實例B67：製備4-((S)-3-((S)-3-環丙基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物67」)：



中間物2D　　化合物67

[0372] 化合物67 (14 mg，43%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 18合成。MS (m/z): 428.0 (M+H)。

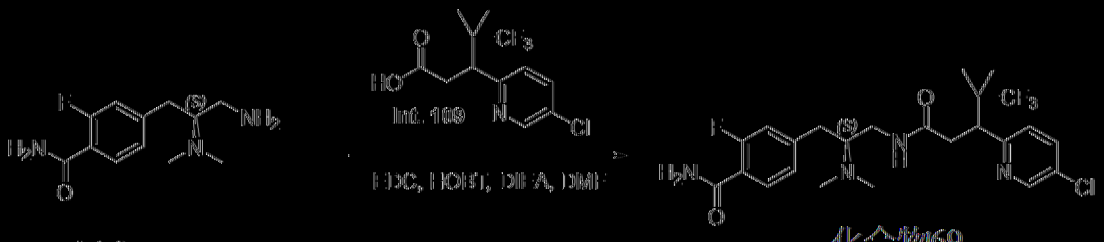
[0373] 實例B68：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物68」)：



中間物20 化合物68

[03'4] 化合物68 (14 mg，43%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 9合成。MS (m/z): 496.3 (M+H)。

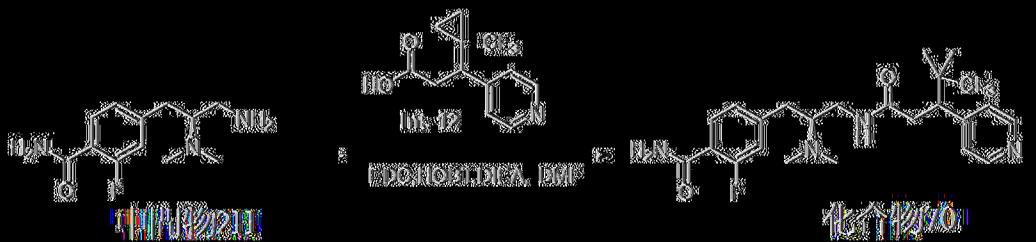
[03'5] 實例B69：製備4-((2S)-3-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物69」)：



Int. 2 化合物69

[03'6] 化合物69 (28 mg，72%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 109合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

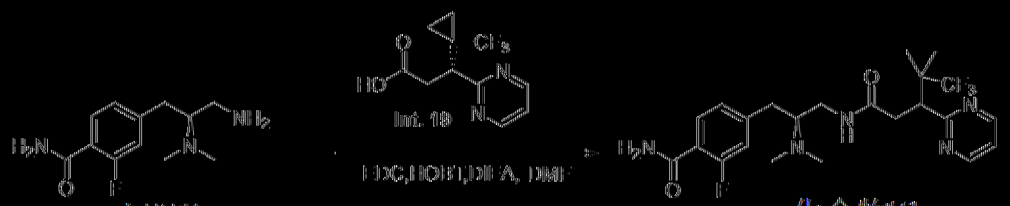
[03'7] 實例B70：製備4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[3-(吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物70」)：



中間物21 化合物70

[03'8] 化合物70 (31 mg，61%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 12合成。MS (m/z): 481.2 (M+H)。

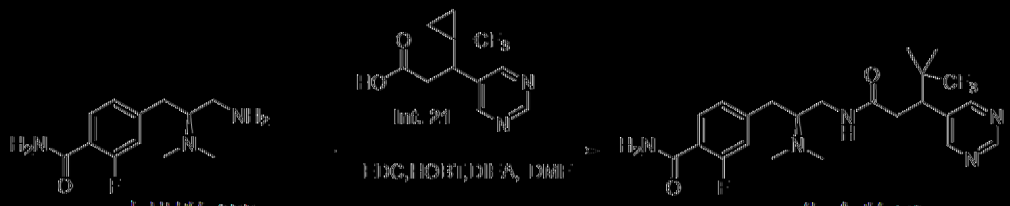
[03'9] 實例B71：製備4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[3-(嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物71」)：



中間物20　　化合物71

[0380] 化合物71 (25 mg，67%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 19合成。MS (m/z): 482.3 (M+H)。

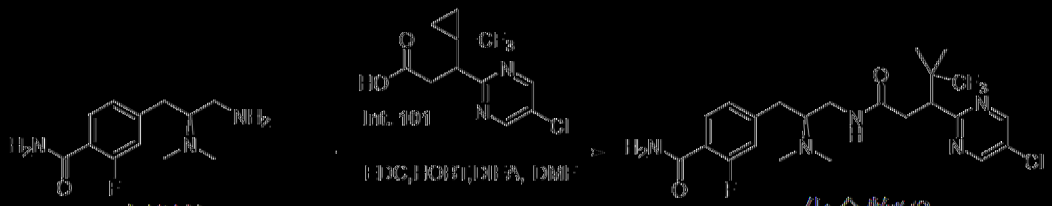
[0381] 實例B72：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(嘧啶-5-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物72」)：



中間物20　　化合物72

[0382] 化合物72 (17.2 mg，43%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 21合成。MS (m/z): 482.2 (M+H)。

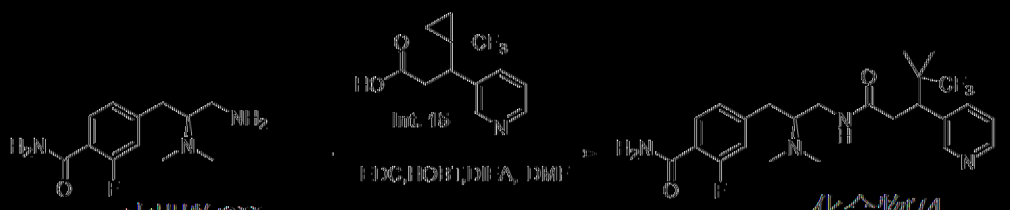
[0383] 實例B73：製備4-[(2S)-3-[3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]-2-(二甲基胺基)丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物73」)：



中間物20　　化合物73

[0384] 化合物73 (10.2 mg，17%)係如實例B9中所描述自Int. 2及Int. 101合成。MS (m/z): 516.2 (M+H)。

[0385] 實例B74：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物74」)：



中間物20　　化合物74

[0386] 化合物74 (34 mg，70%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 15合成。MS (m/z): 481.2 (M+H)。

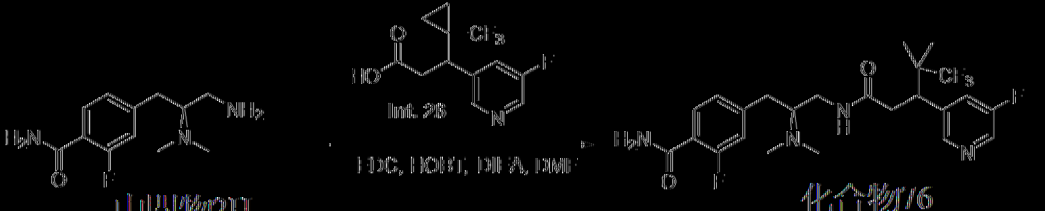
[0387] 實例B75：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物75」)：



中間物20　　化合物75

[0388] 化合物75 (34 mg，70%)係如實例B17中所描述由Int. 2及Int. 10合成。MS (m/z): 495.2 (M+H)。

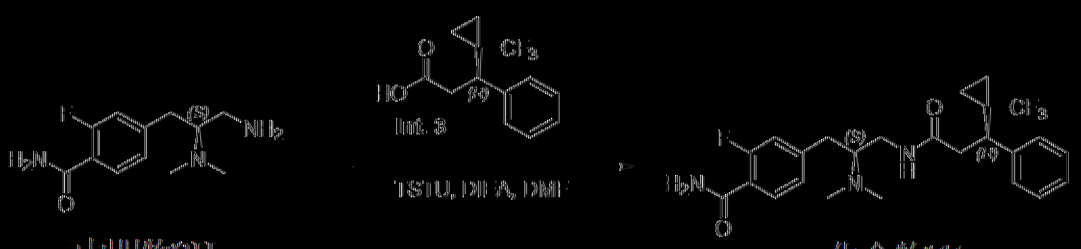
[0389] 實例B76：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[3-(5-氟吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物76」)：



中間物20　　化合物76

[0390] 化合物76 (36.4 mg，67%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 26合成。MS (m/z): 499.2 (M+H)。

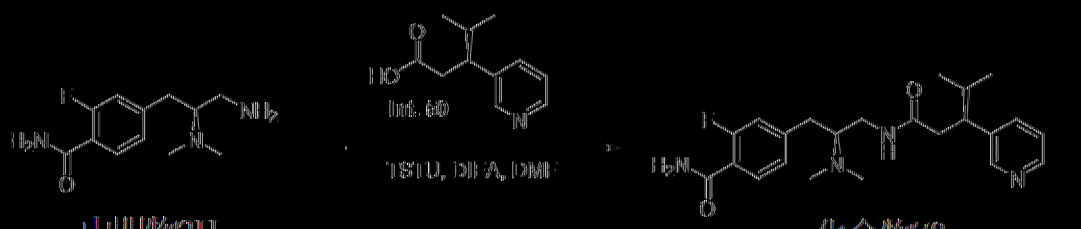
[0391] 實例B77：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物77」)：



中間物211　　化合物77

[0392] 化合物77 (27 mg，58%)係如實例B17中所描述由Int. 2及Int. 3合成。MS (m/z): 480.3 (M+H)。

[0393] 實例B78：製備4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[(3S)-4-甲基-3-(吡啶-3-基)戊醯胺基]丙基]-2-氟苯甲醯胺(「化合物78」)：



中間物211　　化合物78

[0394] 化合物78 (20 mg，32%)係如實例B17中所描述由Int. 2及Int. 50合成。MS (m/z): 415.2 (M+H)。

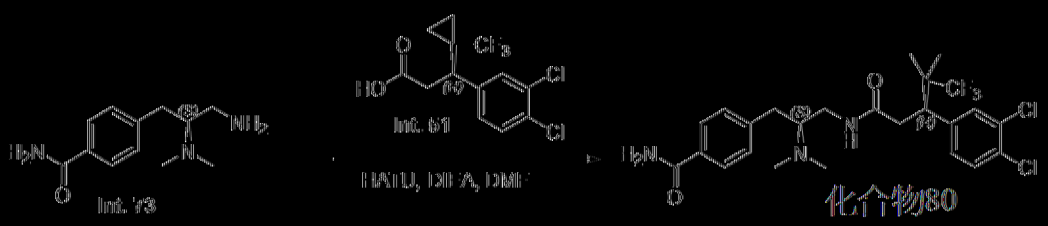
[0395] 實例B79：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物79」)：



化合物79

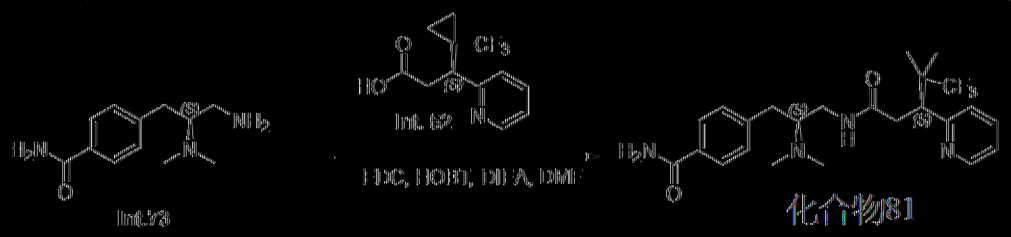
[0396] 化合物79 (20 mg，32%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 9合成。MS (m/z): 478.2 (M+H)。

[0397] 實例B80：製備4-((S)-3-((R)-3-(3,4-二氟苯基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物80」)：



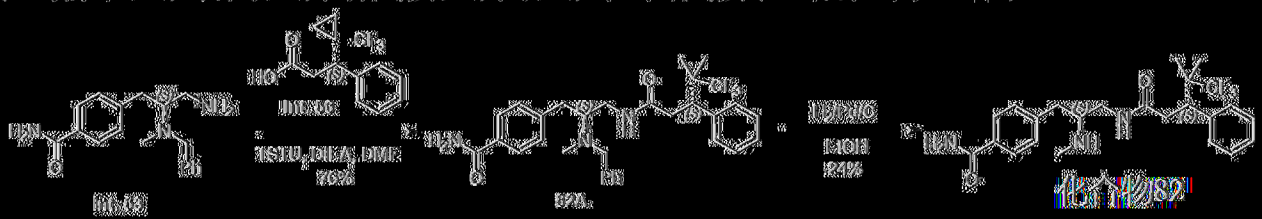
[0398] 化合物80 (23.1 mg，46%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 51合成。MS (m/z): 530.1 (M+H)。

[0399] 實例B81：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物81」)：



[0400] 化合物81 (20 mg，32%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 52合成。MS (m/z): 463.2 (M+H)。

[0401] 實例B82：製備4-((S)-2-(甲基胺基)-3-((S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物82」)：

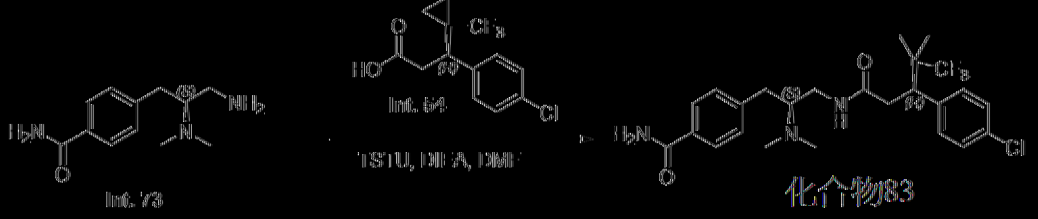


[0402] 步驟1：製備4-((S)-2-(苯甲基(甲基)胺基)-3-((S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺。向(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(Int. 56，31.0 mg，0.120 mmol)及DIEA (31.4 μL，0.180 mmol)於DMF (0.45 mL)中之溶液中一次性添加TSTU (36.1 mg，0.120 mmol)。在室溫攪拌混合物一小時。隨後向反應混合物中添加4-[(2S)-3-胺基-2-[苯甲基(甲基)胺基]丙基]苯甲醯胺(Int. 53，35.4 mg，0.120 mmol)，繼續再攪拌一小時。用乙酸乙酯及飽和$NaHCO_3$、水及鹽

水稀釋反應混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質經矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM，具有1% NH_4OH)純化，得到標題化合物(49 mg，77%)。MS (m/z): 538.2 (M+H)。

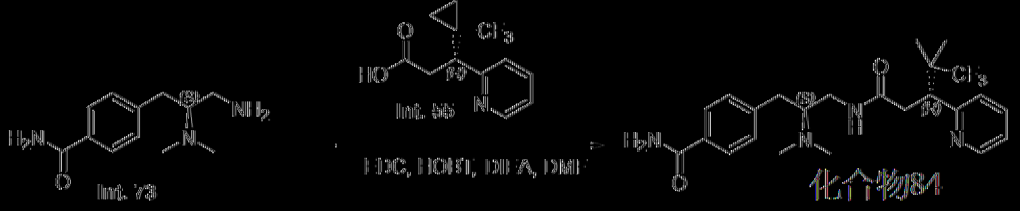
[0403] 步驟2：製備4-((S)-2-(甲基胺基)-3-((S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺。在55 psi下用H_2處理合化合物82A (44 mg，0.0818 mmol)及20% $Pd(OH)_2$/碳(44 mg)之EtOH (10 mL)持續6小時。藉由過濾移除催化劑，用EtOH沖洗且濃縮。藉由逆相製備型HPLC在C-18管柱(0-100%具有0.1% TFA之ACN/0.1% TFA水溶液上)純化粗產物。合併純溶離份，藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液)調節pH至9，用DCM (3×)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(9 mg，24%)。MS (m/z): 448.2 (M+H)。

[0404] 實例B83：製備4-((S)-3-((R)-3-(4-氯苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(甲基胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物83」)：



[0405] 化合物83 (51 mg，84%)係如實例B17中所描述自Int. 73及Int. 54合成。MS (m/z): 496.2 (M+H)。

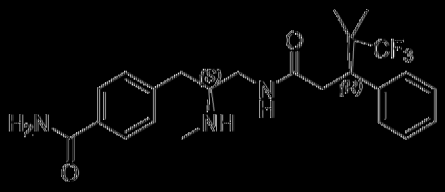
[0406] 實例B84：製備4-[(2S)-2-(甲基胺基)-3-[(3R)-3-(吡啶-2-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物84」)：



[0407] 化合物84 (151 mg，54%)係如實例B9中所描述自Int. 73及

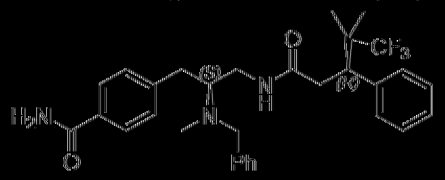
Int. 55合成。MS (m/z): 463.2 (M+H)。

[0408] 實例B85：製備4-[(2S)-2-(甲基胺基)-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物85」)：



[0409] 化合物85 (9 mg，24%)係如實例B82中所描述合成。MS (m/z): 448.2 (M+H)。

[0410] 實例B86：製備4-[(2S)-2-[苯甲基(甲基)胺基]-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物86」)：



[0411] 化合物86 (49 mg，77%)係如實例B82中所描述合成。MS (m/z): 538.2 (M+H)。

[0412] 實例B87：製備4-[(2S)-2-胺基-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物87」)：

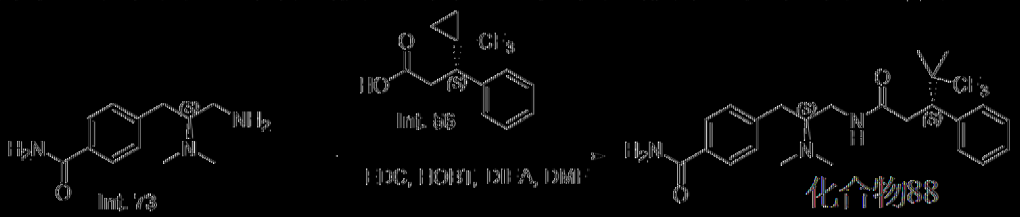


[0413] 步驟1：製備N-[(2S)-1-(4-胺甲醯基苯基)-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(87A)。向酸(Int. 3，31.0 mg，0.120 mmol)及DIEA (31.4 μL，0.180 mmol)於DMF (0.45 mL)中之溶液中一次性添加TSTU (36.1 mg，0.120 mmol)。在室溫攪拌混合物一小時。隨後向反應混合物中添加胺(35.2 mg，0.120

mmol)，再繼續攪拌一小時。用乙酸乙酯(15 mL)及飽和$NaHCO_3$、水及鹽水稀釋反應混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質經矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM，具有1% NH_4OH)純化，得到標題化合物(52 mg，81%)。MS (m/z): 556.3 (M+H)。

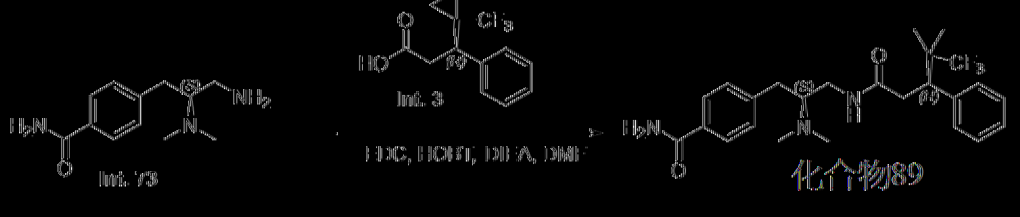
[0414] 步驟2：製備4-[(2S)-2-胺基-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(化合物87)。在室溫用含4N HCl之二㗁烷(0.5 mL)處理含化合物87A (50 mg，0.093 mmol)之MeOH (0.5 mL)持續2小時。在旋蒸儀上移除溶劑，用乙基醚濕磨，過濾所沈澱固體，用乙醚洗滌，真空乾燥，得到呈HCl鹽形式之標題化合物(48 mg，100%)。MS (m/z): 434.2 (M+H)。

[0415] 實例B88：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3S)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物88」)：



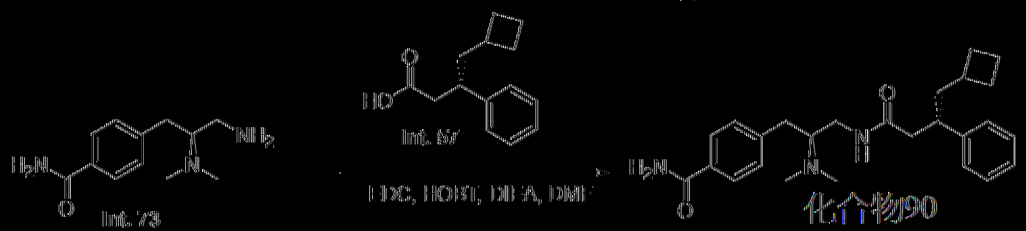
[0416] 化合物88 (77.2 mg，41%)係如實例B9中所描述自Int. 73及Int. 56合成。MS (m/z): 462.2 (M+H)。

[0417] 實例B89：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3R)-3-苯基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物89」)：



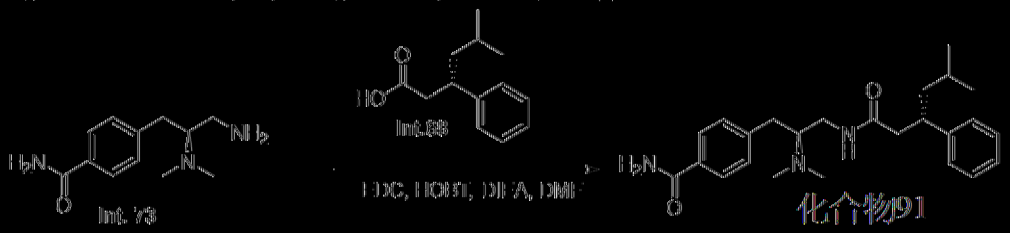
[0418] 化合物89 (377 mg，86%)係如實例B9中所描述自Int. 73及Int. 3合成。MS (m/z): 462.2 (M+H)。

[0419] 實例B90：製備4-[(2S)-3-[(3S)-4-環丁基-3-苯基]醯胺基]-2-(二甲胺基)丙基]苯甲醯胺(「化合物90」)：



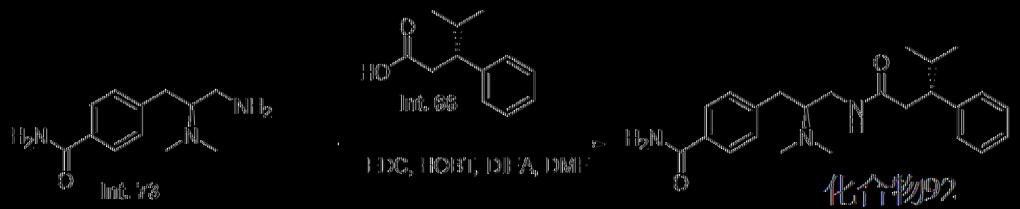
[0420] 化合物90 (89.9 mg，27%)係如[實例B9中所描述]由Int. 73及Int. 57合成。MS (m/z): 422.2 (M+H)。

[0421] 實例B91：製備4-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-[(3S)-5-甲基-3-苯基-1-醯胺基]丙基]苯甲醯胺(「化合物91」)：



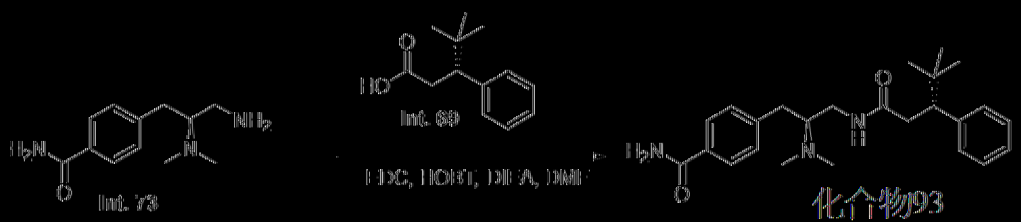
[0422] 化合物91 (62.0 mg，60%)係如[實例B9中所描述]由Int. 73及Int. 68合成。MS (m/z): 410.3 (M+H)。

[0423] 實例B92：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-4-甲基-3-苯基戊醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物92」)：



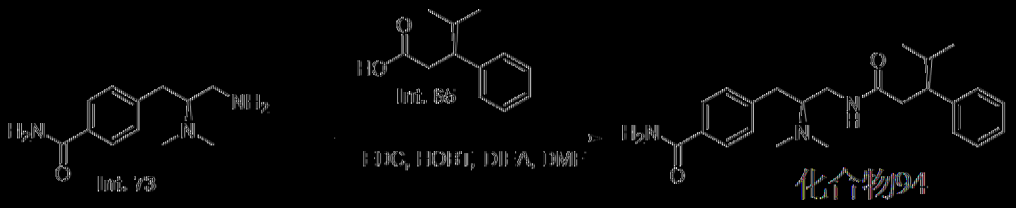
[0424] 化合物92 (2.6 mg，58%)係如[實例B9中所描述]由Int. 73及Int. 66合成。MS (m/z): 396.3 (M+H)。

[0425] 實例B93：製備4-[(2S)-3-[(3R)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基]-2-(二甲胺基)丙基]苯甲醯胺(「化合物93」)：



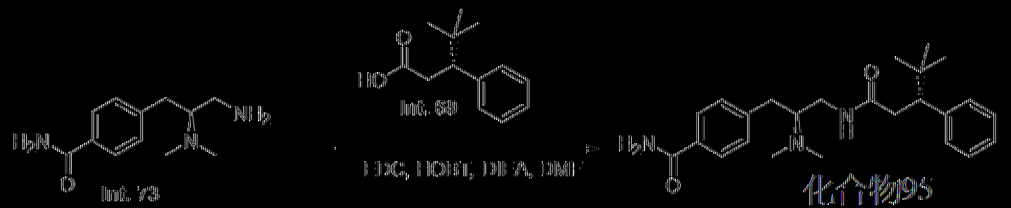
[0426] 化合物93 (49 mg，66%)係如實例B91中所描述由Int. 73及Int. 69合成。MS (m/z): 410.2 (M+H)。

[0427] 實例B94：製備4-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-[(3S)-4-甲基-3-苯基哌嗪基]丙基]苯甲醯胺(「化合物94」)：



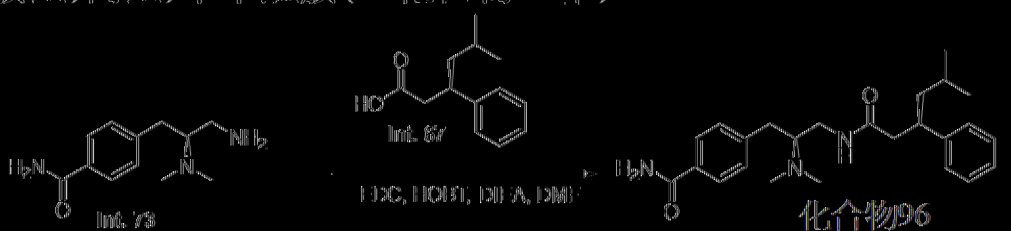
[0428] 化合物94 (45 mg，72%)係如實例B91中所描述由Int. 73及Int. 94合成。MS (m/z): 396.5 (M+H)。

[0429] 實例B95：製備4-((S)-3-((R)-4,4-二甲基-3-苯基哌嗪基)-2-(二甲基胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物95」)：



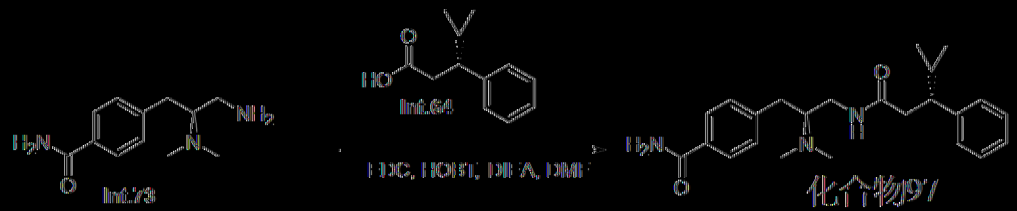
[0430] 化合物95 (51 mg，69%)係如實例B91中所描述由Int. 73及Int. 69合成。MS (m/z): 410.3 (M+H)。

[0431] 實例B96：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-苯基哌嗪基)丙基)苯甲醯胺(「化合物96」)：



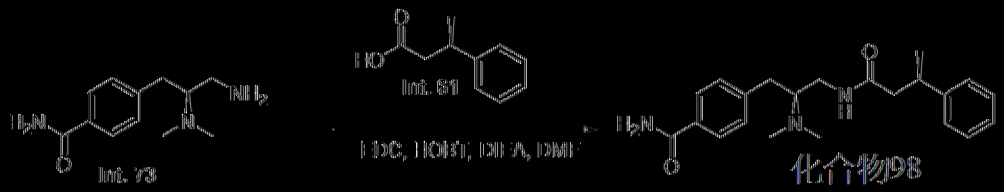
[0432] 化合物96 (48 mg，74%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 67合成。MS (m/z): 410.3 (M+H)。

[0433] 實例B97：製備4-((S)-3-((R)-3-環丙基-3-苯基丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物97」)：



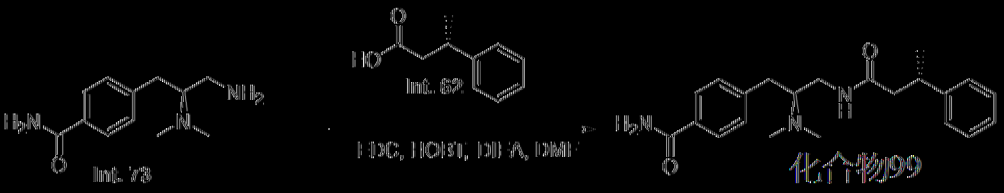
[0434] 化合物97 (10 mg，21%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 64合成。MS (m/z): 394.3 (M+H)。

[0435] 實例B98：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基丁醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物98」)：



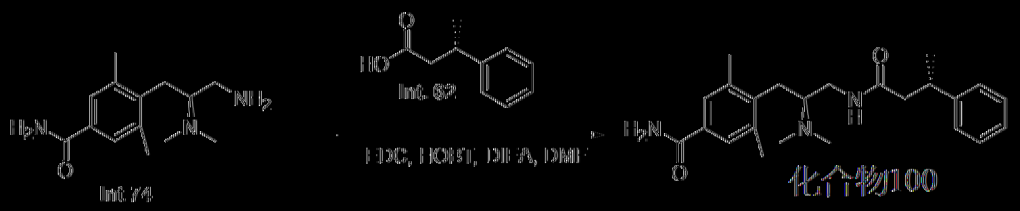
[0436] 化合物98 (152 mg，55%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 61合成。MS (m/z): 368.2 (M+H)。

[0437] 實例B99：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)苯甲醯胺(「化合物99」)：



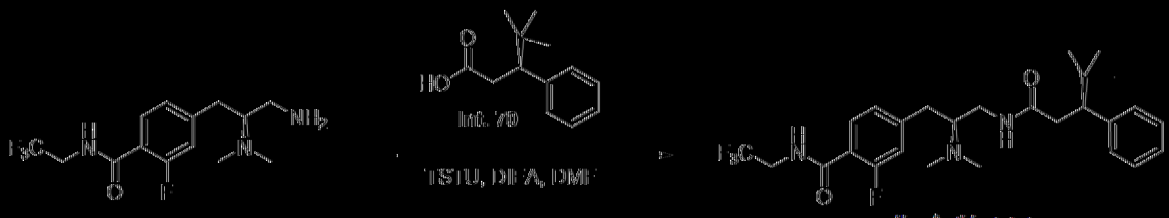
[0438] 化合物99 (118 mg，65%)係如實例B9中所描述由Int. 73及Int. 62合成。MS (m/z): 368.2 (M+H)。

[0439] 實例B100：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物100」)：



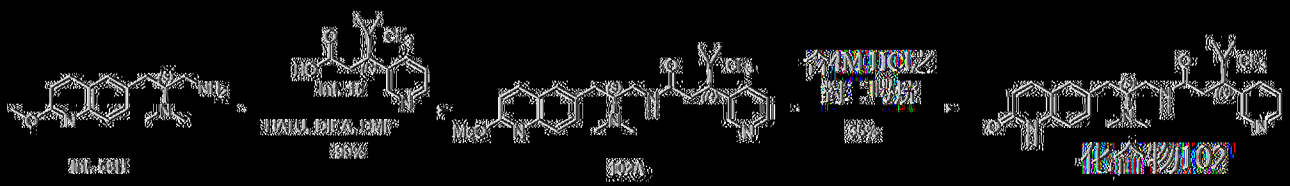
[0440] 化合物100 (190 mg，52%)係如實例B91中所描述由Int. 74及Int. 62合成。MS (m/z): 396.3 (M+H)。

[0441] 實例B101：製備4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(「化合物101」)：



[0442] 化合物101 (59 mg，45%)係如實例B17中所描述合成。MS (m/z): 510.3 (M+H)。

[0443] 實例B102：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物102」)：

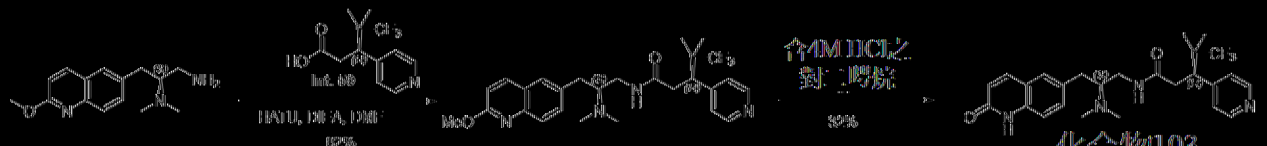


[0444] 步驟1：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(102.A)。在室溫向(2S)-1-胺基-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙-2-基]二甲胺(29.3 mg，113 μmol)、(3S)-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(30.8 mg，1.1 eq.，119 μmol)及DIEA (30.0 μL，1.5 eq.，169 μmol)於DMF (1 mL)中

之經攪拌混合物中添加HATU (51.5 mg，1.2 eq.，136 μmol)。隨後在室溫攪拌反應混合物1h。添加H_2O，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺(56.0 mg，99%)。MS (m/z): 501.1 (M+H)。

[0445] 步驟2：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(化合物102)：向(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-甲氧基喹啉-6-基)丙基]-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺(56.0 mg，112 μmol)於對二噁烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加氯化氫(186 μL，10 eq.，1.12 mmol)。隨後在16h內在60℃攪拌反應混合物，隨後在4h內升高至100℃。LC/MS顯示未留下SM。冷卻混合物，濃縮至乾燥，用H_2O稀釋，用10N NaOH鹼化至pH 5-6，用DCM萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM)純化，得到化合物102 (18.9 mg，35%)。MS (m/z): 487.2 (M+H)。

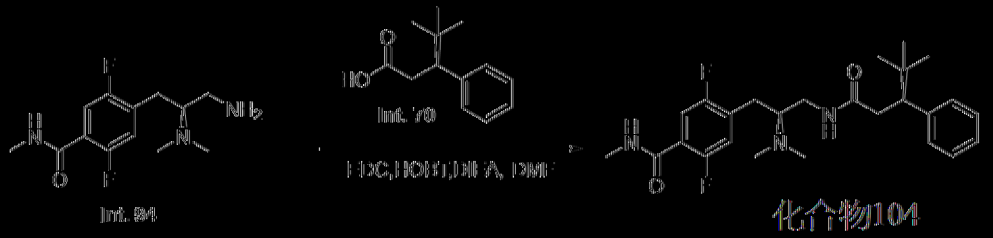
[0446] 實例B103：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物103」)：



[0447] 化合物103 (23.7 mg，32%)係如實例B102所描述合成。MS (m/z): 487.2 (M+H)。

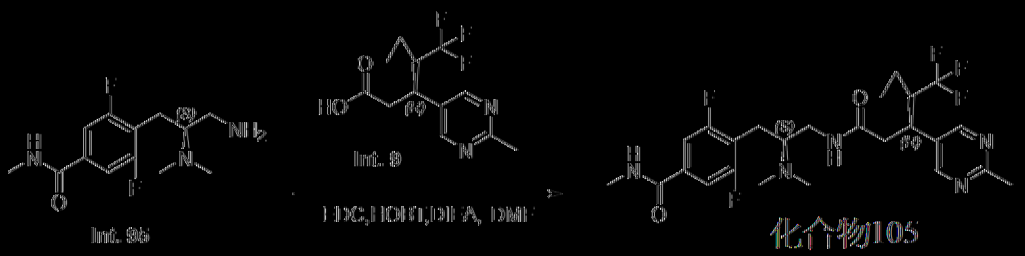
[0448] 實例B104：製備4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺

基)-2-(二甲胺基)丙基)-2,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物104」):



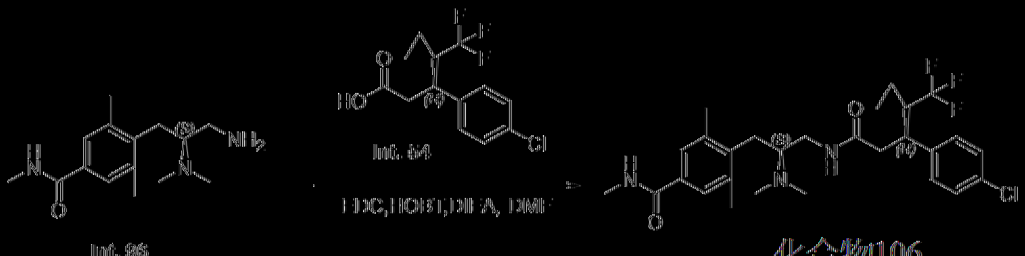
[0449] 化合物104 (226 mg，60%)係如實例B91中所描述自Int. 94及Int. 70合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0450] 實例B105：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物105」):



[0451] 化合物105 (226 mg，60%)係如實例B91中所描述自Int. 95及Int. 9合成。MS (m/z): 528.2 (M+H)。

[0452] 實例B106：製備4-((S)-3-((R)-3-(4-氯苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲醯胺(「化合物106」):



[0453] 化合物106 (36 mg，78%)係如實例B91中所描述自Int. 96及Int. 54合成。MS (m/z): 539.2 (M+H)。

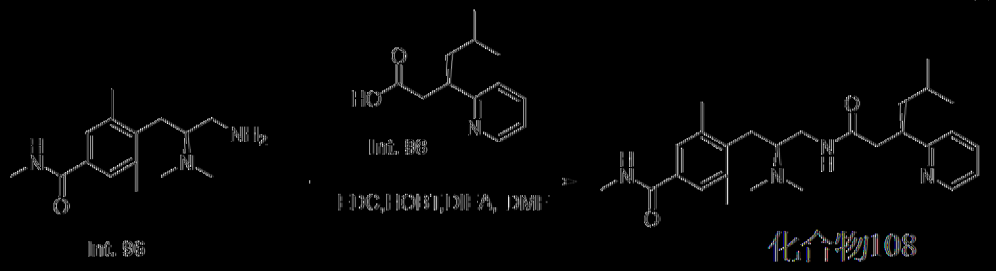
[0454] 實例B107：製備4-((S)-3-((R)-3-(4-氯苯基)-3-(1-(三氟甲

其)環內其)內醯胺其)-2-((二甲其胺其)內其)-2-氟-N-甲其苯甲醯胺(「化合物107」)：



[0455] 化合物107 (33 mg，75%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 54合成。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0456] 實例B108：製備4-((S)-2-((二甲其胺其)-3-((R)-5-甲其-3-(吡啶-2-其)-1,2-醯胺其)內其)-N,3,5-三甲其苯甲醯胺(「化合物108」)：



[0457] 化合物108 (9 mg，18%)係如實例B9中所描述自Int. 96及Int. 98合成。MS (m/z): 453.2 (M+H)。

[0458] 實例B109：製備3-氯-4-((S)-2-((二甲其胺其)-3-((S)-3-(吡啶-3-其)-3-(1-(三氟甲其)環內其)內醯胺其)內其)-2-氟-N-甲其苯甲醯胺(「化合物109」)：



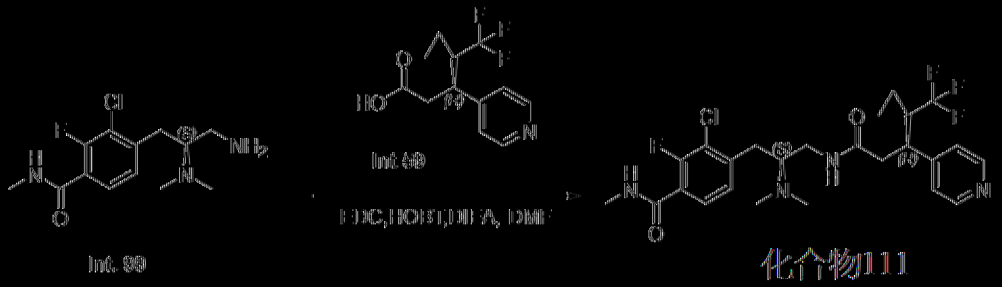
[0459] 化合物109 (15 mg，45%)係如實例B9中所描述自Int. 99及Int. 15合成。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0460] 實例B110：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺（「化合物110」）：



[0461] 化合物110 (15 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 99及Int. 100合成。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0462] 實例B111：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺（「化合物111」）：



[0463] 化合物111 (46 mg，82%)係如實例B9中所描述自Int. 99及Int. 59合成。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0464] 實例B112：製備3-氯-4-((2S)-3-(3-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺（「化合物112」）：



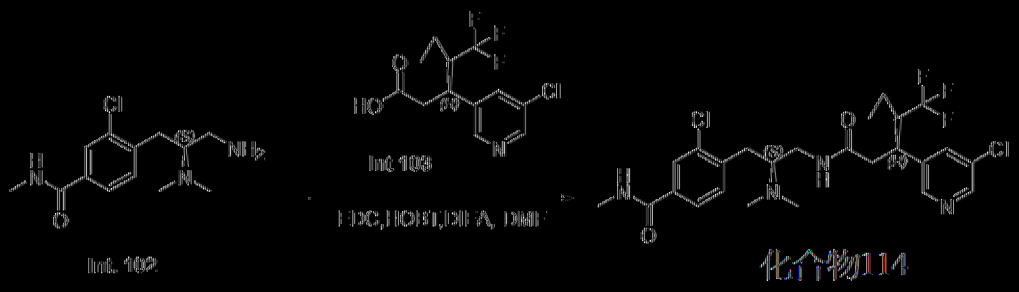
[0465] 化合物112 (33 mg，78%)係如實例B9中所描述自Int. 99及Int. 101合成。MS (m/z): 564.2 (M+H)。

[0466] 實例B113：製備3-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物113」)：



[0467] 化合物113 (42 mg，74%)係如實例B9中所描述自Int. 102及Int. 10合成。MS (m/z): 525.2 (M+H)。

[0468] 實例B114：製備3-氯-4-((S)-3-((R)-3-(5-氯吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物114」)：



[0469] 化合物114 (47 mg，54%)係如實例B9中所描述自Int. 102及Int. 103合成。MS (m/z): 545.2 (M+H)。

[0470] 實例B115：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺（「化合物115」）：



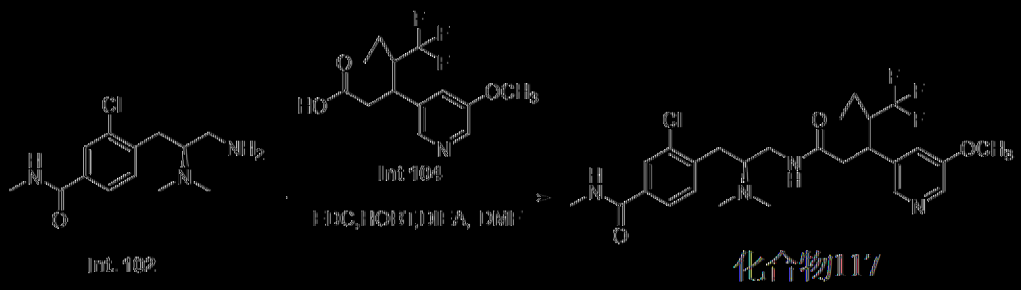
[0471] 化合物115 (50 mg，65%)係如實例B9中所描述由Int. 102及Int. 25合成。MS (m/z): 541.2 (M+H)。

[0472] 實例B116：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺（「化合物116」）：



[0473] 化合物116 (45 mg，65%)係如實例B9中所描述由Int. 102及Int. 26合成。MS (m/z): 529.3 (M+H)。

[0474] 實例B117：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺（「化合物117」）：



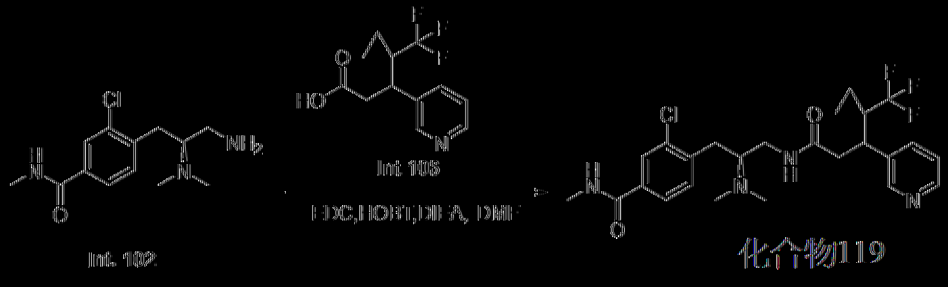
[0475] 化合物117 (25 mg，42%)係如實例B9中所描述由Int. 102及Int. 104合成。MS (m/z): 541.3 (M+H)。

[0476] 實例B118：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(4-甲基吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物118」)：



[0477] 化合物118 (25 mg，42%)係如實例B9中所描述由Int. 102及Int. 105合成。MS (m/z): 525.2 (M+H)。

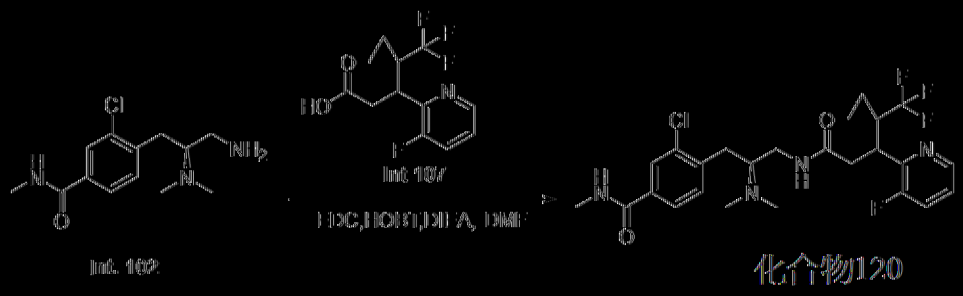
[0478] 實例B119：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物119」)：



[0479] 化合物119 (36 mg，74%)係如實例B9中所描述由Int. 102及Int. 106合成。MS (m/z): 511.2 (M+H)。

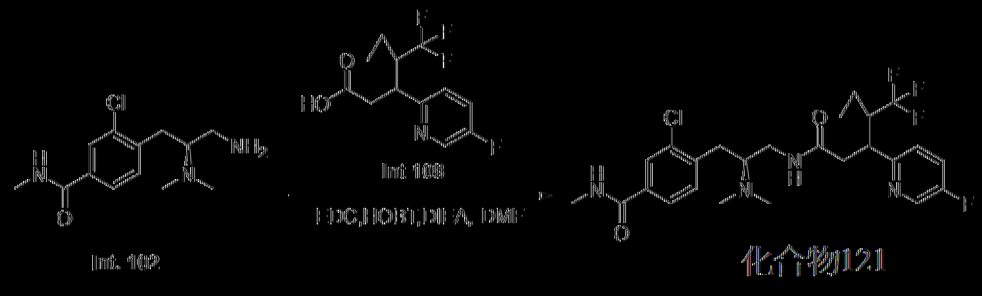
[0480] 實例B120：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(3-氟

吡啶-2-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物120」)：



[0481] 化合物120 (36 mg，14%)係如實例B9中所描述自Int. 102及Int. 107合成。MS (m/z): 529.2 (M+H)。

[0482] 實例B121：製備3-氯-4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(5-氟吡啶-2-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物121」)：



[0483] 化合物121 (16 mg，33%)係如實例B9中所描述自Int. 102及Int. 108合成。MS (m/z): 529.3 (M+H)。

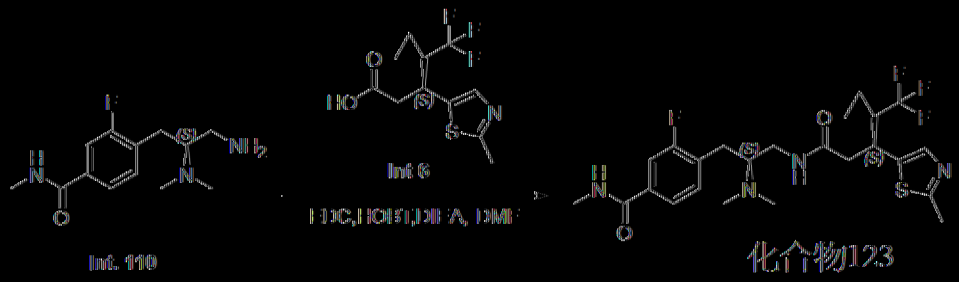
[0484] 實例B122：製備3-氯-4-((2S)-3-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物122」)：



[0485] 化合物122 (16 mg，35%)係如實例B9中所描述自Int. 102

及Int. 109合成。MS (m/z): 545.2 (M+H)。

[0486] 實例B123：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(2-甲基嘧唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物123」)：



[0487] 化合物123 (33 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 110及Int. 6合成。MS (m/z): 515.2 (M+H)。

[0488] 實例B124：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物124」)：



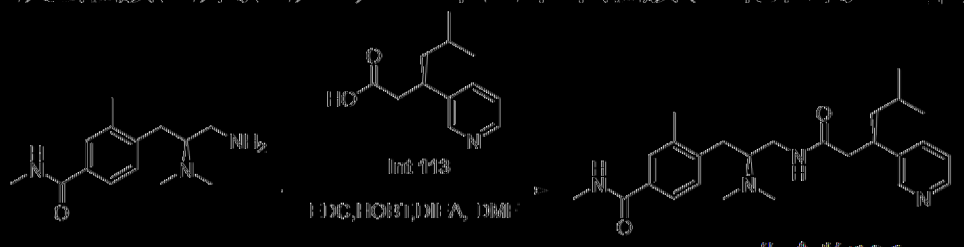
[0489] 化合物124 (35 mg，71%)係如實例B9中所描述自Int. 111及Int. 15合成。MS (m/z): 509.2 (M+H)。

[0490] 實例B125：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物125」)：



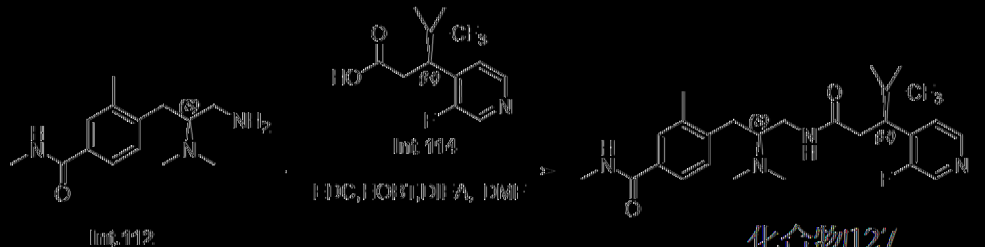
[0491] 化合物125 (26 mg，56%)係如實例B9中所描述自Int. 111及Int. 10合成。MS (m/z): 523.2 (M+H)。

[0492] 實例B126：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)-1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲醯胺(「化合物126」)：



[0493] 化合物126 (30 mg，59%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 113合成。MS (m/z): 439.3 (M+H)。

[0494] 實例B127：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(3-氟吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲醯胺(「化合物127」)：



[0495] 化合物127 (10 mg，39%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 114合成。MS (m/z): 509.2 (M+H)。

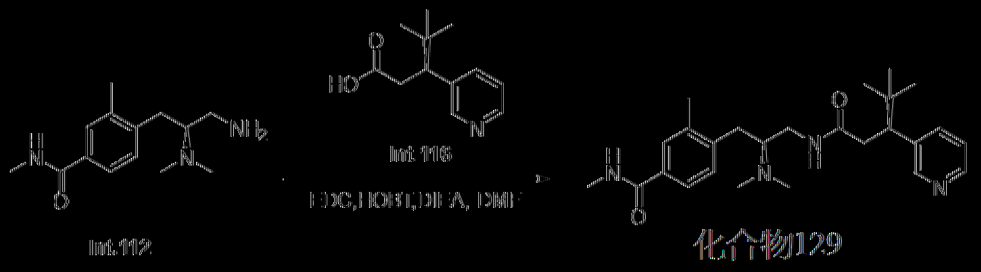
[0496] 實例B128：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(4-氟苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲醯胺(「化合

物128」）：



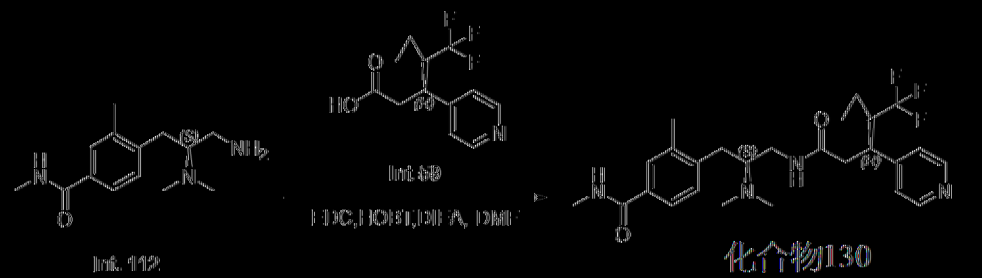
[0497] 化合物128 (32 mg，78%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 115合成。MS (m/z): 508.3 (M+H)。

[0498] 實例B129：製備4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-(吡啶-3-基)戊醯胺基)-2-(二甲胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物129」)：



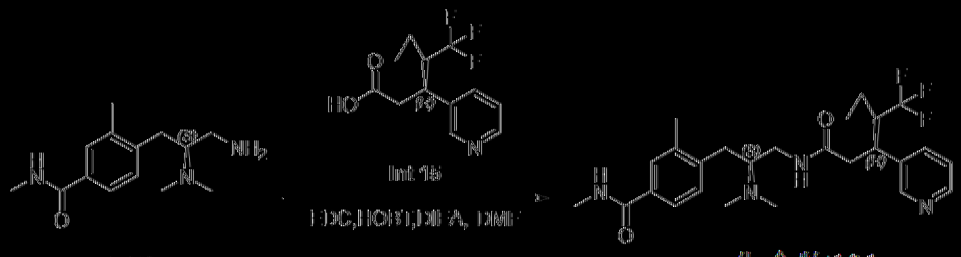
[0499] 化合物129 (14 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 116合成。MS (m/z): 439.3 (M+H)。

[0500] 實例B130：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((S)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物130」)：



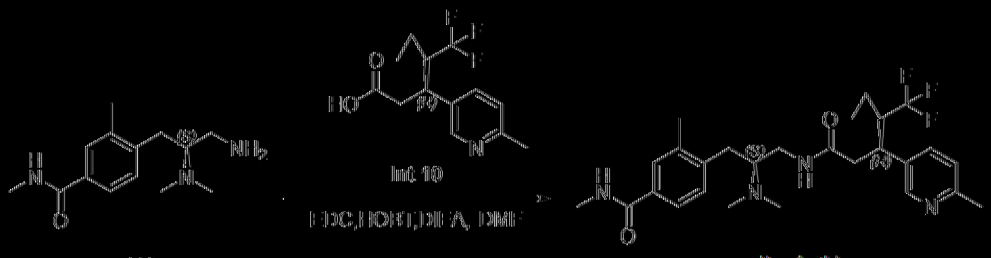
[0501] 化合物130 (32 mg，78%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 59合成。MS (m/z): 491.3 (M+H)。

[0502] 實例B131：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物131」)：



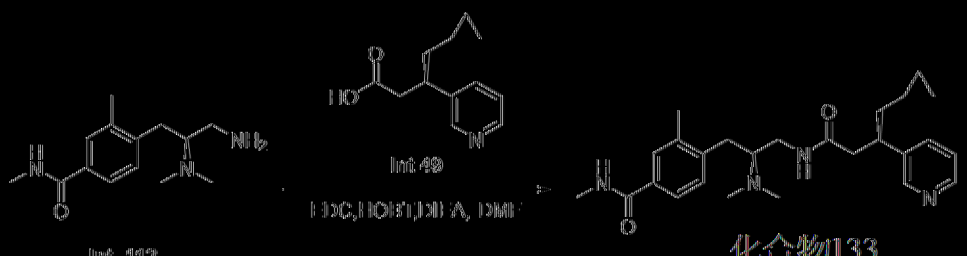
[0503] 化合物131 (32 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 15合成。MS (m/z): 491.3 (M+H)。

[0504] 實例B132：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物132」)：



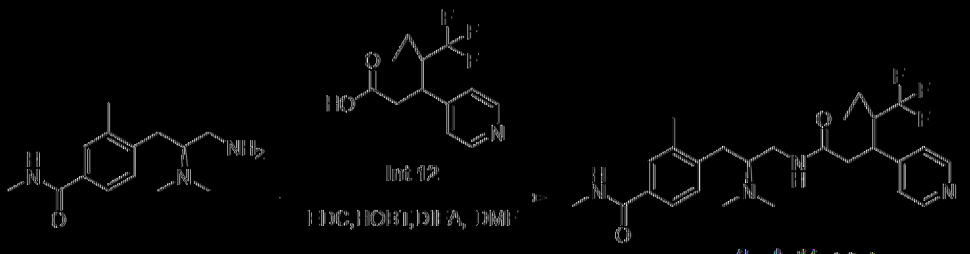
[0505] 化合物132 (32 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 10合成。MS (m/z): 505.3 (M+H)。

[0506] 實例B133：製備4-((S)-3-((R)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物133」)：



[0507] 化合物133 (32 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 49合成。MS (m/z): 437.3 (M+H)。

[0508] 實例B134：製備4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物134」)：



[0509] 化合物134 (28 mg，70%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 12合成。MS (m/z): 491.2 (M+H)。

[0510] 實例B135：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物135」)：



[0511] 化合物135 (28 mg，70%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 9合成。MS (m/z): 506.3 (M+H)。

[0512] 實例B136：製備4-((S)-3-((R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物136」)：



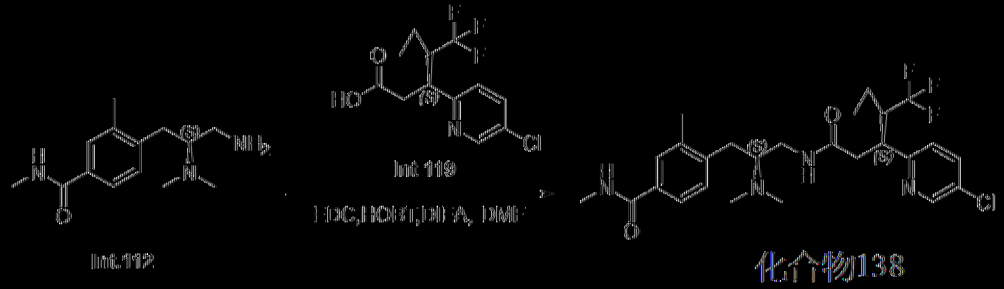
[0513] 化合物136 (18 mg，64%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 117合成。MS (m/z): 526.2 (M+H)。

[0514] 實例B137：製備4-((S)-3-((R)-3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3,3-三甲基苯甲醯胺(「化合物137」)：



[0515] 化合物137 (18 mg，64%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 118合成。MS (m/z): 525.2 (M+H)。

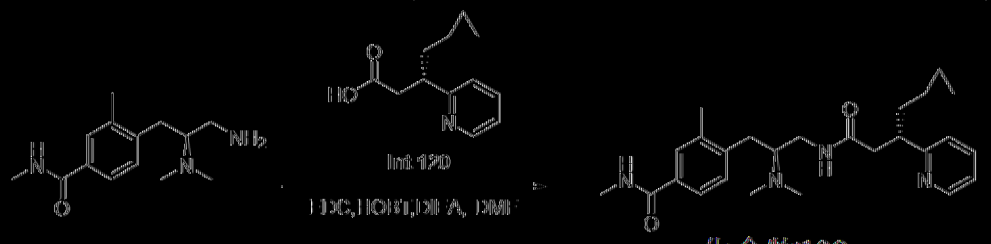
[0516] 實例B138：製備4-((S)-3-((S)-3-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3,3-三甲基苯甲醯胺(「化合物138」)：



[0517] 化合物138 (27 mg，74%)係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 119合成。MS (m/z): 525.2 (M+H)。

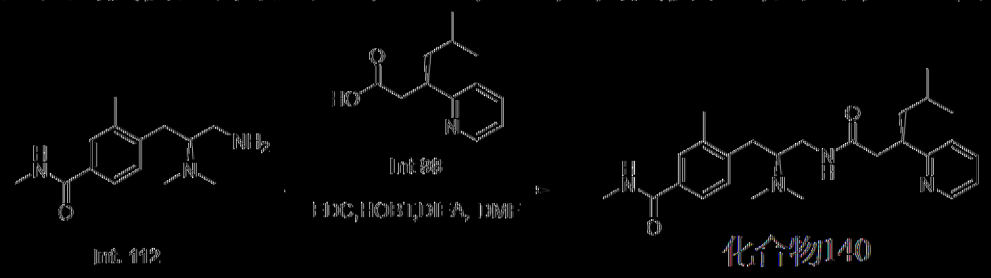
[0518] 實例B139：製備4-((S)-3-((S)-4-環丙基-3-(吡啶-2-基)」

醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物139」):



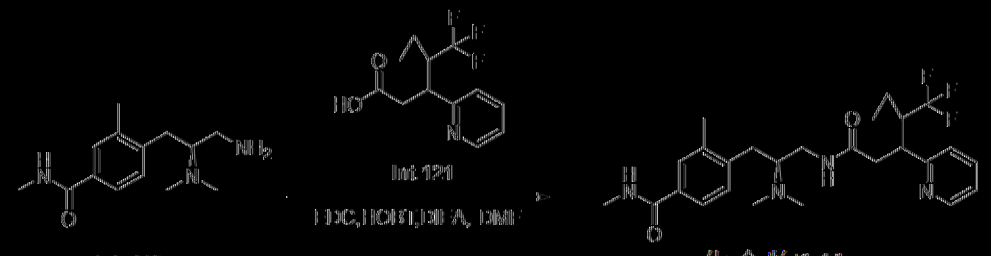
[0519] 化合物139 (10 mg，67%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 120合成。MS (m/z): 437.2 (M+H)。

[0520] 實例B140：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物140」):



[0521] 化合物140 (32 mg，83%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 98合成。MS (m/z): 439.3 (M+H)。

[0522] 實例B141：製備4-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-(吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物141」)



[0523] 化合物141係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 121合成。MS (m/z): 491.3 (M+H)。

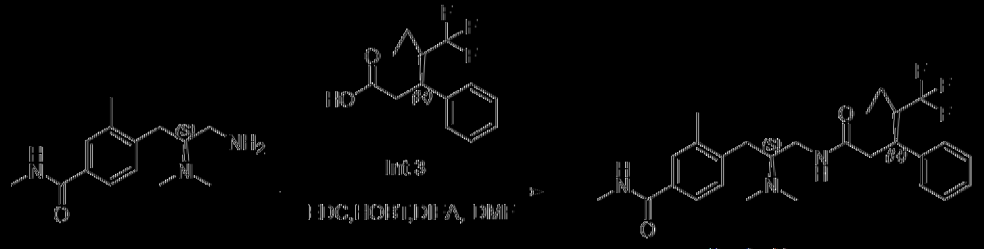
[0524] 實例B142：製備4-((S)-3-((R)-3-(4-氯苯基)-3-(1-(三氟甲

基)環內基)內醯胺基)-2-(二甲基胺基)內基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物142」)：



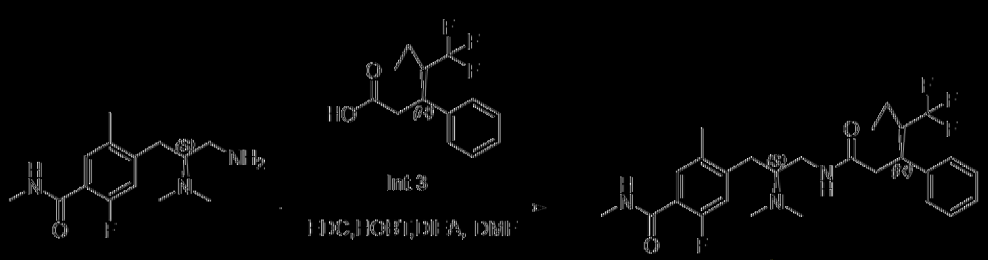
[0525] 化合物142係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 54合成。MS (m/z): 524.2 (M+H)。

[0526] 實例B143：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺基)內基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(「化合物143」)：



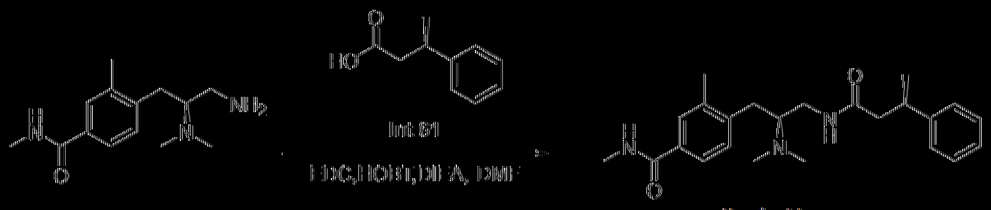
[0527] 化合物143係如實例B9中所描述自Int. 112及Int. 3合成。MS (m/z): 490.3 (M+H)。

[0528] 實例B144：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺基)內基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物144」)：



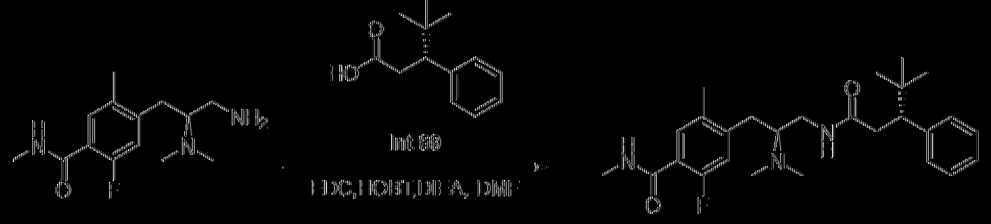
[0529] 化合物144 (25 mg，79%)係如實例B9中所描述由Int. 122及Int. 3合成。MS (m/z): 508.2 (M+H)。

[0530] 實例B145：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物145」)：



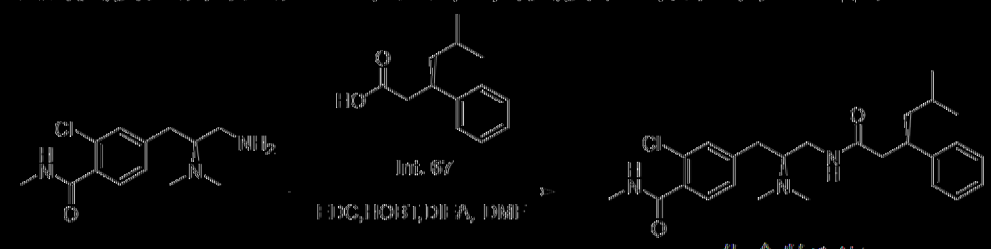
[0531] 化合物145 (43 mg，71%)係如實例B9中所描述由Int. 112及Int. 61合成。MS (m/z): 396.3 (M+H)。

[0532] 實例B146：製備4-((S)-3-((R)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲醯胺(「化合物146」)：



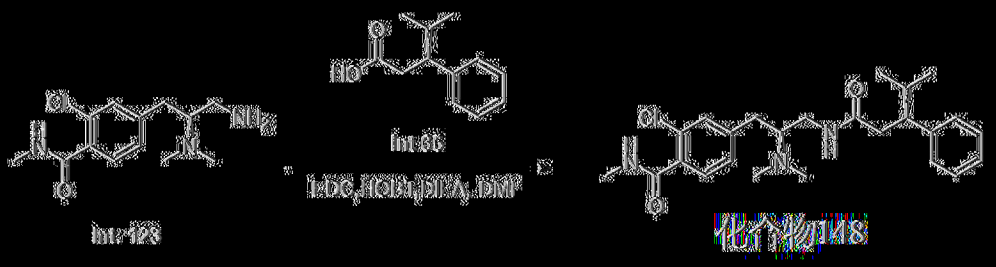
[0533] 化合物146 (52 mg，76%)係如實例B9中所描述由Int. 122及Int. 69合成。MS (m/z): 456.3 (M+H)。

[0534] 實例B147：製備2-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-苯基己醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物147」)：



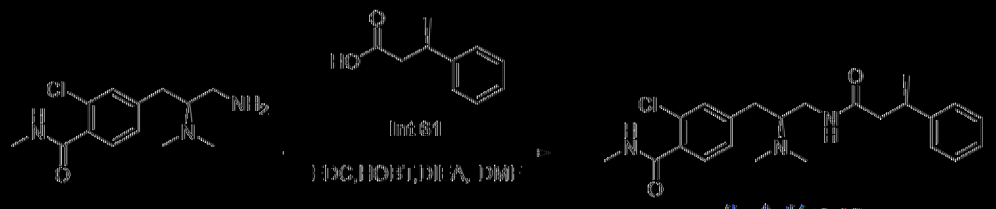
[0535] 化合物147 (35 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 123及Int. 67合成。MS (m/z): 458.3 (M+H)。

[0536] 實例B148：製備2-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-4-甲基-3-苯基戊醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物148」)：



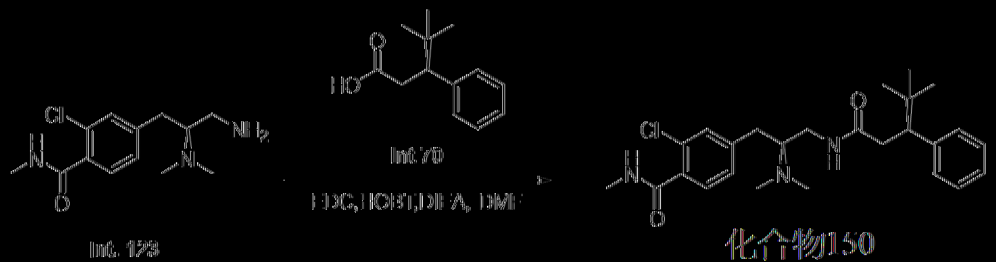
[0537] 化合物148 (35 mg，67%)係如實例B9中所描述自Int. 123及Int. 65合成。MS (m/z): 444.3 (M+H)。

[0538] 實例B149：製備2-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-苯基戊醯胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物149」)：



[0539] 化合物149 (22 mg，81%)係如實例B9中所描述自Int. 123及Int. 61合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

[0540] 實例B150：製備2-氯-4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-N-甲基苯甲醯胺(「化合物150」)：



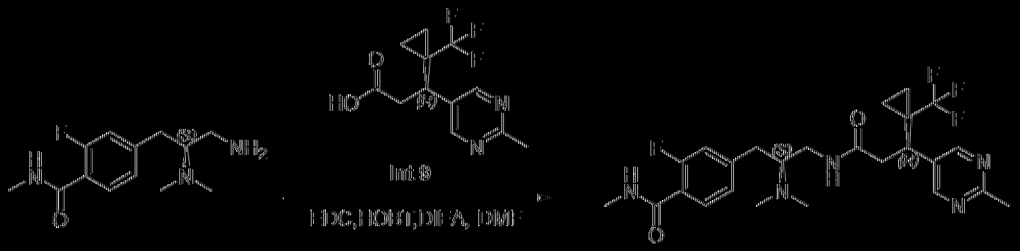
[0541] 化合物150 (22 mg，81%)係如實例B9中所描述自Int. 123及Int. 70合成。MS (m/z): 458.3 (M+H)。

[0542] 實例B151：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(5-氟吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物151」)：



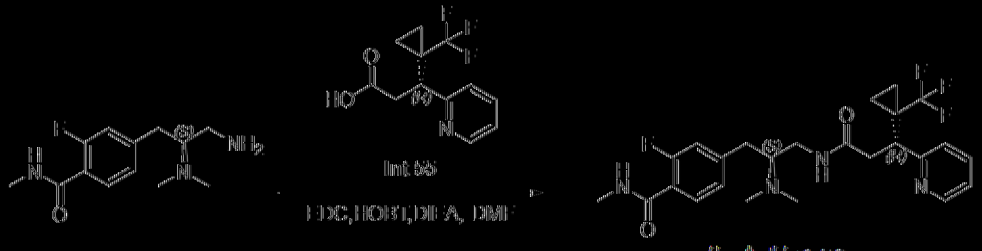
[0543] 化合物151 (22 mg，81%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 34合成。MS (m/z): 461.3 (M+H)。

[0544] 實例B152：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物152」)：



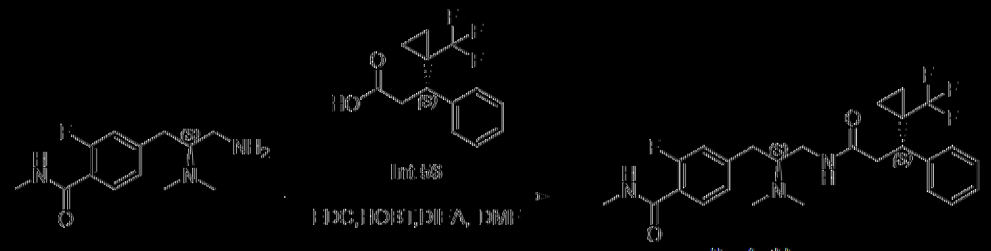
[0545] 化合物152 (40 mg，74%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 9合成。MS (m/z): 510.3 (M+H)。

[0546] 實例B153：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-3-(吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物153」)：



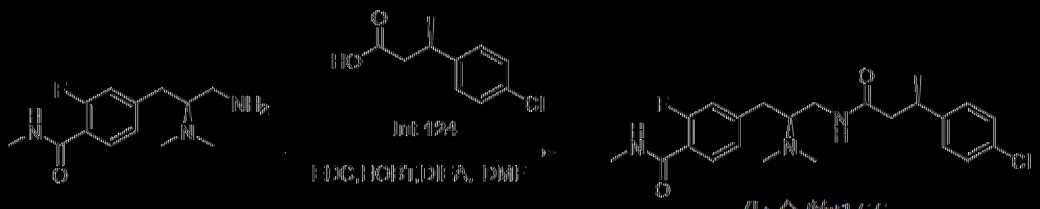
[0547] 化合物153 (19 mg，54%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 55合成。MS (m/z): 495.2 (M+H)。

[0548] 實例B154：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物154」)：



[0549] 化合物154 (25 mg，77%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 56合成。MS (m/z): 494.3 (M+H)。

[0550] 實例B155：製備4-((S)-3-((R)-3-(4-氯苯基)丁醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物155」)：



[0551] 化合物155 (71 mg，83%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 124合成。MS (m/z): 434.2 (M+H)。

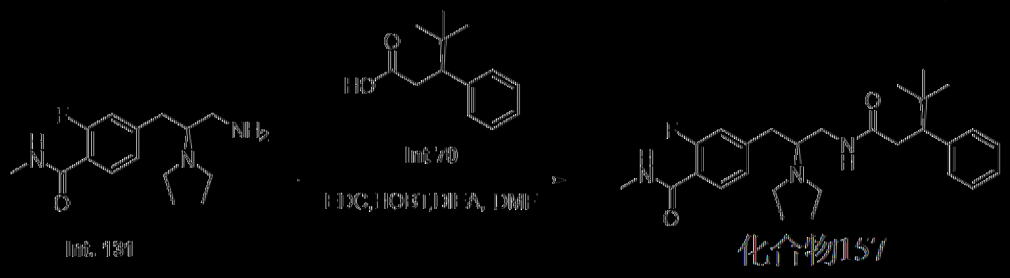
[0552] 實例B156：製備4-((S)-3-((S)-3-(4-氯苯基)丁醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物156」)：



[0553] 化合物156 (41 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 97及

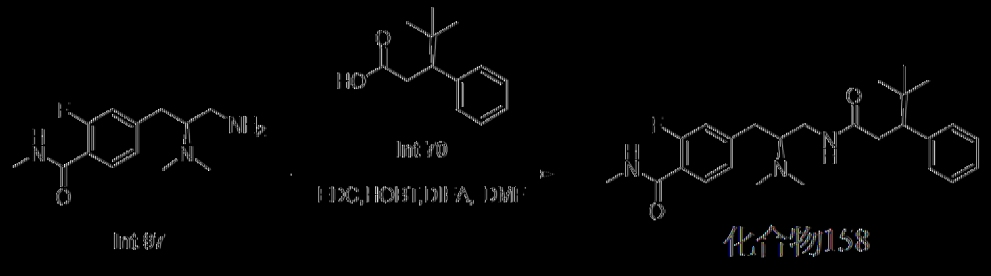
Int. 125合成。MS (m/z): 434.2 (M+H)。

[0554] 實例B157：製備4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(吡咯啶-1-基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物157」)：



[0555] 化合物157 (41 mg，63%)係如實例B9中所描述由Int. 131及Int. 70合成。MS (m/z): 468.3 (M+H)。

[0556] 實例B158：製備4-((S)-3-((S)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物158」)：



[0557] 化合物158 (42 mg，77%)係如實例B9中所描述由Int. 97及Int. 70合成。MS (m/z): 442.3 (M+H)。

[0558] 實例B159：製備4-((S)-3-((R)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺基)-2-(二甲基胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物159」)：



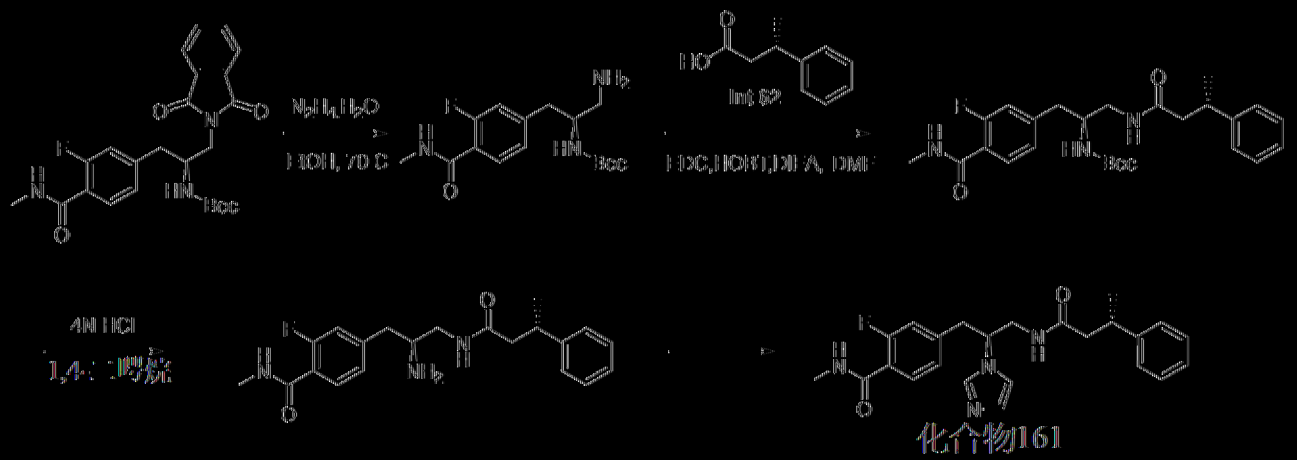
[0559] 化合物159 (600 mg，83%)係如實例B9中所描述由Int. 97及Int. 69合成。MS (m/z): 442.3 (M+H)。

[0560] 實例B160：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-5-甲基-3-苯基己醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物160」)：



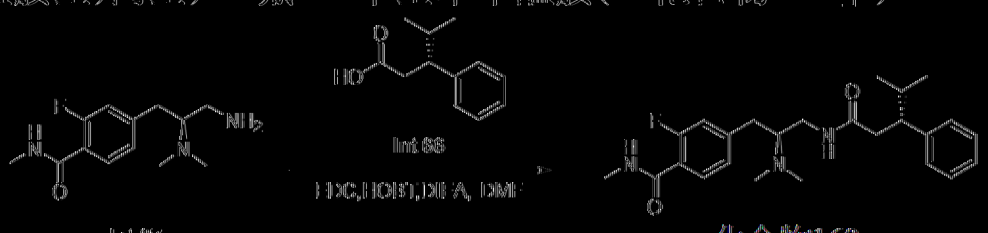
[0561] 化合物160 (9 mg，43%)係如實例B9中所描述自Int. 97及Int. 67合成。MS (m/z): 442.3 (M+H)。

[0562] 實例B161：製備4-((S)-2-(1H-咪唑-1-基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物161」)：



[0563] 化合物161 (15 mg，56%)係如實例B9中所描述合成。MS (m/z): 423.2 (M+H)。

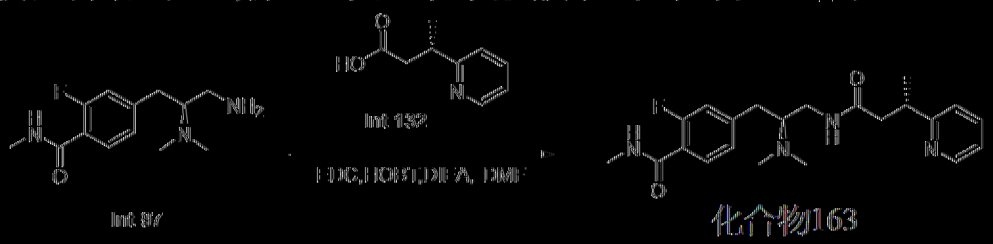
[0564] 實例B162：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((R)-4-甲基-3-苯基戊醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物162」)：



[0565] 化合物162 (44 mg，69%)係如實例B9中所描述自Int. 97及

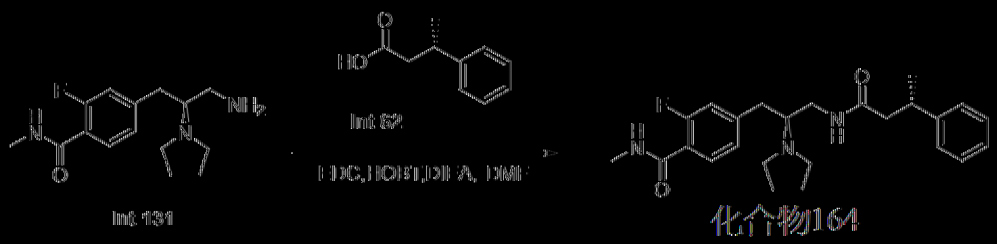
Int. 66合成。MS (m/z): 428.3 (M+H)。

[0566] 實例B163：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(吡啶-2-基)丁醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物163」)：



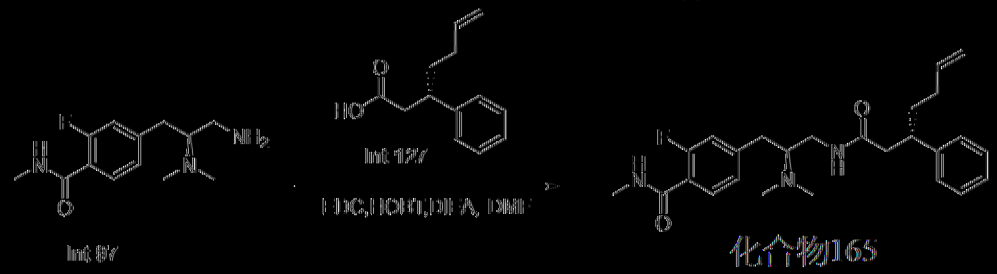
[0567] 化合物163 (44 mg，69%)係如實例B9中所描述由Int. 97及Int. 132合成。MS (m/z): 401.2 (M+H)。

[0568] 實例B164：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物164」)：



[0569] 化合物164 (45 mg，82%)係如實例B9中所描述由Int. 131及Int. 62合成。MS (m/z): 426.3 (M+H)。

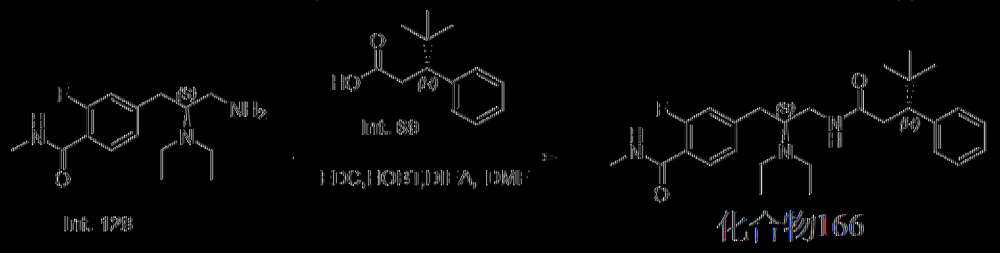
[0570] 實例B165：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基戊醯胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(「化合物165」)：



[0571] 化合物165 (35 mg，72%)係如實例B9中所描述由Int. 97及Int. 127合成。MS (m/z): 440.3 (M+H)。

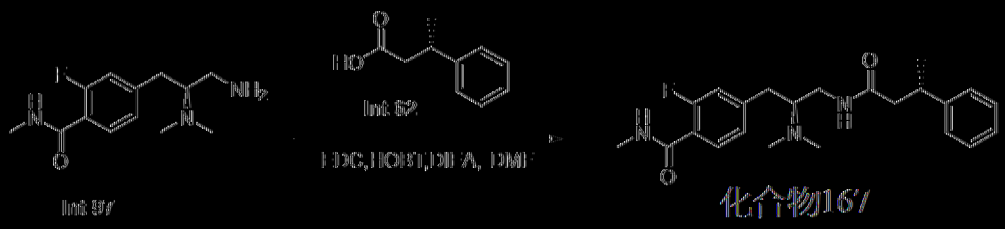
[0572] 實例B166：製備4-((S)-2-(二乙基胺基)-3-((R)-4,4-二甲基

-3-苯其戊醯胺其)內其)-2-氟-N-甲其苯甲醯胺(「化合物166」)：



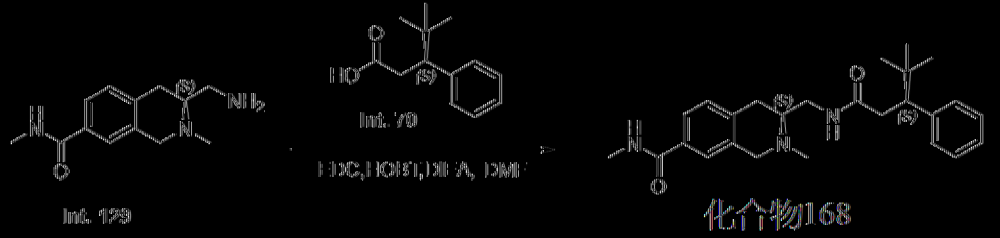
[05'73] 化合物166 (47 mg，62%)係如實例B9中所描述由Int. 128及Int. 69合成。MS (m/z): 470.3 (M+H)。

[05'74] 實例B167：製備4-((S)-2-(二甲其胺其)-3-((S)-3-苯其]醯胺其)內其)-2-氟-N-甲其苯甲醯胺(「化合物167」)：



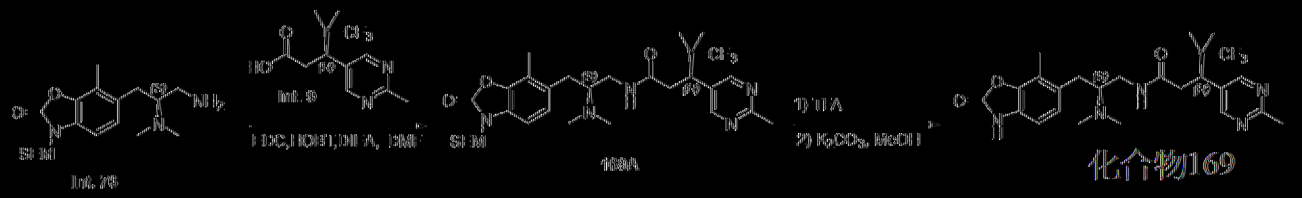
[05'75] 化合物167 (35 mg，62%)係如實例B9中所描述由Int. 97及Int. 62合成。MS (m/z): 400.3 (M+H)。

[05'76] 實例B168：製備(S)-3-(((S)-4,4-二甲其-3-苯其戊醯胺其)甲其)-N,2-二甲其-1,2,3,4-四氫其喹啉-7-甲醯胺(「化合物168」)：



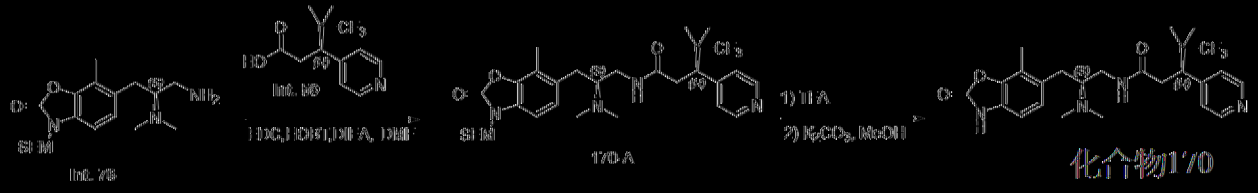
[05'77] 化合物168 (40 mg，75%)係如實例B9中所描述由Int. 129及Int. 70合成。MS (m/z): 422.2 (M+H)。

[05'78] 實例B169：製備(R)-N-((S)-2-(二甲其胺其)-3-(7-甲其-2-側氧其-2,3-二氫苯并[d]㗁唑-6-其)內其)-3-(2-甲其嘧啶-5-其)-3-(1-(三氟甲其)環內其)內醯胺(「化合物169」)：



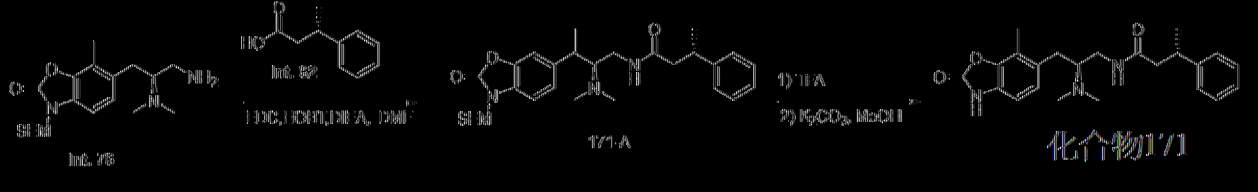
[0579] 化合物169 (9 mg，10%)係如實例B9中所描述自Int. 76及Int. 9合成。MS (m/z): 506.2 (M+H)。

[0580] 實例B170：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物170」)：



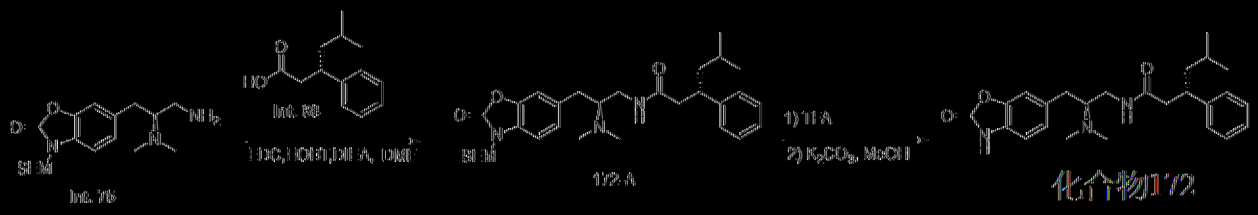
[0581] 化合物170 (27.4 mg，41%)係如實例B9中所描述自Int. 76及Int. 59合成。MS (m/z): 491.2 (M+H)。

[0582] 實例B171：製備(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(7-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-3-苯基丁醯胺(「化合物171」)：



[0583] 化合物171 (14.5 mg，18%)係如實例B9中所描述自Int. 76及Int. 62合成。MS (m/z): 396.2 (M+H)。

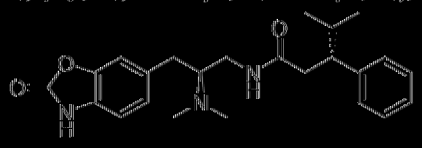
[0584] 實例B172：製備(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-5-甲基-3-苯基己醯胺(「化合物172」)：



[0585] 步驟1：化合物172-A係如實例B9中所描述自Int. 75及Int. 68合成。

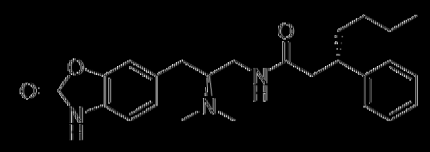
[0586] 步驟2：在室溫攪拌(1S,2S)-N-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-(2-側氧基-3-{[2-(三甲矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-2-苯基環丙烷-1-甲醯胺(172-A，950 mg，1.86 mmol)於TFA (10 mL)中之溶液1h。LC/MS顯示轉化為產物172-A。將混合物濃縮至乾燥，溶解於MeOH (3 mL)中，且添加碳酸鉀(99.9 mg 0.723 mmol)並在室溫繼續攪拌16h。將混合物濃縮至乾燥，溶解於水中，用2N HCl酸化至pH 6-7，用DCM萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到(3S)-N-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)丙基]-5-甲基-3-苯基己醯胺(40 mg，63.7%)。MS (m/z): 424.3 (M+H)。

[0587] 實例B173：製備(R)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-4-甲基-3-苯基戊醯胺(「化合物173」)：



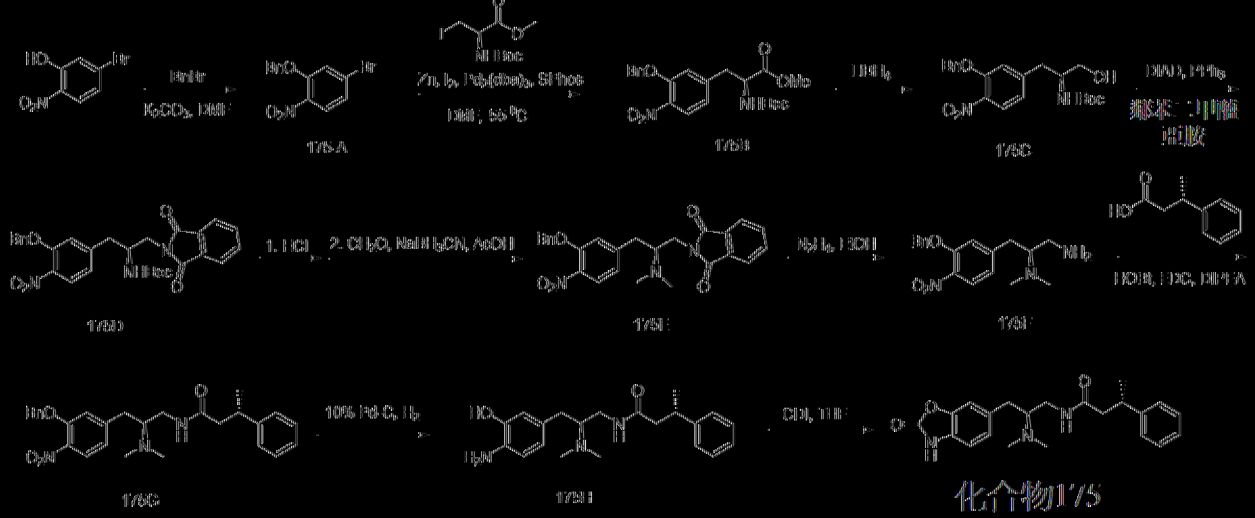
[0588] 化合物173 (23 mg，33%)係如實例B172中所描述合成。MS (m/z): 410.2 (M+H)。

[0589] 實例B174：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-苯基庚醯胺(「化合物174」)：



[0590] 化合物174係如實例B175中所描述合成。MS (m/z): 424.3 (M+H)。

[0591] 實例B175：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物175」)：



[0592] 步驟1：製備2-(苯甲基氧基)-4-溴-1-硝基苯(175A)：將5-溴-2-硝基苯酚(5 g，22.9 mmol)、苯甲基溴(3.0 mL，25.2 mmol)及碳酸鉀(10 g，72.3 mmol)之混合物溶解於DMF (36 mL)中且在室溫攪拌過夜。在冷卻至環境溫度後，用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。隨後分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。粗物質藉由急驟管柱層析(9:1己烷/乙酸乙酯)純化，得到呈淡黃色固體之2-(苯甲基氧基)-4-溴-1-硝基苯(8.25 g，97%)。LC-MS 332.0 (M+Na)。

[0593] 步驟2：製備(S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯(175B)：將鋅粉(1.6 g，24.5 mmol)添加至火焰乾燥的圓底燒瓶(100 mL)中，隨後用氮氣吹掃。經由注射器添加無水

DMF (10 mL)，然後添加碘(150 mg)於無水DMF (1 mL)中之溶液。觀測到DMF自無色至黃色且再次恢復之顏色變化。5 min之後，添加碘丙胺酸(2.47 g，7.49 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液，緊接著添加碘(150 mg)於無水DMF (1 mL)中之溶液。在室溫攪拌溶液且產生明顯的放熱。當溶液冷卻(約20 min)時，經由注射器將$Pd_2(dba)_3$ (312 mg，0.34 mmol)、SPhos (279 mg，0.68 mmol)及2-(苯甲基氧基)-4-溴-1-硝基苯(175A，2.1 g，6.81 mmol)於無水DMF (9 mL)中之混合物添加至燒瓶中。在正氮氣壓下，於55℃加熱反應混合物過夜。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯(100 mL)及水(30 mL)。在室溫下攪拌30 min後，隨後經由矽藻土(80 g)過濾混合物且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。隨後用水(4×100 mL)洗滌黃色濾液。在經無水$MgSO_4$乾燥且真空濃縮之後，粗反應混合物藉由急驟層析純化，用乙酸乙酯-己烷(0至35%)溶離，得到呈白色固體之產物(2.1 g，71%)。MS (m/z): 453.2 (M+Na)。

【0594】 **步驟3**：在0℃經15 min向(S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙酸甲酯(175B，6 g，13.9 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中緩慢添加$LiBH_4$ (789 mg，36.2 mmol)，隨後在0℃攪拌混合物1 h。隨後在室溫攪拌反應混合物過夜(藉由TLC或LC-MS監測反應進程)。接著將其冷卻至0℃，逐滴添加水(5 mL)及飽和NH_4Cl溶液(10 mL) (需要緩慢添加)。隨後添加水(30 mL)及乙酸乙酯(200 mL)，分離水層且用乙酸乙酯(100 mL)進一步萃取。將合併之有機層用水(40 mL)洗滌，且接著經無水Na_2SO_4乾燥。過濾及濃縮之後，將粗產物進行凍幹過夜且不經進一步純化即用於下一步驟中(5.3 g)。MS (m/z): 425.2 (M+Na)。

【0595】 **步驟4**：製備(S)-(1-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(175D)：在氮氣下，於0℃經20 min向(S)-(1-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(175C，粗產物，5.3 g)、三苯基膦(4.4 g，16.7 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(2.45 g，16.7 mmol)於無水THF (60 mL)中之混合物中逐滴添加DIAD (3.3 mL，16.7 mmol)。隨後將反應混合物自0℃至室溫攪拌過夜。將粗反應混合物與矽膠(20 g)混合，在旋蒸儀上濃縮至乾燥，在120 g矽膠管柱上純化，用EtOAc/己烷(0-50%)溶離，得到呈黃色固體之所需產物(6.0 g，81%，對於兩個步驟)。MS (m/z): 554.2 (M+Na)。

【0596】 **步驟5**：製備(S)-2-(3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(175E)：向(S)-(1-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(175D，4.5 g，8.4 mmol)於無水MeOH (60 mL)中之溶液中添加含4M HCl之二噁烷溶液(19 mL)。在室溫攪拌混合物過夜。隨後蒸發溶劑。固體殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。向以上固體於CH_3CN (60 mL)及水(3 mL)中之懸浮液中添加37%甲醛(3.8 mL，50.7 mmol)、氰基硼氫化鈉(2.1 g，33.8 mmol)。在室溫攪拌10 min之後，添加乙酸(1.45 mL，25.3 mmol)。在室溫攪拌混合物2 h。隨後將反應混合物分配於乙酸乙酯(200 mL)與飽和碳酸氫鈉(40 mL)之間。分離各層，且用更多乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗物質在80 g矽膠管柱上純化，用10% MeOH於DCM: DCM (0-100%)中溶離，得到所需產物(3.2 g)，其不純(根據H-NMR及TLC)且用於下一步驟中。MS (m/z) = 460.2 (M+H)。

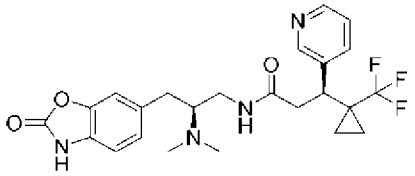
【0597】 **步驟6**：製備(S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺(175F)：向(S)-2-(3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(175E，3.2 g，6.9 mmol)於95%乙醇(50 mL)中之溶液中添加水合肼(2.3 mL，41.8 mmol)。在70℃加熱混合物3h。將粗反應混合物用MeOH (50 mL)稀釋且與矽膠(約10 g)混合，在旋蒸儀上濃縮至乾燥，且接著在40 g矽膠管柱上純化，用10% MeOH於DCM (包括1% NH_4OH): DCM (0-100/100)中溶離，得到呈白色固體之所需產物(1.25 g，45%，經最後3個步驟)。MS(m/z): 330.2 M+H)。

【0598】 **步驟7**：製備(S)-N-((S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(175G)：將(S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺(175F，200 mg，0.6 mmol)及酸(0.67 mmol)溶解於無水DMF (5 mL)中，隨後添加EDCI (140 mg，0.73 mmol)、HOBT (98 mg，0.73 mmol)及DIPEA (0.123 mL，0.73 mmol)。在室溫攪拌反應混合物過夜，隨後用乙酸乙酯及水處理。有機層經無水$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，粗反應混合物藉由急驟層析純化，用10% MeOH於DCM (包括1% NH_4OH): DCM (0-40/100)中溶離，得到呈黃色固體之相應產物(249 mg，86%)。MS (m/z): 476.2 (M+H)。

【0599】 **步驟8**：製備(S)-N-((S)-3-(4-胺基-3-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(175H)：在H_2氛圍下將含(S)-N-((S)-3-(3-(苯甲基氧基)-4-硝基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(175G，240 mg，0.5 mmol)及10%鈀/碳(55 mg，Aldrich)之MeOH (12 mL)攪拌16h。經由Celite®濾片過濾混合物且減壓蒸發濾液，得到標題化合物(185 mg，100%)。MS (m/z): 356.3 (M+H)。

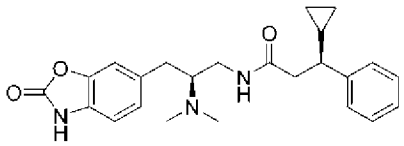
【0600】 **步驟9**：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-苯基丁醯胺(化合物175)。將1,1'-羰基二咪唑(230 mg，1.68 mmol)添加至7 mL (S)-N-((S)-3-(4-胺基-3-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(175，300 mg，0.84 mmol)之THF溶液中，且在60℃加熱該溶液2h。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入100 mL水中且接著用100 mL乙酸乙酯萃取兩次。在用硫酸鈉移除水之後，使用旋轉式閃蒸器移除溶劑，且藉由層析，使用10% MeOH於DCM (包括1% NH_4OH): DCM (0-60/100)中純化矽膠管柱，得到呈白色固體之所需產物(94 mg，52%，經最後3個步驟)。MS (m/z): 382.2 (M+H)。

【0601】 **實例B176：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物176」)：**



【0602】 化合物176 (20 mg，45%)係如實例B175中所描述由(S)-6-(3-胺基-2-(二甲基胺基)丙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(175F)及(S)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸合成。MS (m/z): 477.2 (M+H)。

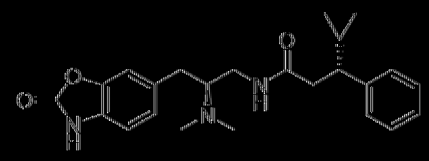
【0603】 **實例B177：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物177」)：**



【0604】 化合物177 (74 mg，70%)係如實例B175中所描述合成。

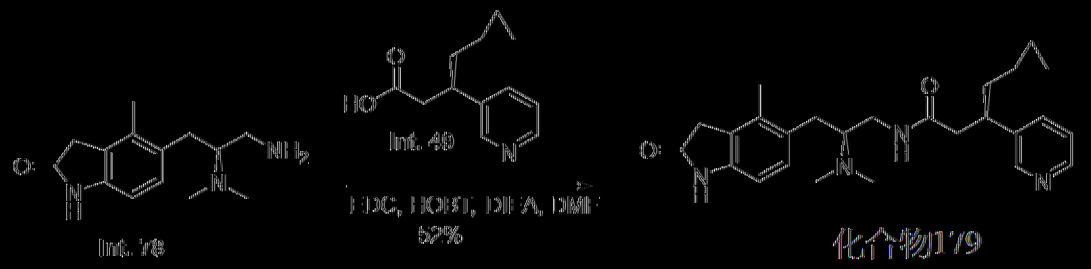
MS (m/z): 408.3 (M+H)。

[0605] 實例B178：製備(R)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]㗁唑-6-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物178」)：



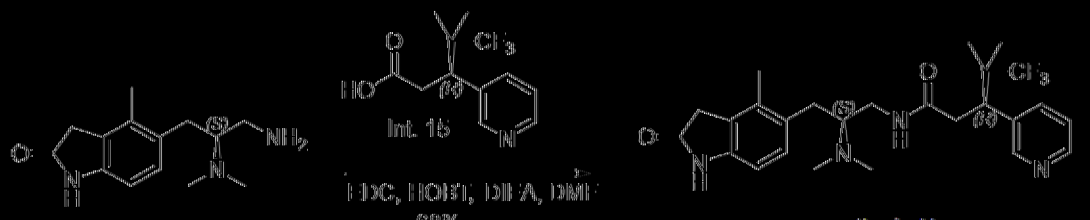
[0606] 化合物178 (40 mg，65%)係如實例B175中所描述合成。MS (m/z): 408.2 (M+H)。

[0607] 實例B179：製備(R)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物179」)：



[0608] 將DIPEA (19.3 mg，150 mmL)添加至5-[(2S)-3-胺基-2-(二甲胺基)丙基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-2-酮(14.8 mg，59.8 mmol)、(3R)-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(12.3 mg，59.8 mmol)、EDC (13.8 mg，71.8 mmol)及HOBt (4.04 mg，29.9 mmol)於1 mL無水DMF中之溶液中。在室溫下攪拌反應物16 h。反應完成之後，將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取(3×)。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，然後經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由SiO_2層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到標題化合物(13.6 mg，52%)。MS(m/z): 435.3 (M+H)。

[0609] 實例B180：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-2-側氧基吡啶-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物180」)：



[0610] 化合物180 (20 mg，68%)係如實例B179中所描述，由Int. 78及Int. 15合成。MS (m/z): 489.2 (M+H)。

[0611] 實例B181：製備(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)丙基]-3-苯基丁醯胺(「化合物181」)：



[0612] 化合物181 (35 mg，73%)係如實例B179中所描述，由Int. 78及Int. 62合成。MS (m/z): 394.2 (M+H)。

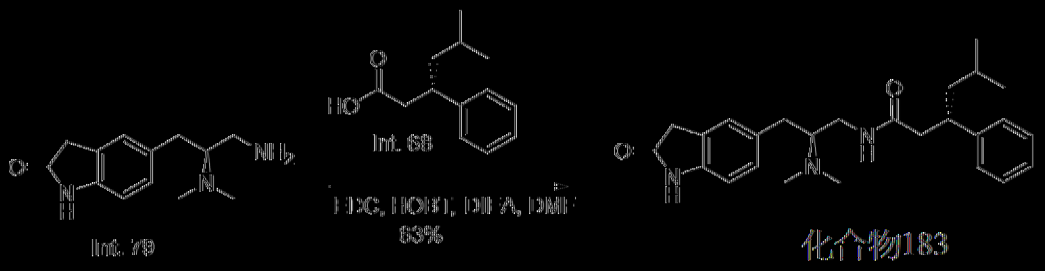
[0613] 實例B182：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基吡啶-5-基)丙基)-4-甲基-3-苯基戊醯胺(「化合物182」)：



[0614] 化合物182 (28 mg，60%)係如實例B179中所描述，由Int. 79及Int. 66合成。MS (m/z): 408.3 (M+H)。

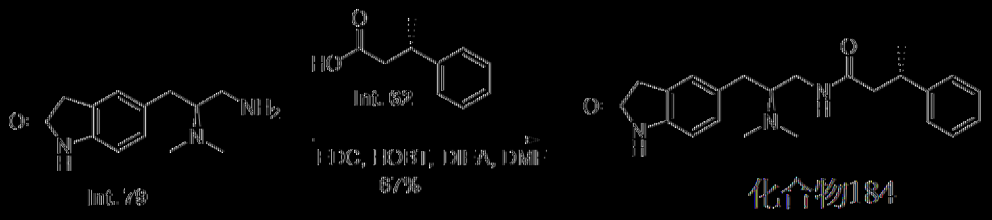
[0615] 實例B183：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基

吡啶啉-5-基)內基)-5-甲基-3-苯基]醯胺(「化合物183」)：



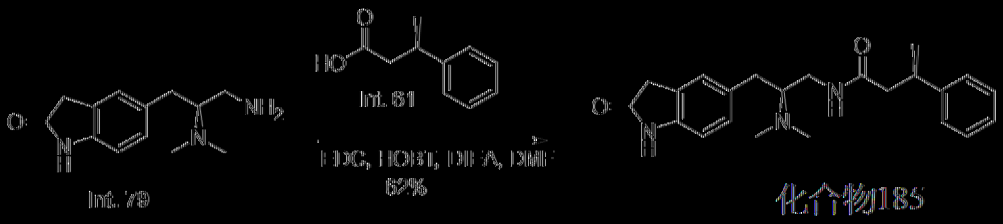
[0616] 化合物183 (22 mg，63%)係如實例B179中所描述自Int. 79及Int. 68合成。MS (m/z): 422.2 (M+H)。

[0617] 實例B184：製備(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)內基]-3-苯基]醯胺(「化合物184」)：



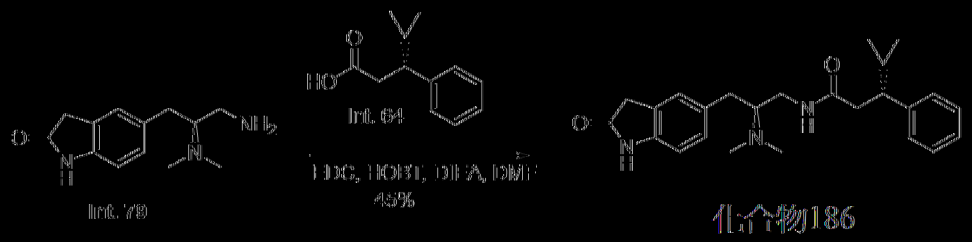
[0618] 化合物184 (206 mg，67%)係如實例B179中所描述自Int. 79及Int. 62合成。MS (m/z): 380.2 (M+H)。

[0619] 實例B185：製備(3R)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)內基]-3-苯基]醯胺(「化合物185」)：



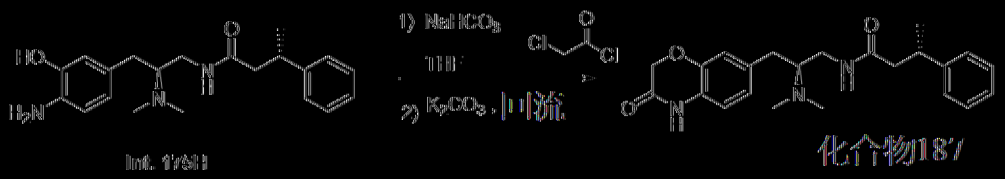
[0620] 化合物185 (31 mg，62%)係如實例B179中所描述自Int. 79及Int. 61合成。MS (m/z): 380.2 (M+H)。

[0621] 實例B186：製備(R)-3-環內基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基吡啶啉-5-基)內基)-3-苯基內醯胺(「化合物186」)：



[0622] 化合物186 (31.6 mg，45%)係如實例B179中所描述由Int. 79及Int. 64合成。MS (m/z): 406.3 (M+H)。

[0623] 實例B187：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-基)丙基)-3-苯基丁醯胺(「化合物187」)：



[0624] 在氮氣下，於0℃經大致15分鐘，將氯乙醯氯(142 mg，1.26 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液逐滴添加至碳酸氫鈉(189 mg，2.25 mmol)及(S)-N-((S)-3-(4-胺基-3-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(175H) (320 mg，0.9 mmol)於THF (3 mL)中之經攪拌懸浮液中。觀測到劇烈起泡且放熱至約25℃。在室溫攪拌所得黃色懸浮液1.5 h。添加碳酸鉀(311 mg，2.25 mmol)，且將混合物加熱至回流並攪拌2 h。使混合物冷卻至40℃且用乙酸乙酯及水稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯萃取水溶液兩次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由急驟管柱層析，使用10% MeOH於DCM: DCM (0-50%)中作為溶離劑純化粗物質，得到呈白色固體之產物(140 mg，39%)。MS (m/z): 396.2。

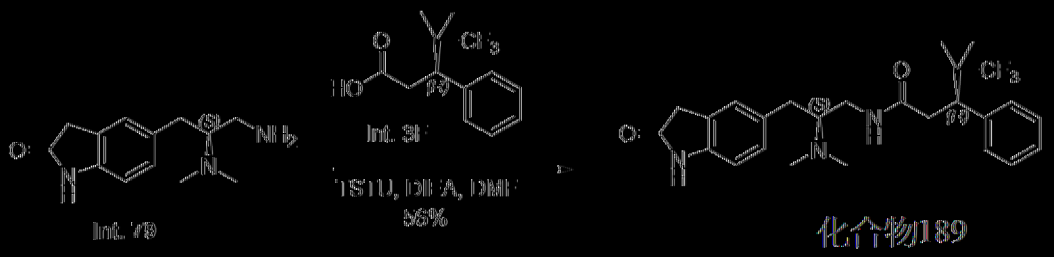
[0625] 實例B188：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基吡咯啉-5-基)丙基)-3-(噁唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(「化合物

188」）：



[0626] 化合物188 (13.1 mg，25%)係如實例B179中所描述由Int. 79及Int. 72合成。MS (m/z): 476.2 (M+H)。

[0627] 實例B189：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(2-側氧基吡咯啶-5-基)丙基)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物189」）：



[0628] 向酸(Int. 72，20.7 mg，0.0802 mmol)及DIEA (20.9 μL，0.120 mmol)於DMF (0.3 mL)中之溶液中一次性添加TSTU (24.1 mg，0.0802 mmol)。在室溫攪拌混合物一小時。隨後向反應混合物中添加胺(Int. 79，18.7 mg，0.0802 mmol)，再繼續攪拌一小時。用乙酸乙酯(15 mL)及飽和$NaHCO_3$、水及鹽水稀釋反應混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在旋蒸儀上濃縮。粗物質經矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM，具有1% NH_4OH)純化，得到標題化合物(21.5 mg，57%)。MS (m/z): 474.3。

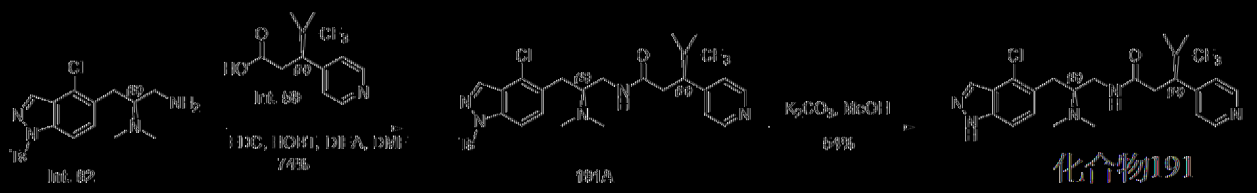
[0629] 實例B190：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吡咯-5-基)丙基)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物190」）：



[0630] 步驟1：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(190A)。在室溫向酸(Int. 4D，49.0 mg，0.190mmol)及DIEA (49.7 μL，0.286 mmol)於DMF (0.3 mL)中之溶液中添加TSTU (57.2 mg，0.190 mmol)。在室溫攪拌混合物40分鐘。將所得溶液注入(Int 84，70.7 mg，0.190 mmol)之懸浮液中且攪拌1 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在旋蒸儀上濃縮。粗物質係在12 g矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM，具有1% NH_4OH)上純化，得到標題化合物(38 mg，33%)。MS (m/z): 612.2 (M+H)。

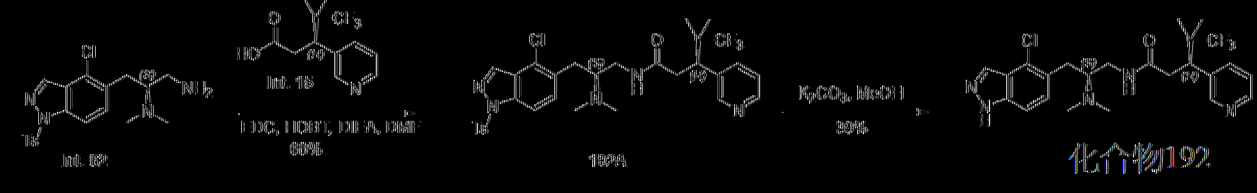
[0631] 步驟2：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-苯基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(化合物190)：在70℃用K_2CO_3 (mg，mmol)處理含化合物190A (36.0 mg，0.0588 mmol)之MeOH (2 mL)持續40分鐘。LCMS顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾燥。將粗物質溶解於DMF(1 mL)/具有0.1% TFA (0.5mL)之H_2O/具有0.1% TFA (0.5 mL)之ACN中，過濾，在C18管柱(0-100%具有0.1% TFA之ACN/0.1% TFA水溶液)上純化。將純溶離份合併，濃縮，藉由飽和$NaHCO_3$ (水溶液)調節pH約9，用DCM萃取(3×)。合併之萃取物經乾燥且濃縮，得到標題化合物(16 mg，59%)。MS (m/z): 459.2 (M+H)。

[0632] 實例B191：製備(R)-N-((S)-3-(4-氯-1H-吲唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(I化合物191$_1$)：



[0633] 化合物191係如實例B190中所描述由Int. 82及Int. 69合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

[0634] 實例B192：製備(R)-N-((S)-3-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物192」)：



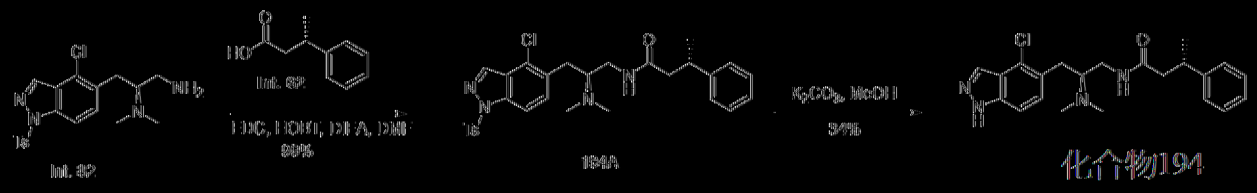
[0635] 化合物192 (25.8 mg，39%)係由192A合成，192A係如實例B190中所描述由Int. 82及Int. 15 (59.7 mg，68%)合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

[0636] 實例B193：製備(R)-N-((S)-3-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物193」)：



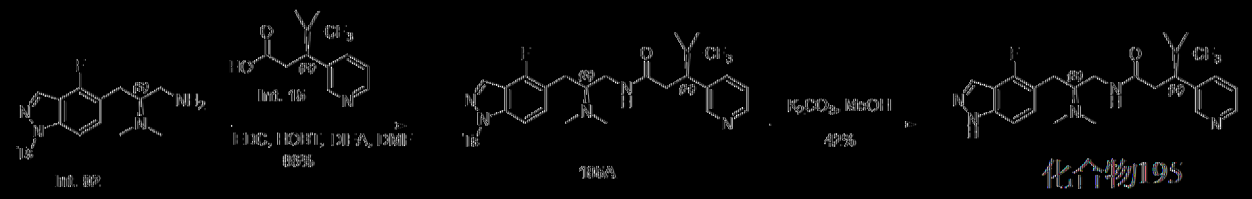
[0637] 化合物193 (29.5 mg，43%)係如實例B190中所描述由Int. 82及Int. 61合成。MS (m/z): 399.2 (M+H)。

[0638] 實例B194：製備(S)-N-((S)-3-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物194」)：



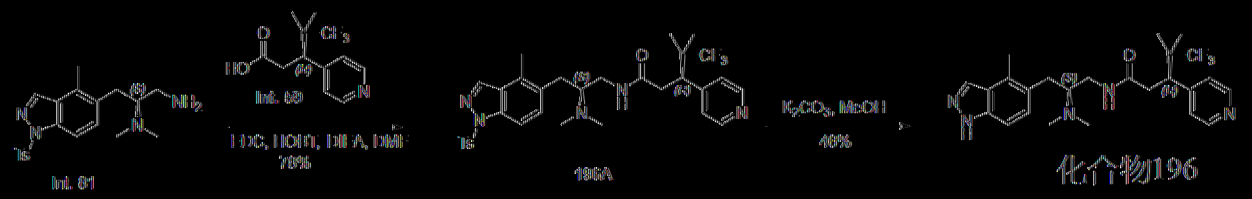
[0639] 化合物194 (23.5 mg，34%)係如實例B190中所描述由Int. 82及Int. 62合成。MS (m/z): 399.2 (M+H)。

[0640] 實例B195：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物195」)：



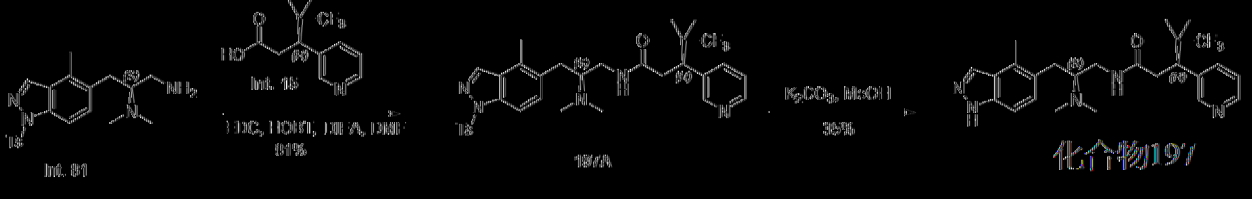
[0641] 化合物195係如實例B190中所描述由Int. 92及Int. 15合成。MS (m/z): 478.2 (M+H)。

[0642] 實例B196：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物196」)：



[0643] 化合物196係如實例B190中所描述由Int. 81及Int. 59合成。MS (m/z): 474.3 (M+H)。

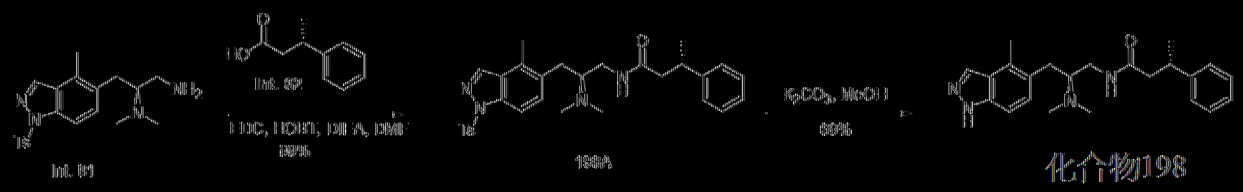
[0644] 實例B197：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物197」)：



[0645] 化合物197係如實例B190中所描述由Int. 81及Int. 15合

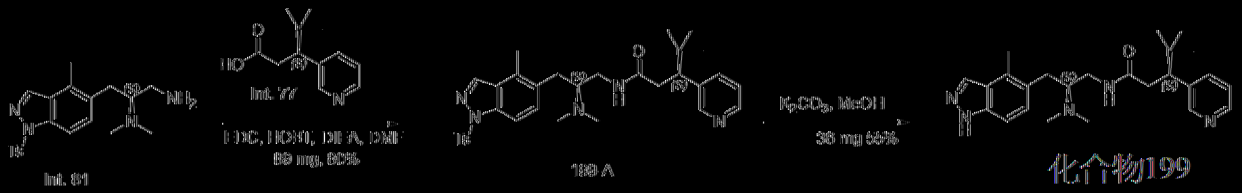
成。MS (m/z): 474.3 (M+H)。

[0646] 實例B198：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物198」)：



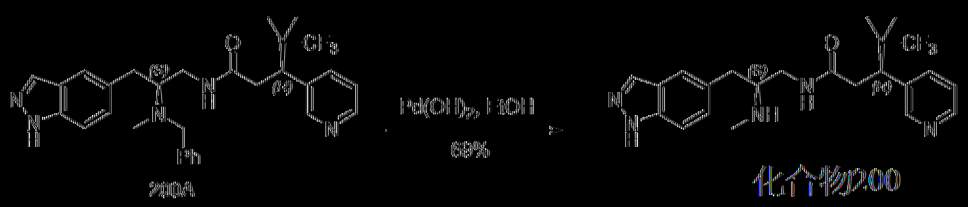
[0647] 化合物198係如實例B190中所描述由Int. 81及Int. 62合成。MS (m/z): 379.3 (M+H)。

[0648] 實例B199：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(1-甲基環丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺(「化合物199」)：



[0649] 化合物199係如實例B190中所描述由Int. 81及Int. 77合成。MS (m/z): 420.3 (M+H)。

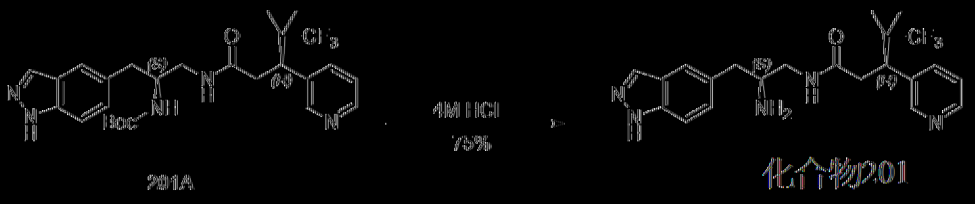
[0650] 實例B200：製備(R)-N-((S)-3-(1H-吲唑-5-基)-2-(甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物200」)：



[0651] 將(R)-N-((S)-2-(苯甲基(甲基)胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(200A，120 mg，0.224 mmol)與氫氧化鈀(II) (100 mg)一起溶解，並接著添加乙醇(5 ml)。將燒瓶

抽空，且隨後用氮氣(氣球)填充。在氮氣球下再攪拌反應物18小時。TLC及LCMS指示產物形成。溶液經由填充矽藻土過濾以移除鈀且濃縮濾液。藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM於1%氫氧化銨中)純化殘餘物，得到標題化合物(55 mg，53%)。MS (m/z): 446.2 (M+H)。

[0652] 實例B201：製備(R)-N-((S)-2-胺基-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺二鹽酸鹽(「化合物201」)：



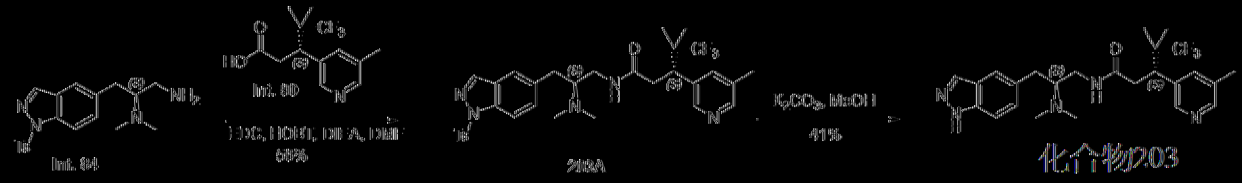
[0653] 將((S)-1-(1H-吲唑-5-基)-3-((R)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(201A，125 mg，0.23 mmol)溶解於1,4-二㗁烷(3 ml)中，且隨後向其逐滴添加氯化氫於1,4-二㗁烷(2 ml，4 M溶液)中之溶液。在室溫攪拌懸浮液18小時。TLC及LCMS指示反應完成。溶液經部分濃縮且接著添加MTBE。藉由過濾收集所沈澱固體。隨後在真空下乾燥固體，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(110 mg，75%)。MS (m/z): 432.2 (M+H)。

[0654] 實例B202：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物202」)：



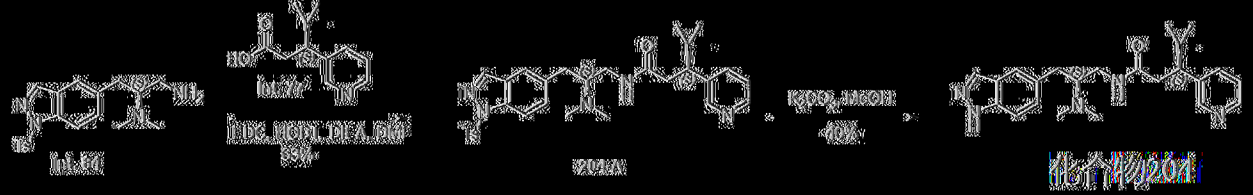
[0655] 化合物202係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 89合成。MS (m/z): 474.2 (M+H)。

[0656] 實例B203：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(5-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物203」)：



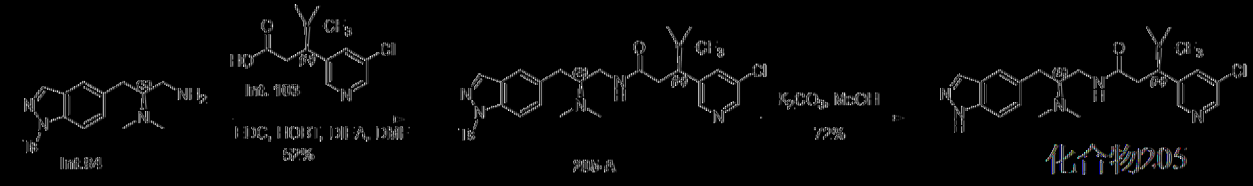
[0657] 化合物203係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 90合成。MS (m/z): 474.3 (M+H)。

[0658] 實例B204：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(1-甲基環丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺(「化合物204」)：



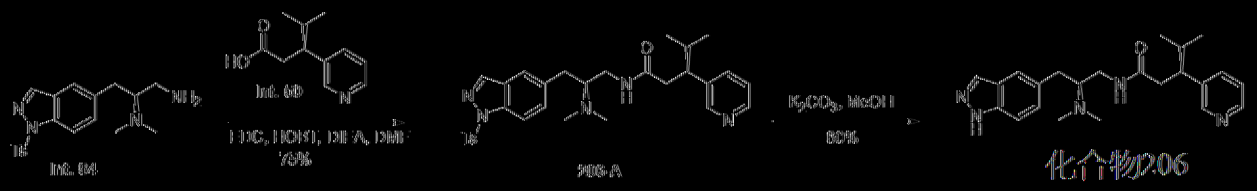
[0659] 化合物204係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 77合成。MS (m/z): 406.3 (M+H)。

[0660] 實例B205：製備(R)-3-(5-氯吡啶-3-基)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物205」)：



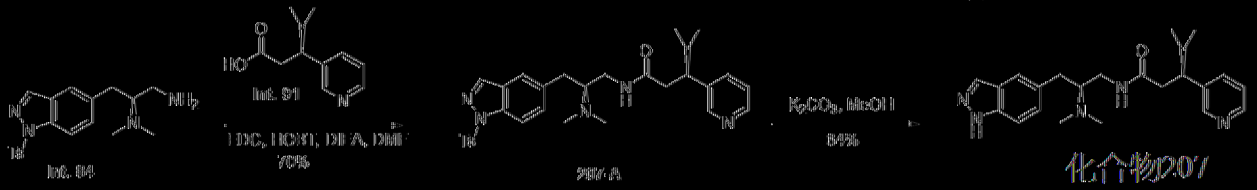
[0661] 化合物205係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 103合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

[0662] 實例B206：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基)戊醯胺(「化合物206」)：



[0663] 化合物206係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 50合成。MS (m/z): 394.2 (M+H)。

[0664] 實例B207：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺（「化合物207」）：



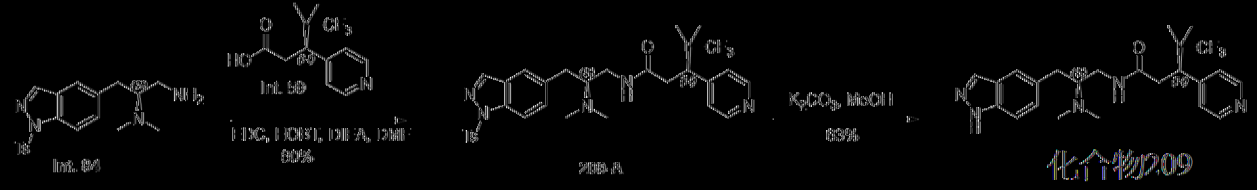
[0665] 化合物207係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 91合成。MS (m/z): 392.1 (M+H)。

[0666] 實例B208：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物208」）：



[0667] 化合物208係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 93合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0668] 實例B209：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物209」）：



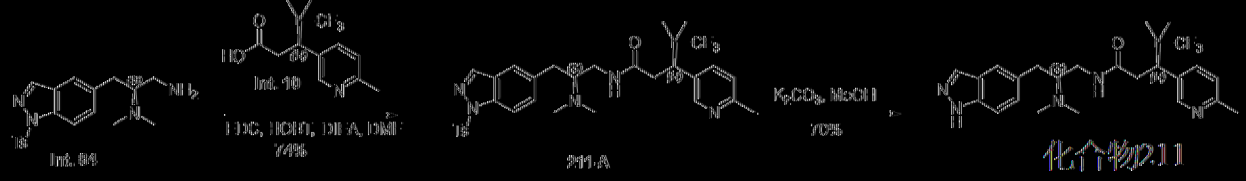
[0669] 化合物209係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 59合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0670] 實例B210：製備(3S)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基]-3-(吡啶-4-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙烯醯胺(「化合物210」)：



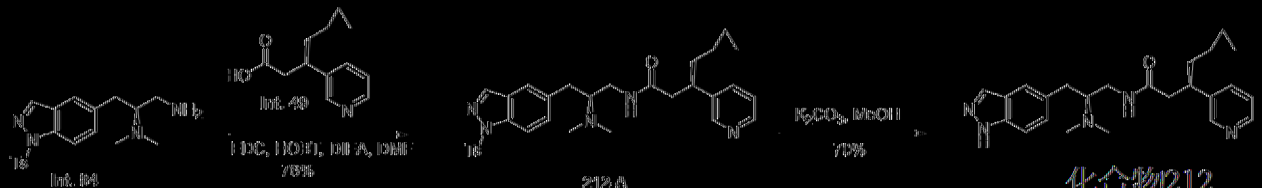
[0671] 化合物210係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 12合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0672] 實例B211：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物211」)：



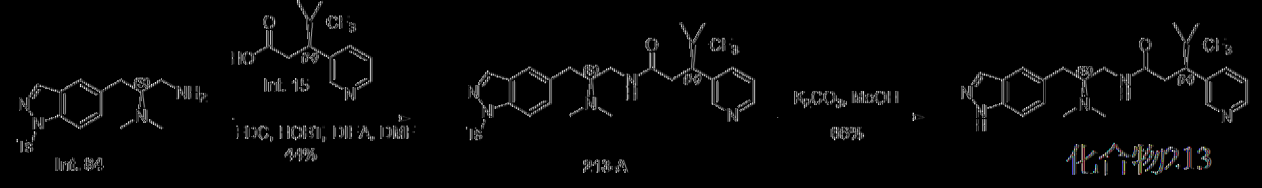
[0673] 化合物211係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 10合成。MS (m/z): 474.3 (M+H)。

[0674] 實例B212：製備(R)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物212」)：



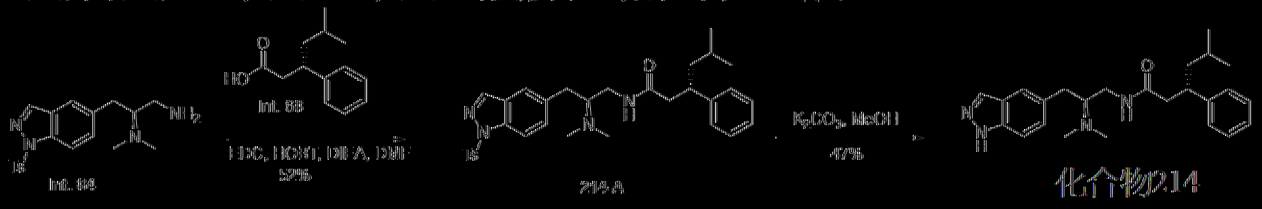
[0675] 化合物212係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 49合成。MS (m/z): 406.2 (M+H)。

[0676] 實例B213：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物213」）：



[0677] 化合物213係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 15合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0678] 實例B214：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-5-甲基-3-苯基己醯胺（「化合物214」）：



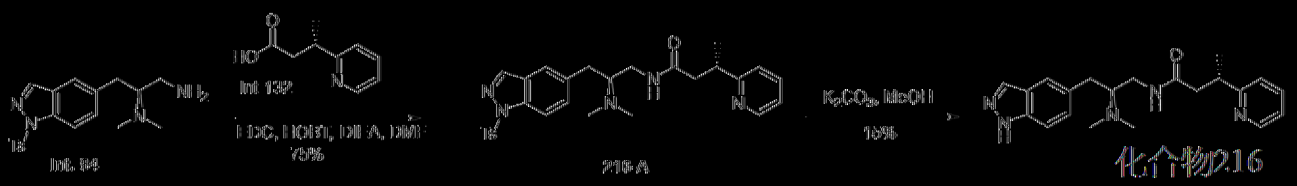
[0679] 化合物214係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 68合成。MS (m/z): 407.3 (M+H)。

[0680] 實例B215：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(3-氟苯基)丙醯胺（「化合物215」）：



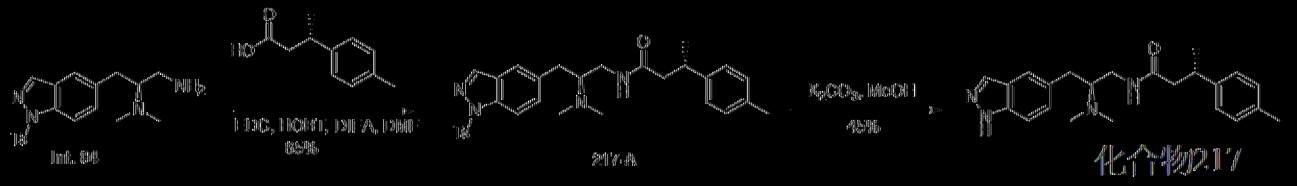
[0681] 化合物215係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 71合成。MS (m/z): 383.2 (M+H)。

[0682] 實例B216：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺（「化合物216」）：



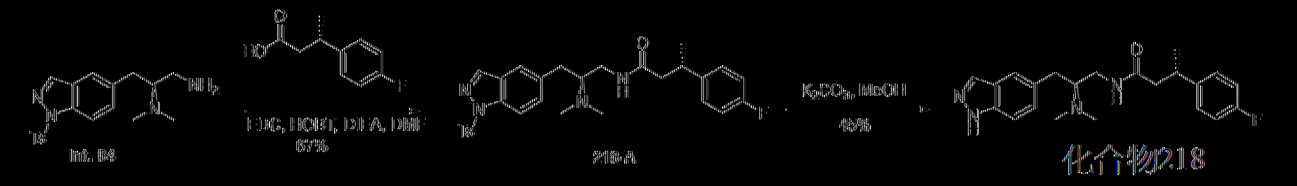
[0683] 化合物216係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 132合成。MS (m/z): 366.3 (M+H)。

[0684] 實例B217：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(對甲苯基)丙醯胺(「化合物217」)：



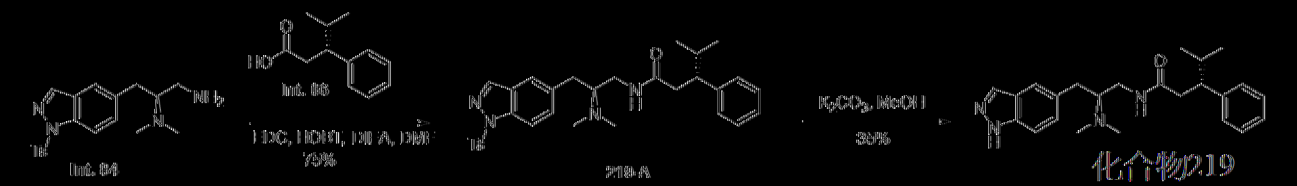
[0685] 化合物217係如實例B190中所描述由Int. 84合成。MS (m/z): 379.2 (M+H)。

[0686] 實例B218：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(4-氟苯基)丙醯胺(「化合物218」)：



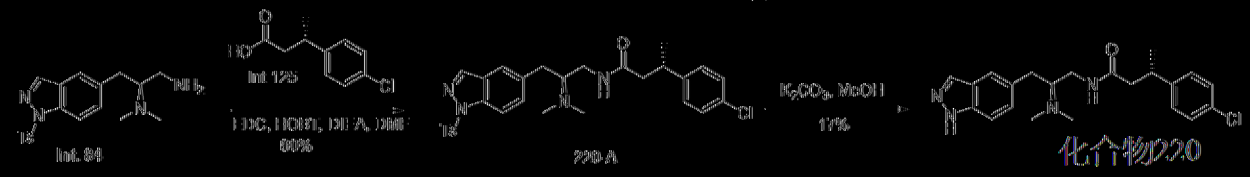
[0687] 化合物218係如實例B190中所描述由Int. 84合成。MS (m/z): 383.2 (M+H)。

[0688] 實例B219：製備(R)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-4-甲基-3-苯基戊醯胺(「化合物219」)：



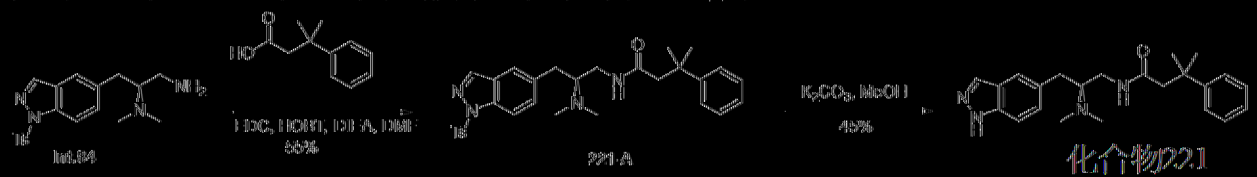
[0689] 化合物219係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 66合成。MS (m/z): 393.3 (M+H)。

[0690] 實例B220：製備(S)-3-(4-氯苯基)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)丙醯胺(「化合物220」)：



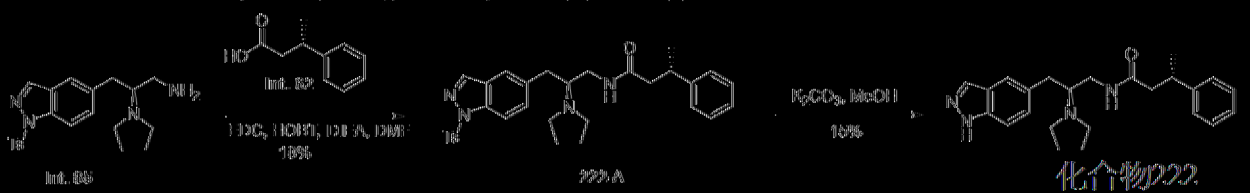
[0691] 化合物220係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 125合成。MS (m/z): 399.2 (M+H)。

[0692] 實例B221：製備(S)-N-(2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-甲基-3-苯基丙醯胺(「化合物221」)：



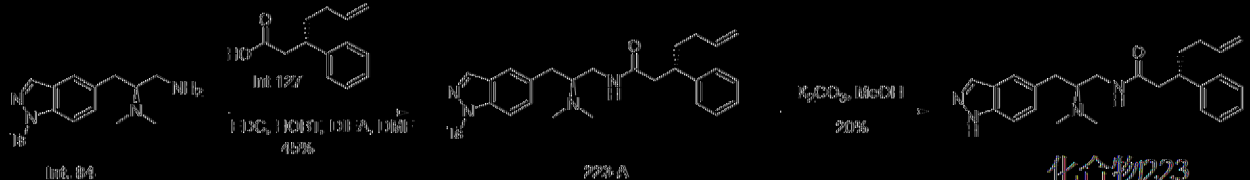
[0693] 化合物221係如實例B190中所描述由Int. 84合成。MS (m/z): 379.4 (M+H)。

[0694] 實例B222：製備(S)-N-((S)-3-(1H-吲唑-5-基)-2-(吡咯烷-1-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物222」)：



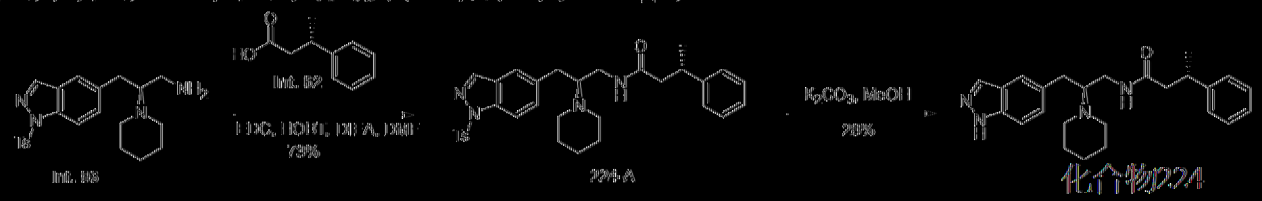
[0695] 化合物222係如實例B190中所描述由Int. 85及Int. 62合成。MS (m/z): 391.2 (M+H)。

[0696] 實例B223：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-苯基-1-丁-5-烯醯胺(「化合物223」)：



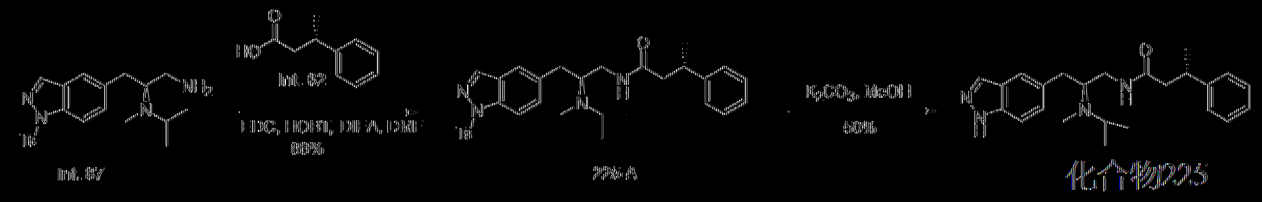
[0697] 化合物223係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 127合成。MS (m/z): 405.3 (M+H)。

[0698] 實例B224：製備(S)-N-((S)-3-(1H-吲唑-5-基)-2-(哌啶-1-基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物224」)：



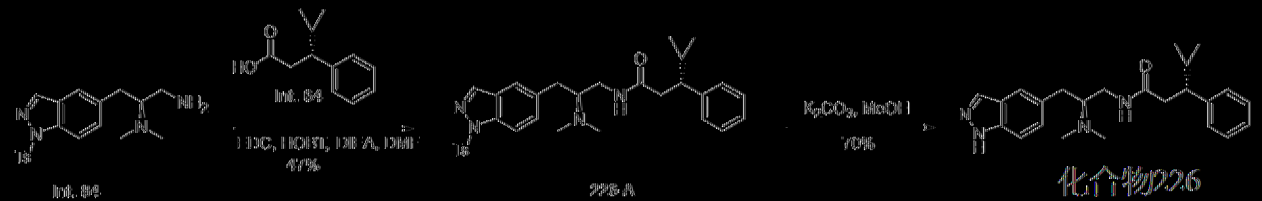
[0699] 化合物224係如實例B190中所描述由Int. 86及Int. 62合成。MS (m/z): 405.2 (M+H)。

[0700] 實例B225：製備(S)-N-((S)-3-(1H-吲唑-5-基)-2-(異丙基(甲基)胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物225」)：



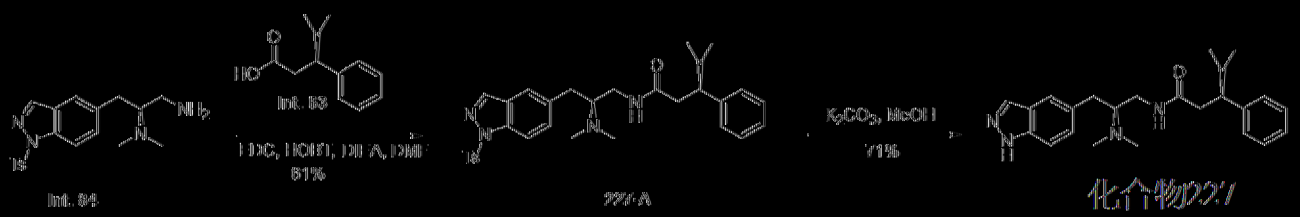
[0701] 化合物225係如實例B190中所描述由Int. 87及Int. 62合成。MS (m/z): 393.2 (M+H)。

[0702] 實例B226：製備(3R)-3-環丙基-N-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基]-3-苯基丙醯胺(「化合物226」)：



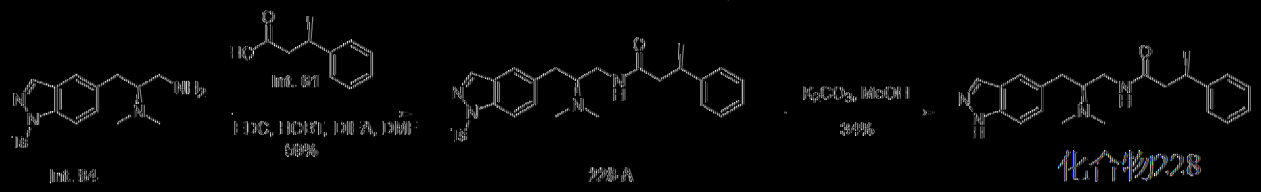
[0703] 化合物226係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 64合成。MS (m/z): 391.3 (M+H)。

[0704] 實例B227：製備(3S)-3-環丙基-N-[(2S)-2-(二甲胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基]-3-苯基丙醯胺(「化合物227」)：



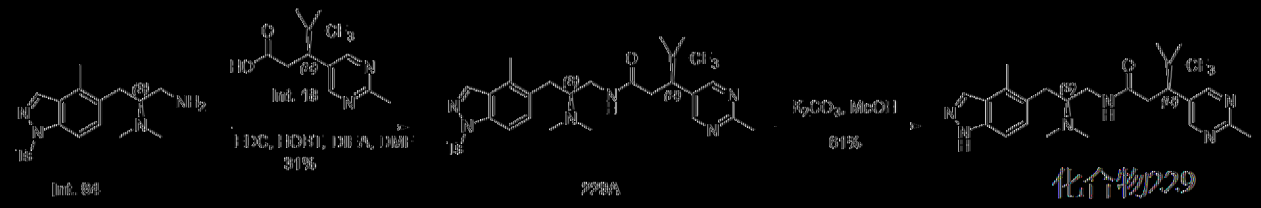
[0705] 化合物227係如實例B190中所描述自Int. 84及Int. 63合成。MS (m/z): 391.3 (M+H)。

[0706] 實例B228：製備(3R)-N-[(2S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基]-3-苯基-吡咯啶-1-甲醯胺(「化合物228」)：



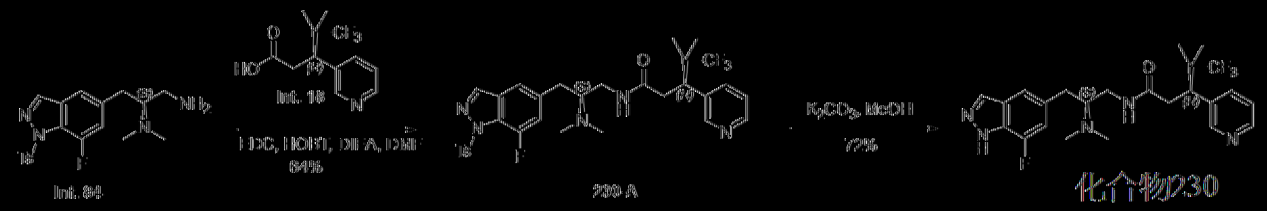
[0707] 化合物228係如實例B190中所描述自Int. 84及Int. 61合成。MS (m/z): 365.2 (M+H)。

[0708] 實例B229：製備(3R)-N-((2S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)吡咯啶-1-甲醯胺(「化合物229」)：



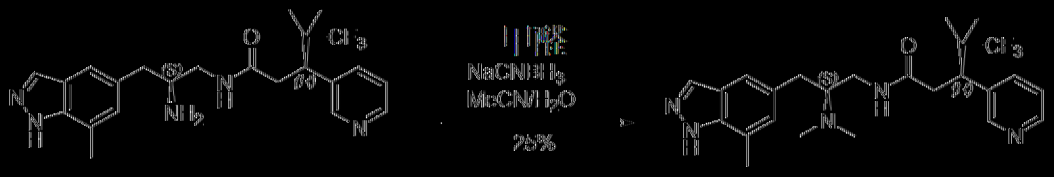
[0709] 化合物229係如實例B190中所描述自Int. 84及Int. 18合成。MS (m/z): 489.3 (M+H)。

[0710] 實例B230：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(7-氟-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)吡咯啶-1-甲醯胺(「化合物230」)：



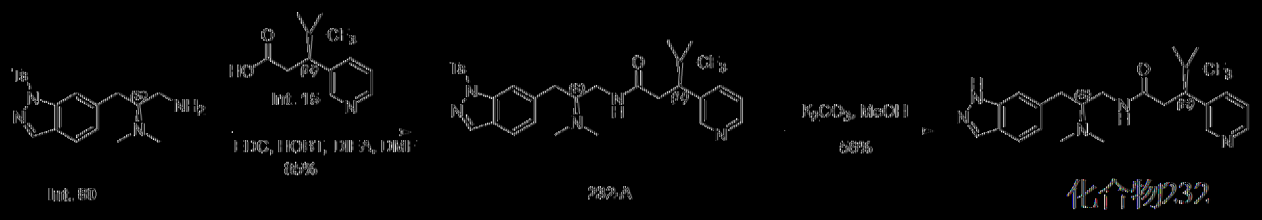
[0711] 化合物230係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 18合成。MS (m/z): 478.2 (M+H)。

[0712] 實例B231：製備雙(三氟乙酸)(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物231」)：



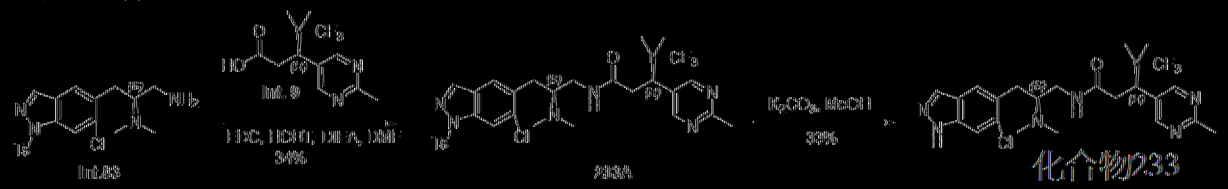
[0713] 向(R)-N-((S)-2-胺基-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺鹽酸鹽(78.0 mg，146 μmol)於8:2 CH_3CN:水(1 mL)中之溶液中添加$NaBH_3(CN)$ (27.5 mg，3 eq.，437 μmol)，並接著添加甲醛37%w/w (47.3 mg，4 eq.，583 μmol)。LCMS顯示完全轉化。添加飽和$NaHCO_3$ (2 mL)。真空移除乙腈。向殘餘物中添加更多飽和$NaHCO_3$ (額外10 mL)，達到pH 67，用EtOAc萃取(3×)。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM + 1% NH_4OH)純化，隨後藉由逆相製備型HPLC再次純化。將純溶離份濃縮至乾燥，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(27.5 mg，25%)。MS (m/z): 474.2 (M+H)。

[0714] 實例B232：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-6-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物232」)：



[0715] 化合物232係如實例B190中所描述由Int. 80及Int. 15合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

[0716] 實例B233：製備(R)-N-((S)-3-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物233」)：



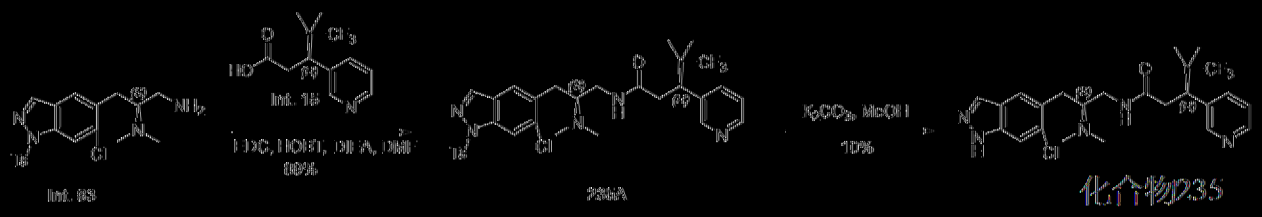
[0717] 化合物233係如實例B190中所描述由Int. 83及Int. 9合成。MS (m/z): 509.2 (M+H)。

[0718] 實例B234：製備(R)-N-((S)-3-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物234」)：



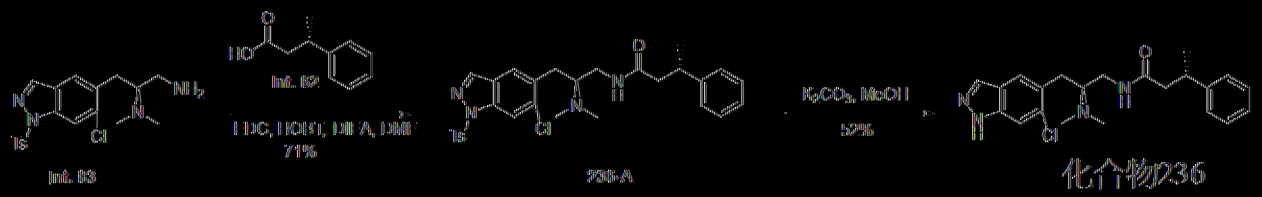
[0719] 化合物234係如實例B190中所描述由Int. 83及Int. 59合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

[0720] 實例B235：製備(R)-N-((S)-3-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物235」)：



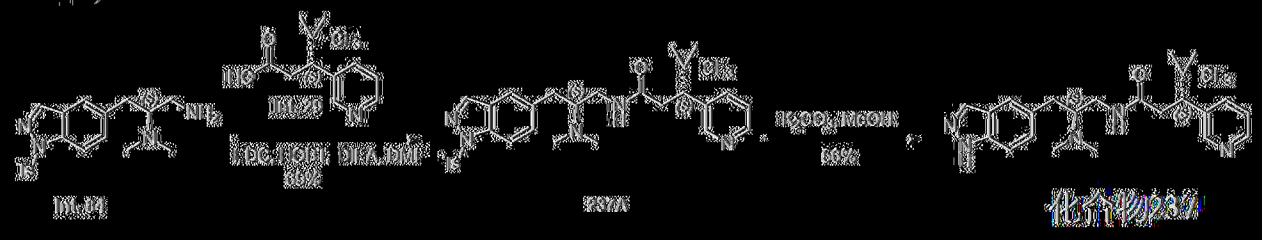
[0721] 化合物235係如實例B190中所描述由Int. 83及Int. 15合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

[0722] 實例B236：製備(S)-N-((S)-3-(6-氯-1H-吲唑-5-基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物236」)：



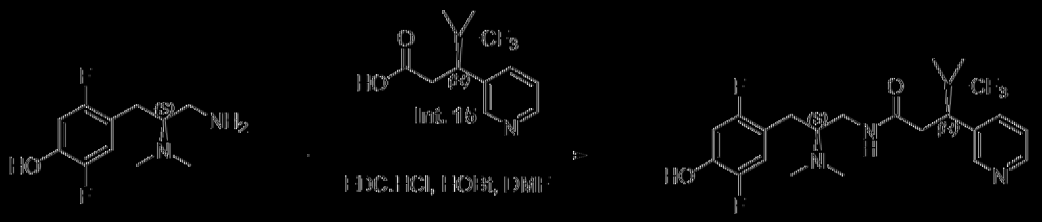
[0723] 化合物236係如實例B190中所描述由Int. 83及Int. 62合成。MS (m/z): 399.2 (M+H)。

[0724] 實例B237：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物237」)：



[0725] 化合物237係如實例B190中所描述由Int. 84及Int. 29合成。MS (m/z): 460.2 (M+H)。

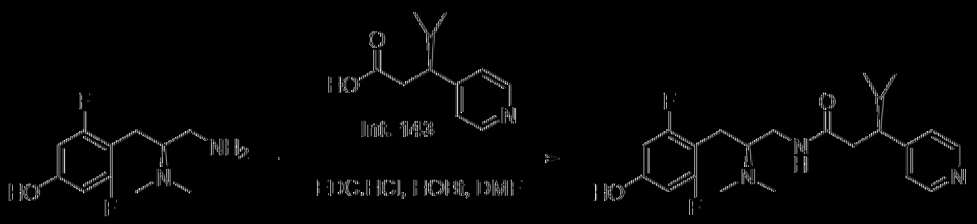
[0726] 實例B238：製備(R)-N-((S)-3-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物238」)：



中間物134　　化合物238

[0727] 化合物238 (15 mg，72%)係如實例B9中所描述自Int. 134及Int. 15合成。MS (m/z): 472.2 (M+H)。

[0728] 實例B239：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-3-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺(「化合物239」)：



中間物135　　化合物239

[0729] 化合物239 (24 mg，68%)係如實例B9中所描述自Int. 135及Int. 143合成。MS (m/z): 404.2 (M+H)。

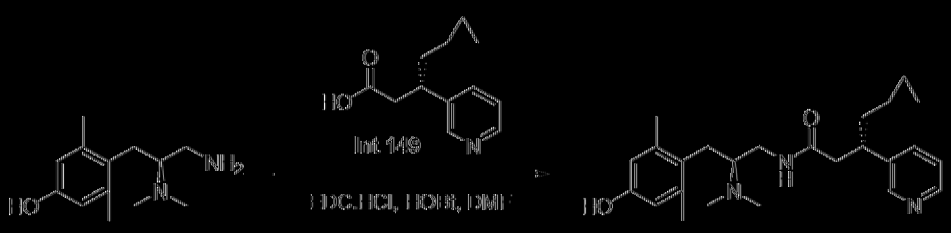
[0730] 實例B240：製備(S)-N-((S)-3-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物240」)：



中間物135　　化合物240

[0731] 化合物240 (8 mg，42%)係如實例B9中所描述自Int. 135及Int. 62合成。MS (m/z): 377.2 (M+H)。

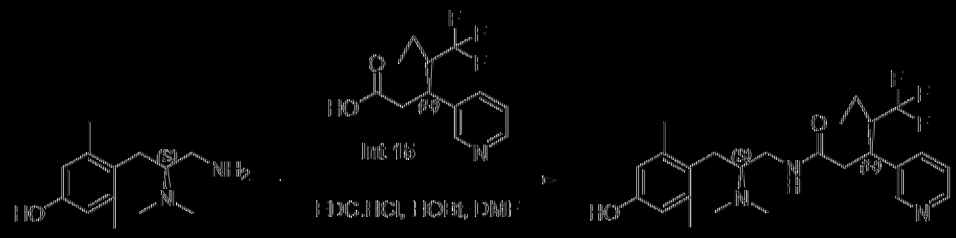
[0732] 實例B241：製備(S)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物241」)：



中間物136　　化合物241

[0733] 化合物241 (78 mg，82%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 149合成。MS (m/z): 410.3 (M+H)。

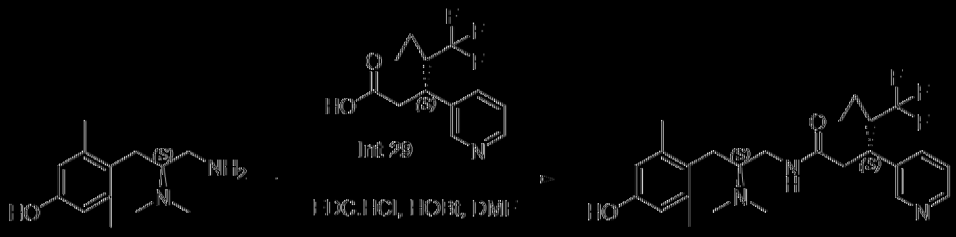
[0734] 實例B242：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物242」)：



中間物136　　化合物242

[0735] 化合物242 (32 mg，63%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 15合成。MS (m/z): 464.2 (M+H)。

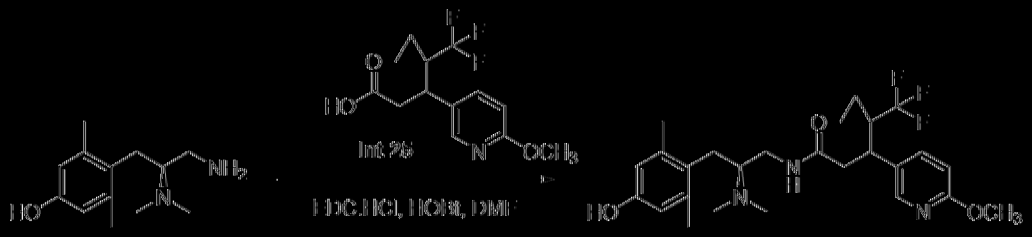
[0736] 實例B243：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物243」)：



中間物136　　化合物243

[0737] 化合物243 (72 mg，66%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 29合成。MS (m/z): 464.2 (M+H)。

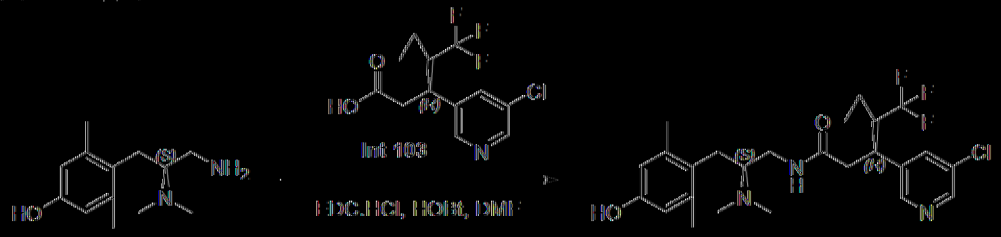
[0738] 實例B244：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物244」)：



中間物136　　化合物244

[0739] 化合物244 (9 mg，62%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 25合成。MS (m/z): 494.2 (M+H)。

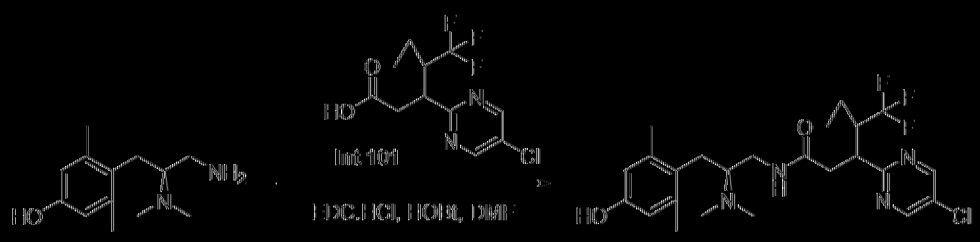
[0740] 實例B245：製備(R)-3-(5-氯吡啶-3-基)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物245」)：



中間物136　　化合物245

[0741] 化合物245 (35 mg，57%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 103合成。MS (m/z): 498.2 (M+H)。

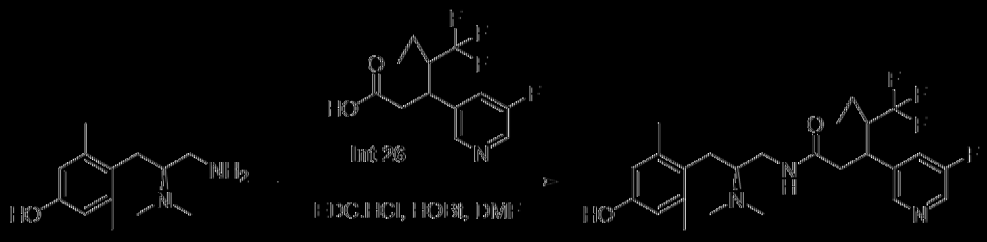
[0742] 實例B246：製備3-(5-氯嘧啶-2-基)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物246」)：



中間物136　　化合物246

[0743] 化合物246 (31 mg，71%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 101合成。MS (m/z): 499.2 (M+H)。

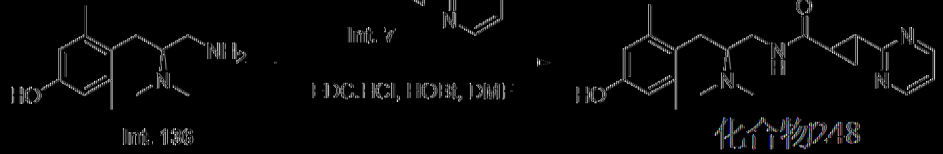
[0744] 實例B247：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氧基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物247」)：



中間物136　　化合物247

[0745] 化合物247 (20 mg，58%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 26合成。MS (m/z): 482.2 (M+H)。

[0746] 實例B248：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氧基-2,6-二甲基苯基)丙基)-2-(嘧啶-2-基)環丙烷-1-甲醯胺(「化合物248」)：

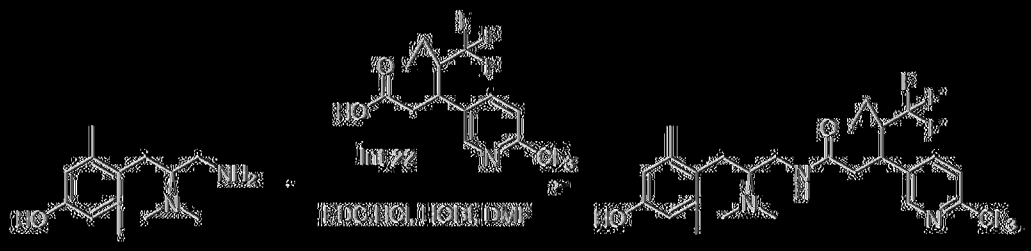


化合物248

[0747] 化合物248 (11 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 7合成。MS (m/z): 369.1 (M+H)。

[0748] 實例B249：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氧基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙醯

胺(「化合物249」)：



中間物136　　化合物249

[0749] 化合物249 (25 mg，65%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 22合成。MS (m/z): 532.1 (M+H)。

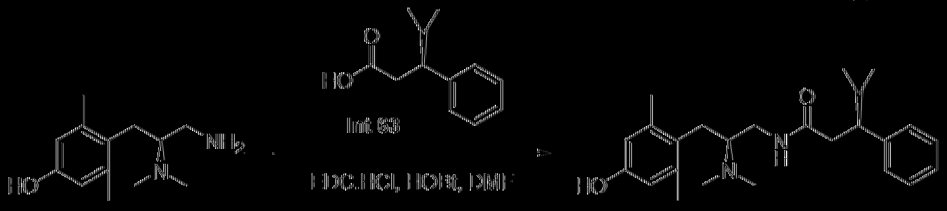
[0750] 實例B250：製備(S)-3-(4-氯苯基)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)丙醯胺(「化合物250」)：



中間物136　　化合物250

[0751] 化合物250 (40 mg，78%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 125合成。MS (m/z): 403.2 (M+H)。

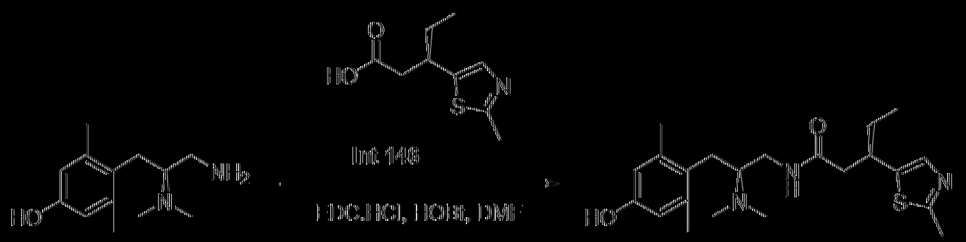
[0752] 實例B251：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物251」)：



中間物136　　化合物251

[0753] 化合物251 (560 mg，75%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 63合成。MS (m/z): 395.3 (M+H)。

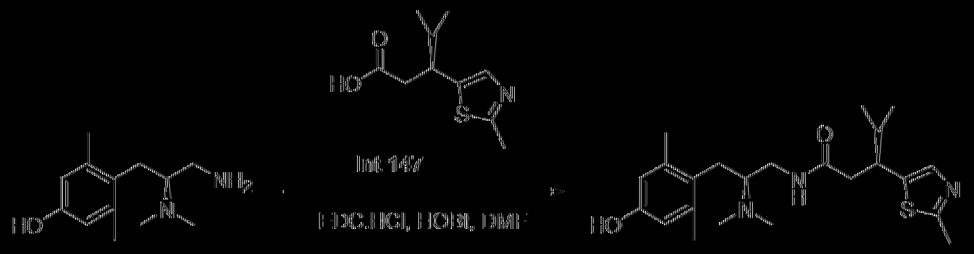
[0754] 實例B252：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)戊醯胺(「化合物252」)：



中間物136　　化合物252

[0755] 化合物252 (120 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 146合成。MS (m/z): 404.2 (M+H)。

[0756] 實例B253：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)丙醯胺(「化合物253」)：



中間物136　　化合物253

[0757] 化合物253 (43 mg，59%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 147合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

[0758] 實例B254：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)丙醯胺(「化合物254」)：



中間物136　　化合物254

[0759] 化合物254 (39 mg，60%)係如實例B9中所描述由Int. 136及Int. 148合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

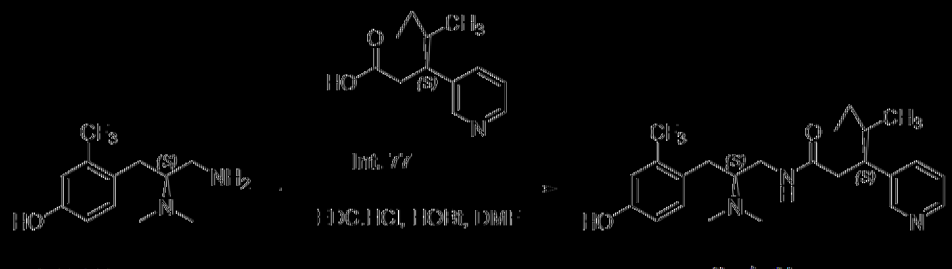
[0760] 實例B255：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物255」)：



中間物137　　化合物255

[0761] 化合物255 (15 mg，78%)係如實例B9中所描述由Int. 13及Int. 15合成。MS (m/z): 505.2 (M+H)。

[0762] 實例B256：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基)丙基)-3-(1-甲基環丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺(「化合物256」)：



中間物137　　化合物256

[0763] 化合物256 (12 mg，89%)係如實例B9中所描述由Int. 13及Int. 17合成。MS (m/z): 450.2 (M+H)。

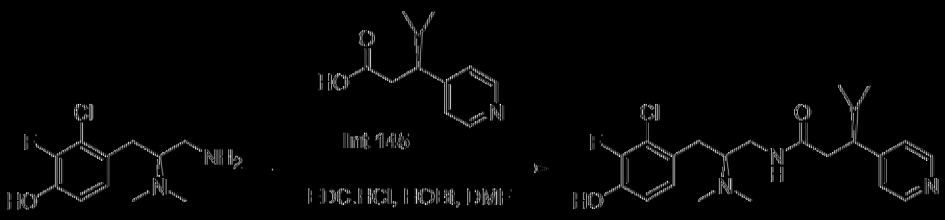
[0764] 實例B257：製備(R)-N-((S)-3-(2-氯-3-氟-4-溴基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物257」)：



中間物138　　化合物257

[0765] 化合物257 (50 mg，55%)係如實例B9中所描述自Int. 138及Int. 15合成。MS (m/z): 488.2 (M+H)。

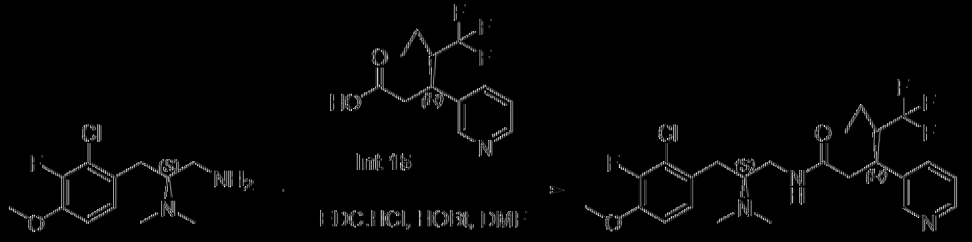
[0766] 實例B258：製備(S)-N-((S)-3-(2-氯-3-氟-4-羥基苯基)-2-(二甲胺基)丙基)-3-環丙基-3-(吡啶-4-基)丙醯胺(「化合物258」)：



中間物138　　化合物258

[0767] 化合物258 (11 mg，69%)係如實例B9中所描述自Int. 138及Int. 145合成。MS (m/z): 420.2 (M+H)。

[0768] 實例B259：製備(R)-N-((S)-3-(2-氯-3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(二甲胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物259」)：

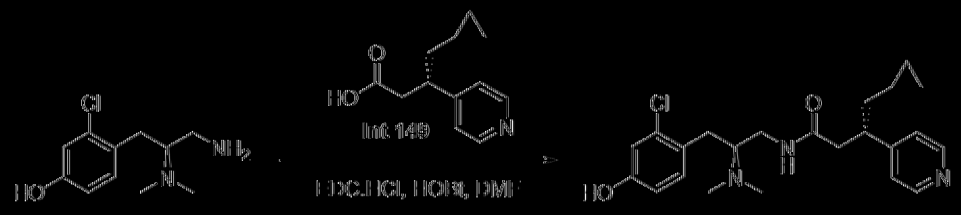


中間物139　　化合物259

[0769] 化合物259 (53 mg，58%)係如實例B9中所描述自Int. 139及Int. 15合成。MS (m/z): 502.2 (M+H)。

[0770] 實例B260：製備(S)-N-((S)-3-(2-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲

基胺基)丙基)-4-環丙基-3-(吡啶-4-基)丁醯胺(「化合物260」):



中間物140　　化合物260

[0771] 化合物260 (35 mg，47%)係如實例B9中所描述自Int. 140及Int. 149合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

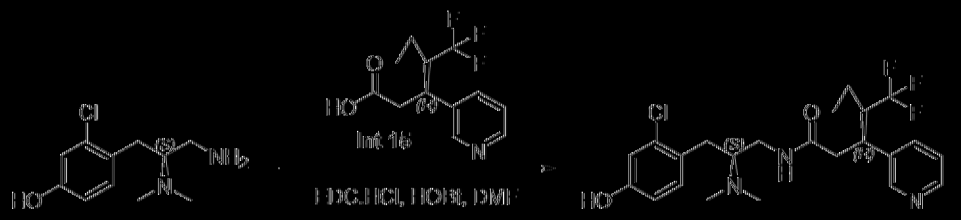
[0772] 實例B261：製備(R)-N-((S)-3-(2-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物261」):



中間物140　　化合物261

[0773] 化合物261 (12 mg，35%)係如實例B9中所描述自Int. 140及Int. 59合成。MS (m/z): 470.1 (M+H)。

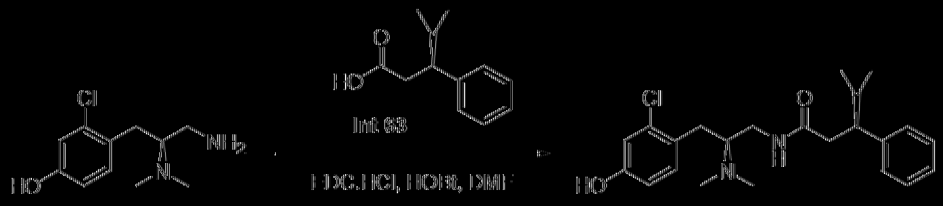
[0774] 實例B262：製備(R)-N-((S)-3-(2-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物262」):



中間物140　　化合物262

[0775] 化合物262 (14 mg，62%)係如實例B9中所描述自Int. 140及Int. 15合成。MS (m/z): 470.2 (M+H)。

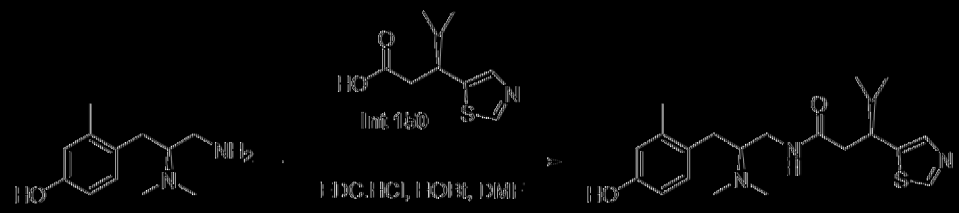
[0776] 實例B263：製備(S)-N-((S)-3-(2-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-環丙基-3-苯基丙醯胺(「化合物263」)：



中間物140　　化合物263

[0777] 化合物263 (298 mg，81%)係如實例B9中所描述自Int. 140及Int. 63合成。MS (m/z): 401.2 (M+H)。

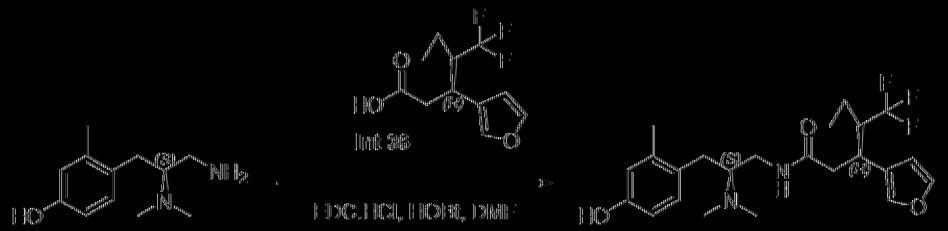
[0778] 實例B264：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)丙基)-3-(噻唑-5-基)丙醯胺(「化合物264」)：



中間物141　　化合物264

[0779] 化合物264 (54 mg，66%)係如實例B9中所描述自Int. 141及Int. 150合成。MS (m/z): 388.2 (M+H)。

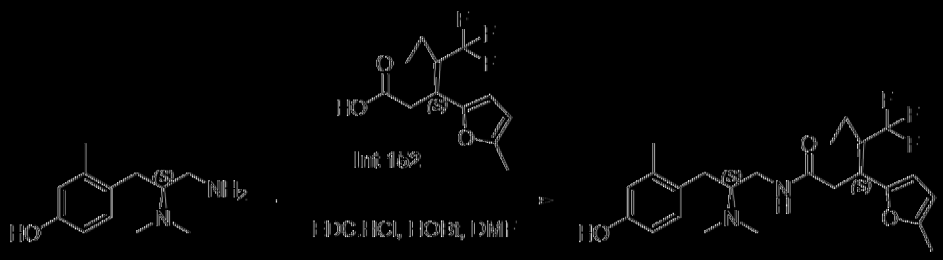
[0780] 實例B265：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)丙基)-3-(呋喃-3-基)-3-(1-(二氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物265」)：



中間物141　　化合物265

[0781] 化合物265 (45 mg，64%)係如實例B9中所描述自Int. 141及Int. 36合成。MS (m/z): 439.2 (M+H)。

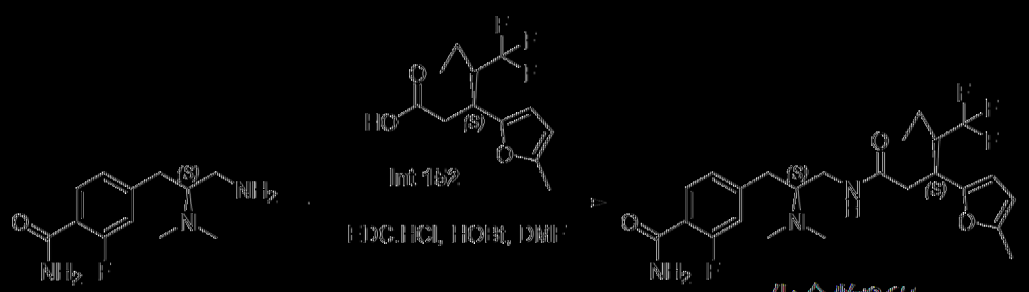
[0782] 實例B266：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物266」)：



中間物141　　化合物266

[0783] 化合物266 (35 mg，79%)係如實例B9中所描述由Int. 141及Int. 152合成。MS (m/z): 453.2 (M+H)。

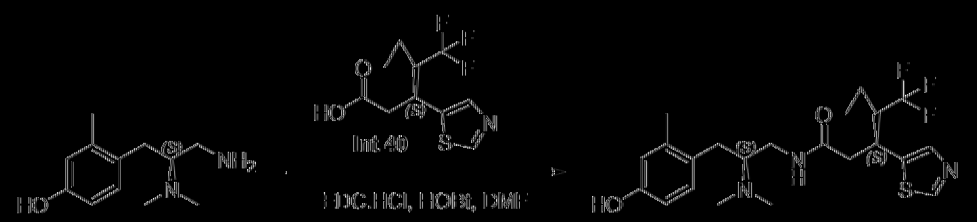
[0784] 實例B267：製備4-((S)-2-(二甲胺基)-3-((S)-3-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-2-氟苯甲醯胺(「化合物267」)：



中間物2　　化合物267

[0785] 化合物267 (91.7 mg，81%)係如實例B9中所描述由Int. 2及Int. 152合成。MS (m/z): 484.2 (M+H)。

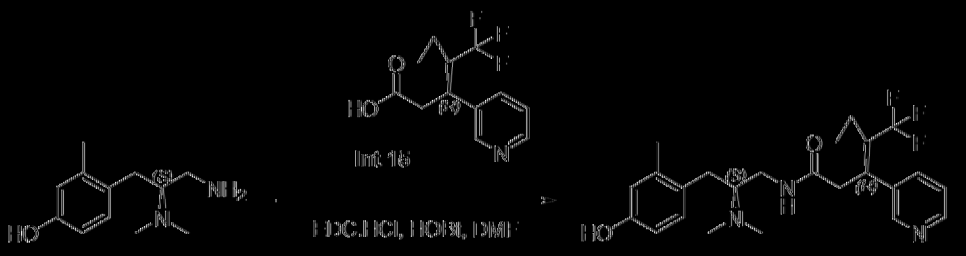
[0786] 實例B268：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物268」)：



中間物141　　化合物268

[0787] 化合物268 (26 mg，77%)係如實例B9中所描述自Int. 141及Int. 40合成。MS (m/z): 456.2 (M+H)。

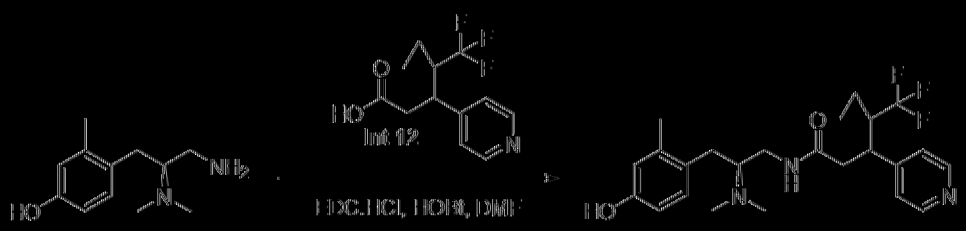
[0788] 實例B269：製備(R)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物269」)：



中間物141　　化合物269

[0789] 化合物269 (20 mg，57%)係如實例B9中所描述自Int. 141及Int. 15合成。MS (m/z): 450.3 (M+H)。

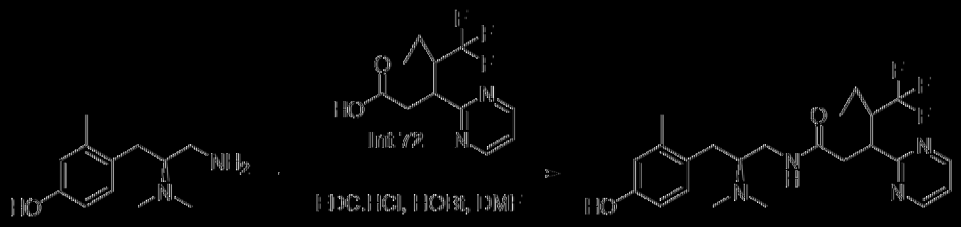
[0790] 實例B270：製備N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-溴基-2-甲苯基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物270」)：



中間物141　　化合物270

[0791] 化合物270 (25 mg，59%)係如實例B9中所描述自Int. 141及Int. 12合成。MS (m/z): 450.3 (M+H)。

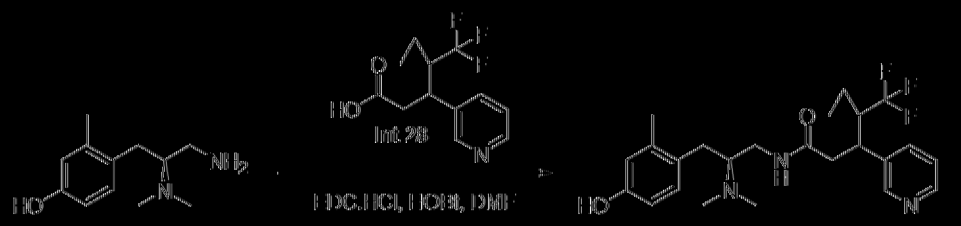
[0792] 實例B2'1：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物2'1」）：



中間物141　　化合物2'1

[0793] 化合物2'1（46 mg，8'%）係如實例B9中所描述由Int. 141及Int. '72合成。MS (m/z): 451.2 (M+H)。

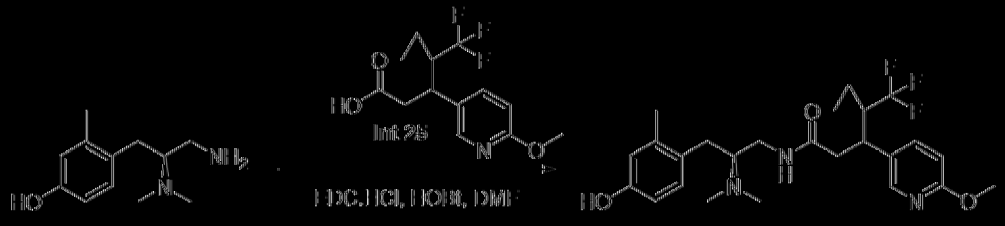
[0794] 實例B2'2：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物2'2」）：



中間物141　　化合物2'2

[0795] 化合物2'2（14 mg，6'%）係如實例B9中所描述由Int. 141及Int. 28合成。MS (m/z): 450.2 (M+H)。

[0796] 實例B2'3：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物2'3」）：



中間物141　　化合物2'3

[0797] 化合物273 (20 mg，67%)係如實例B9中所描述由Int. 141及Int. 25合成。MS (m/z): 480.2 (M+H)。

[0798] 實例B274：製備3-(5-氯嘧啶-2-基)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2-甲基苯基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物274」)：



中間物141　　化合物274

[0799] 化合物274 (35 mg，72%)係如實例B9中所描述由Int. 141及Int. 101合成。MS (m/z): 485.2 (M+H)。

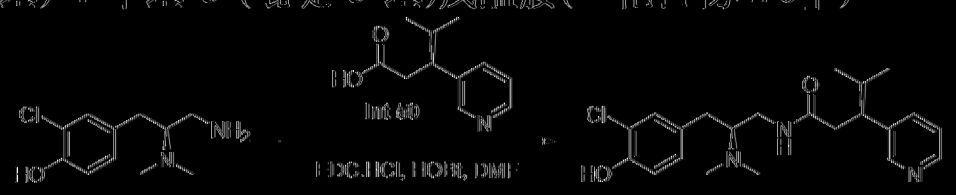
[0800] 實例B275：製備2-氯-4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-苯基丁醯胺基)丙基)苯基乙酸酯(「化合物275」)：



化合物288　　化合物275

[0801] 化合物275 (500 mg，92%)係藉由使化合物288之苯酚與乙酸酐及吡啶在二氯甲烷中反應來合成。MS (m/z): 417.2 (M+H)。

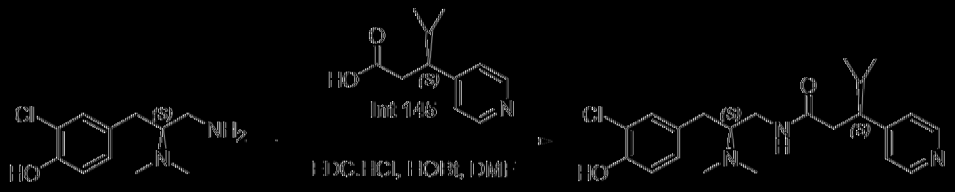
[0802] 實例B276：製備(S)-N-((S)-3-(3-氯-4-溴基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基)戊醯胺(「化合物276」)：



中間物142　　化合物276

[0803] 化合物276 (15 mg，68%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 50合成。MS (m/z): 404.2 (M+H)。

[0804] 實例B277：製備(S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-環丙基-3-(吡啶-4-基)丙醯胺(「化合物277」)：



中間物142　　化合物277

[0805] 化合物277 (16 mg，78%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 145合成。MS (m/z): 402.1 (M+H)。

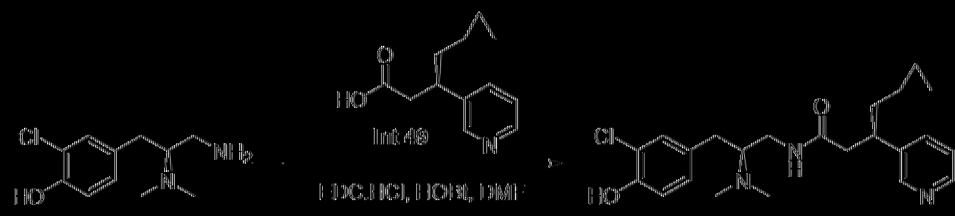
[0806] 實例B278：製備(R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物278」)：



中間物142　　化合物278

[0807] 化合物278 (28 mg，56%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 59合成。MS (m/z): 470.1 (M+H)。

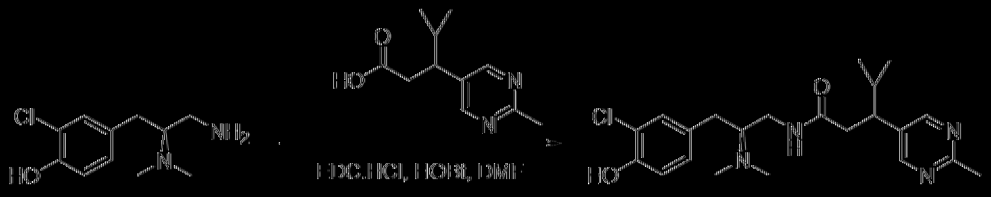
[0808] 實例B279：製備(R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物279」)：



中間物142　　化合物279

[0809] 化合物279 (27 mg，70%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 49合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

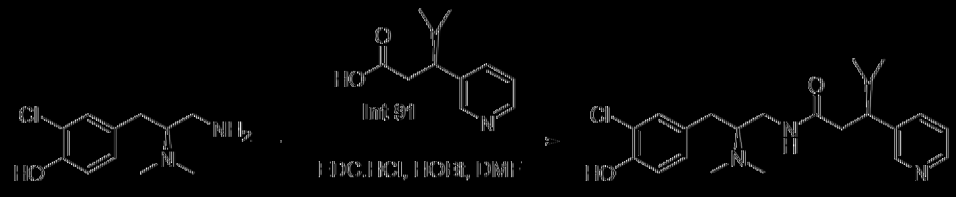
[0810] 實例B280：製備N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(((1-甲基胺基)甲基)-3-環內基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)丙醯胺(「化合物280」)：



中間物142　　化合物280

[0811] 化合物280 (19 mg，62%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 18 (外消旋)合成。MS (m/z): 417.1 (M+H)。

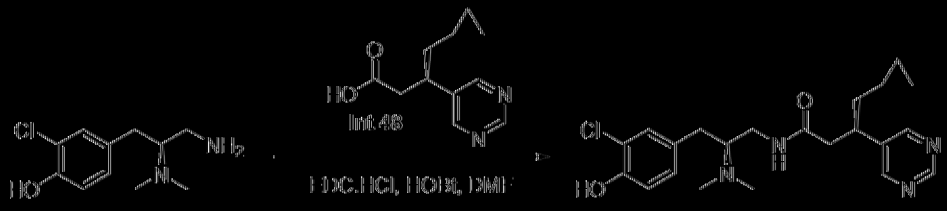
[0812] 實例B281：製備(S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(((1-甲基胺基)甲基)-3-環內基-3-(吡啶-3-基)丙醯胺(「化合物281」)：



中間物142　　化合物281

[0813] 化合物281 (10 mg，52%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 91合成。MS (m/z): 402.1 (M+H)。

[0814] 實例B282：製備(R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(((1-甲基胺基)甲基)-4-環內基-3-(嘧啶-5-基)丁醯胺(「化合物282」)：



中間物142　　化合物282

[0815] 化合物282 (19 mg，76%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 48合成。MS (m/z): 417.2 (M+H)。

[0816] 實例B283：製備(R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(((1-甲

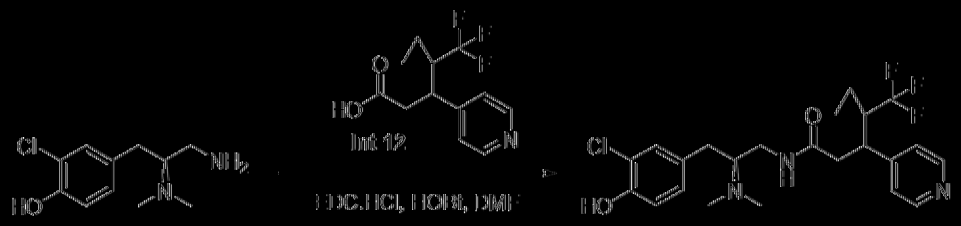
基胺基)丙基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物283」)：



中間物142　　化合物283

[0817] 化合物283 (22 mg，67%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 9合成。MS (m/z): 485.2 (M+H)。

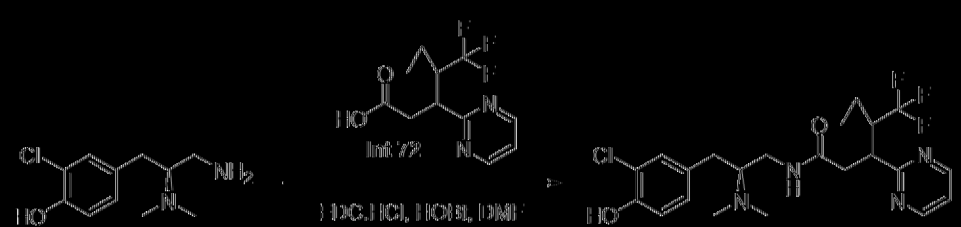
[0818] 實例B284：製備N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物284」)：



中間物142　　化合物284

[0819] 化合物284 (18 mg，67%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 12合成。MS (m/z): 470.2 (M+H)。

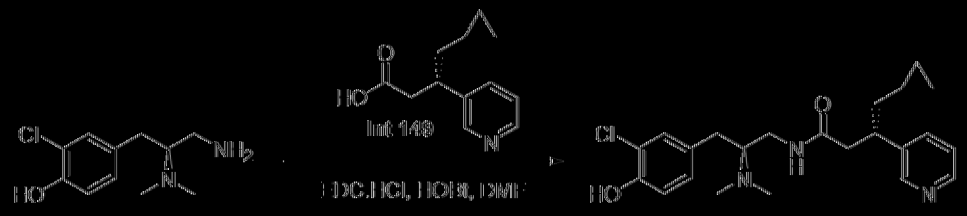
[0820] 實例B285：製備N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物285」)：



中間物142　　化合物285

[0821] 化合物285 (18 mg，72%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 72合成。MS (m/z): 471.1 (M+H)。

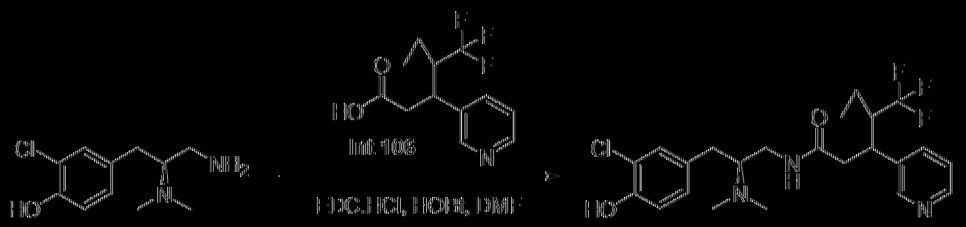
[0822] 實例B286：製備(S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-4-環丙基-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物286」)：



中間物142　　化合物286

[0823] 化合物286 (20 mg，72%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 149合成。MS (m/z): 416.2 (M+H)。

[0824] 實例B287：製備N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物287」)：



中間物142　　化合物287

[0825] 化合物287 (28 mg，73%)係如實例B9中所描述自Int. 142及Int. 106合成。MS (m/z): 470.2 (M+H)。

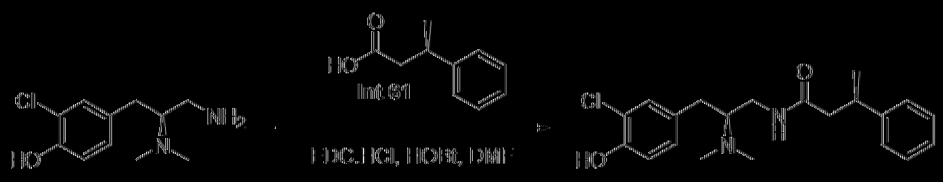
[0826] 實例B288：製備(S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-苯基丁醯胺(「化合物288」)：



中間物142　　化合物288

[0827] 化合物288 (480 mg，82%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 62合成。MS (m/z): 375.2 (M+H)。

[0828] 實例B289：製備(R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羥基苯基)-2-(二甲胺基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物289」)：



中間物142　　化合物289

[0829] 化合物289 (52 mg，63%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 61合成。MS (m/z): 375.2 (M+H)。

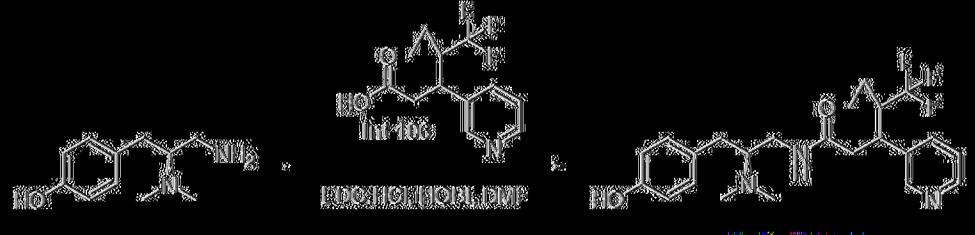
[0830] 實例B290：製備(R)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(3-氟-4-羥基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物290」)：



中間物142　　化合物290

[0831] 化合物290 (40 mg，73%)係如實例B9中所描述由Int. 142及Int. 15合成。MS (m/z): 454.2 (M+H)。

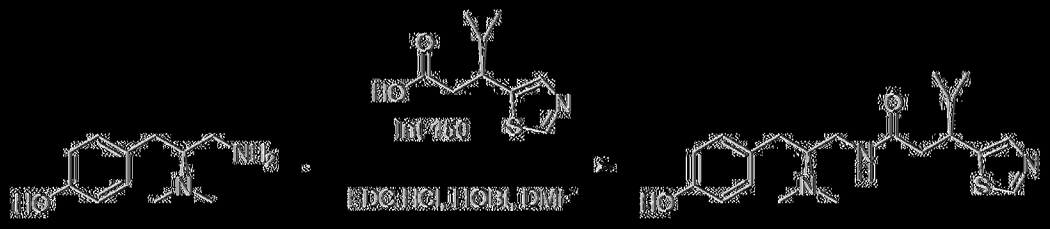
[0832] 實例B291：製備N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物291」)：



中間物138　　化合物291

[0833] 化合物291 (3 mg，72%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 106合成。MS (m/z): 436.2 (M+H)。

[0834] 實例B292：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(噻唑-5-基)丙醯胺(「化合物292」)：



中間物138　　化合物292

[0835] 化合物292 (35 mg，70%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 150合成。MS (m/z): 374.3 (M+H)。

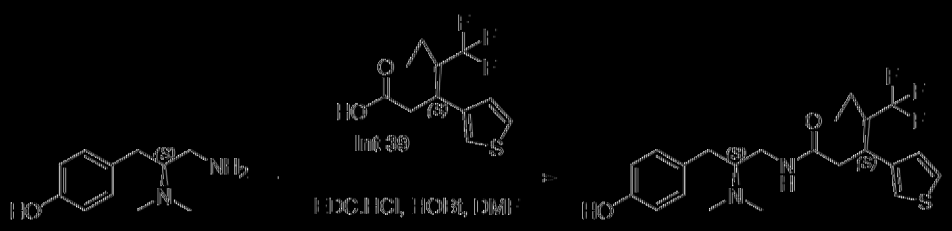
[0836] 實例B293：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物293」)：



中間物138　　化合物293

[0837] 化合物293 (18 mg，75%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 38合成。MS (m/z): 455.2 (M+H)。

[0838] 實例B294：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(嘧啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物294」)：



中間物133　　化合物294

[0839] 化合物294 (28 mg，70%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 39合成。MS (m/z): 441.2 (M+H)。

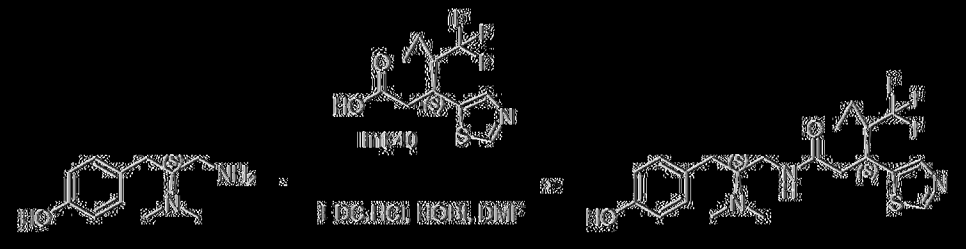
[0840] 實例B295：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物295」)：



中間物133　　化合物295

[0841] 化合物295 (27 mg，49%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 6合成。MS (m/z): 456.1 (M+H)。

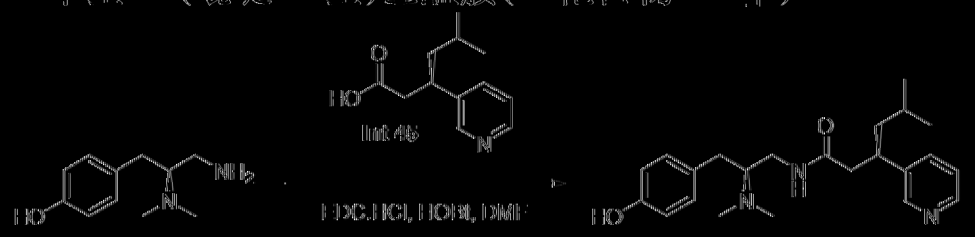
[0842] 實例B296：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(噻唑-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物296」)：



中間物133　　化合物296

[0843] 化合物296 (34 mg，72%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 40合成。MS (m/z): 442.1 (M+H)。

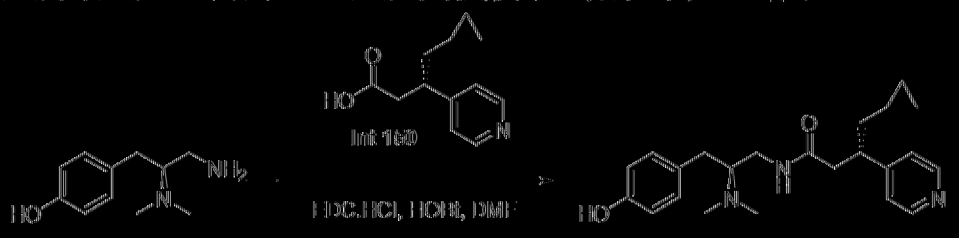
[0844] 實例B297：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(「化合物297」)：



中間物133　　化合物297

[0845] 化合物297 (28 mg，73%)係如實例B9中所描述自中間物133及Int. 45合成。MS (m/z): 384.3 (M+H)。

[0846] 實例B298：製備(S)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(「化合物298」)：



中間物133　　化合物298

[0847] 化合物298 (28 mg，73%)係如實例B9中所描述自中間物133及Int. 150合成。MS (m/z): 382.2 (M+H)。

[0848] 實例B299：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物299」)：

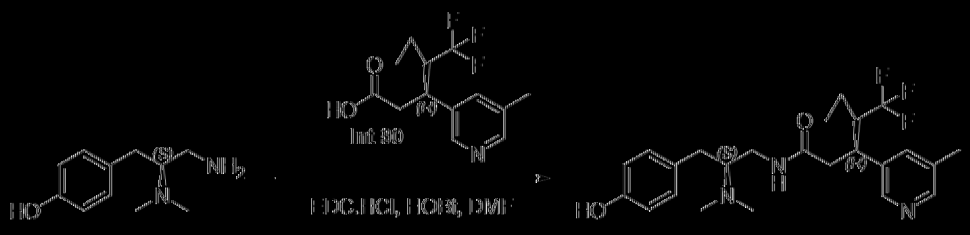


中間物133　　化合物299

[0849] 化合物299 (30 mg，63%)係如實例B9中所描述自中間物133及Int. 133

及Int. 89合成。MS (m/z): 450.2 (M+H)。

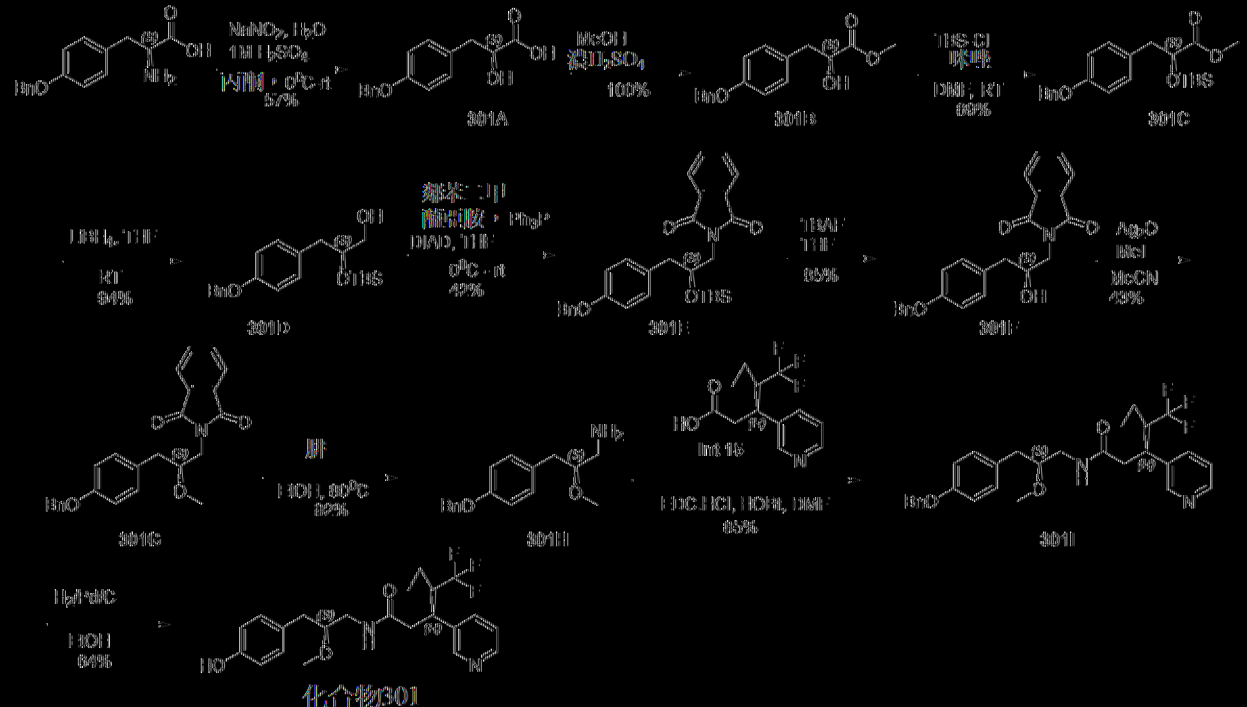
[0850] 實例B300：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(5-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物300」)：



中間物133　　化合物300

[0851] 化合物300 (28 mg，73%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 90合成。MS (m/z): 450.2 (M+H)。

[0852] 實例B301：製備(R)-N-((S)-3-(4-羥基苯基)-2-甲氧基丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物301」)：



[0853] 步驟1：製備(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙酸(301A)。向室溫下向丙酮/H_2O (2:1，150 mL)之經攪拌混合物中分數份添加(S)-2-胺基-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)丙酸(13 g，47.91 mmol)。添加完成

後，在0℃攪拌混合物，接著逐滴添加$NaNO_2$ (9.92 g，143.75 mmol，3 eq.)於H_2O (20 mL)中之溶液。添加完成後，在室溫攪拌反應混合物16h，用EtOAc萃取(3×)。萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥，用甲苯濕磨。藉由過濾收集沈澱固體，乾燥得到301A (7.5 g，57%)。MS (m/z): 295.1 (M+Na)。

【0854】 **步驟2**：製備(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙酸甲酯(301B)。向(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙酸(7.5 g，27.55 mmol)於MeOH (100 mL)中之經攪拌溶液中添加1 mL濃H_2SO_4。隨後將反應混合物加熱至回流持續3h，冷卻至室溫，濃縮至乾燥，得到301B (8.05 g，100%)。MS (m/z): 309.1 (M+Na)。

【0855】 **步驟3**：製備(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙酸甲酯(301C)。在室溫向(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙酸甲酯(8.05 g，28.11 mmol)及咪唑(2.30 g，33.73 mmol，1.2 eq.)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加TBS-Cl (5.08 g，33.73 mmol)。在室溫攪拌反應混合物2h。添加H_2O，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化，得到301C (10.1 g，89%)。MS (m/z): 423.2 (M+Na)。

【0856】 **步驟4**：製備(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-醇(301D)。向(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙酸甲酯(10.1 g，25.21 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含$LiBH_4$之THF (4M，9.5 mL，37.81 mmol，1.5 eq.)。繼續攪拌3h，在冰浴中冷卻且用NH_4Cl飽和水溶液緩慢淬滅，隨後用H_2O稀釋，用EtOAc萃取(3×)。經合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃

縮，得到301D (9.1 g，94%)。MS (m/z): 395.2 (M+Na)。

【0857】 **步驟5**：製備(S)-2-(3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(301E)。在0℃向鄰苯二甲醯亞胺(4.31 g，29.31 mmol，1.2 eq.)、Ph_3P (7.7 g，29.31 mmol，1.2 eq.)及(S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-醇(9.1 g，24.42 mmol，1 eq.)於THF (100 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加DIAD (5.9 g，29.31 mmol，1.2 eq.)。添加完成後，在16h內於室溫攪拌反應混合物。隨後將混合物濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷)純化，得到301E (5.15 g，42%)。MS (m/z): 502.2 (M+H)。

【0858】 **步驟6**：製備(S)-2-(3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(301F)。在室溫向(S)-2-(3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.5 g，4.99 mmol)於THF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加TBAF (1M於THF中，7.5 mL，7.48 mmol、1.5 eq.)。在室溫繼續攪拌2h，添加H_2O，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-50% EtOAc/DCM)純化，得到301F (1.64，85%)。MS (m/z): 388.1 (M+H)。

【0859】 **步驟7**：製備(S)-2-(3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-甲氧基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(301G)。向2-[(2S)-3-[4-(苯甲基氧基)苯基]-2-羥基丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(713 mg，1.84 mmol)及氧化銀(2.15 g，5 eq.，9.20 mmol)於MeCN (7 mL)中之經攪拌混合物中添加碘甲烷(573 μL，5 eq.，9.20 mmol)。隨後在室溫攪拌混合物72h。經由矽藻土濾片移除固體。將濾液濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-20% EtOAc/DCM)純化，得到301G (320 mg，43%)。MS (m/z): 402.2 (M+H)。

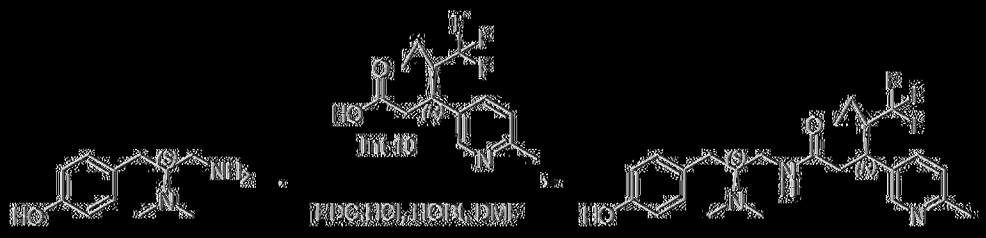
【0860】 **步驟8**：製備(2S)-3-[4-(苯甲基氧基)苯基]-2-甲氧基丙-1-胺(301H)。向2-[(2S)-3-[4-(苯甲基氧基)苯基]-2-甲氧基丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(320 mg，797 μmol)於EtOH (6 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(255 mg，5 eq.，3.99 mmol)。將反應混合物在80℃攪拌2h，冷卻至室溫，濾出固體。用EtOAc沖洗固體。將濾液濃縮至乾燥，接著藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM於1% NH_4OH中)純化，得到301H (179 mg，82%)。

【0861】 **步驟9**：製備(R)-N-((S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-甲氧基丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(301I)。在室溫將(2S)-3-[4-(苯甲基氧基)苯基]-2-甲氧基丙-1-胺(45.0 mg，166 μmol)、(3S)-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(43.0 mg，166 μmol)、HOBT (11.2 mg，0.5 eq.，82.9 μmol)、EDC HCl (38.1 mg，1.2 eq.，199 μmol)及DIEA (44.0 μL，1.5 eq.，249 μmol)於DMF (1mL)中之混合物攪拌16h。添加H_2O，用EtOAc萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮至乾燥，得到301I (73.0 mg，85%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (m/z): 513.2 (M+H)。

【0862】 **步驟10**：製備(R)-N-((S)-3-(4-羥基苯基)-2-甲氧基丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(化合物301)。在室溫將(3S)-N-[(2S)-3-[4-(苯甲基氧基)苯基]-2-甲氧基丙基]-3-(吡啶-3-基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醯胺(73.0 mg，142 μmol)於EtOH (5 mL)中之溶液在10%鈀(30.3 mg，0.2 eq.，28.5 μmol)中氫化16h。催化劑經由矽藻土濾片移除，小心地用EtOAc洗滌。將濾液濃縮至乾燥且藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到化合物301 (39.0 mg，64%)。MS (m/z): 423.2

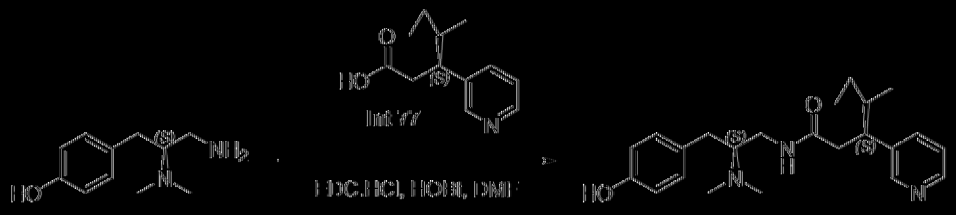
(M+H)。

[0863] 實例B302：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氯苯基)丙基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物302」)：



[0864] 化合物302 (39 mg，79%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 302合成。MS (m/z): 450.3 (M+H)。

[0865] 實例B303：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氯苯基)丙基)-3-(1-甲基環丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺(「化合物303」)：



[0866] 化合物303 (25 mg，53%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 77合成。MS (m/z): 382.2 (M+H)。

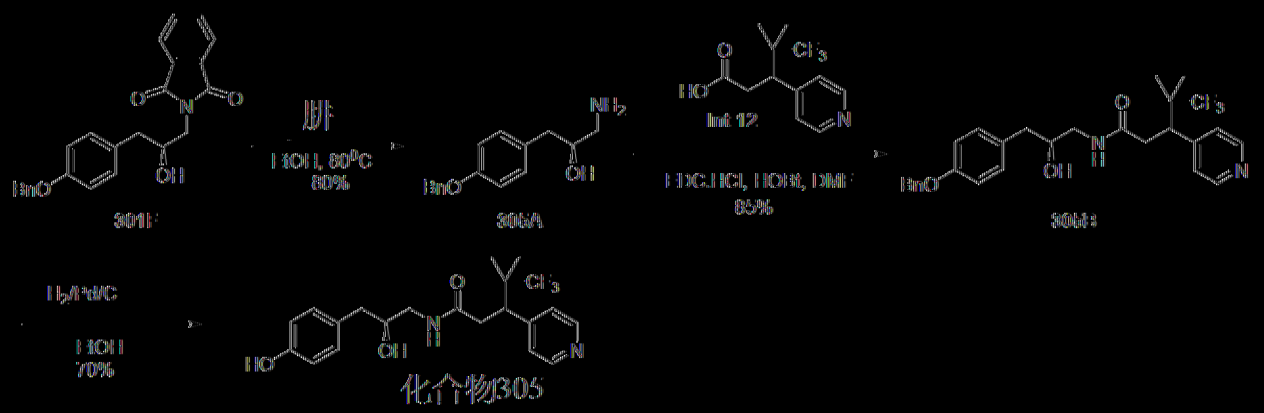
[0867] 實例B304：製備(S)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氯苯基)丙基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基)戊醯胺(「化合物304」)：



[0868] 化合物304 (39 mg，79%)係如實例B9中所描述由Int. 133

及Int. 50合成。MS (m/z): 370.2 (M+H)。

[0869] 實例B305：製備N-((S)-2-羥基-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物305」)：



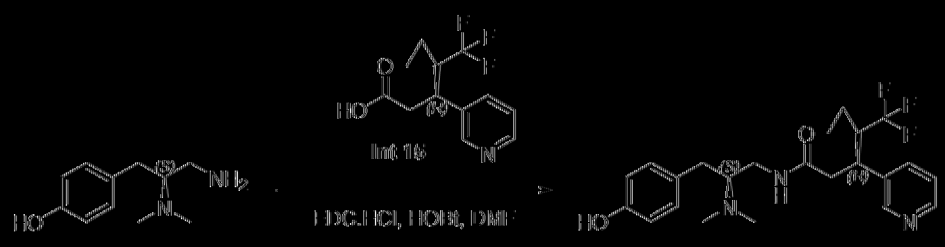
[0870] 步驟1：製備(S)-1-胺基-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)丙-2-醇(305A)。305A (175 mg，80%)係如實例B310步驟8中所描述由Int. 301F合成。MS (m/z): 258.1 (M+H)。

[0871] 步驟2：製備N-((S)-3-(4-(苯甲基氧基)苯基)-2-羥基丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(305B)。305B (275 mg，81%)係如實例B9中所描述由Int. 305A及Int. 12合成。MS (m/z): 499.2 (M+H)。

[0872] 步驟3：製備N-((S)-2-羥基-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(化合物305)。在室溫下將305B (48.8 mg，97.9 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液在10% Pd/C (20.8 mg，0.2 eq.，19.6 μmol)中氫化16 h。催化劑經由矽藻土濾片濾出，用EtOH洗滌。將濾液濃縮至乾燥，藉由急驟層析(4% MeOH/DCM)純化，得到化合物305 (28.1 mg，70%)。MS (m/z): 409.2 (M+H)。

[0873] 實例B306：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物

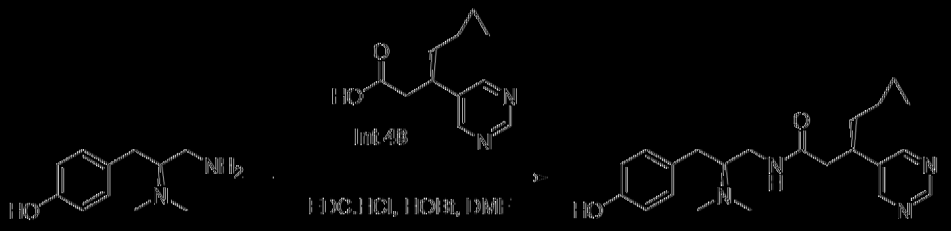
306」）：



中間物133　　化合物306

[0874] 化合物306 (292 mg，73%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 15合成。MS (m/z): 436.2 (M+H)。

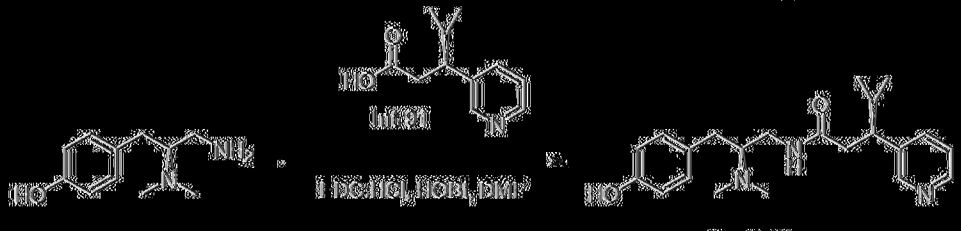
[0875] 實例B307：製備(R)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(嘧啶-5-基)丁醯胺（「化合物307」）：



中間物133　　化合物307

[0876] 化合物307 (292 mg，73%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 48合成。MS (m/z): 383.2 (M+H)。

[0877] 實例B308：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺（「化合物308」）：



中間物133　　化合物308

[0878] 化合物308 (292 mg，73%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 91合成。MS (m/z): 368.2 (M+H)。

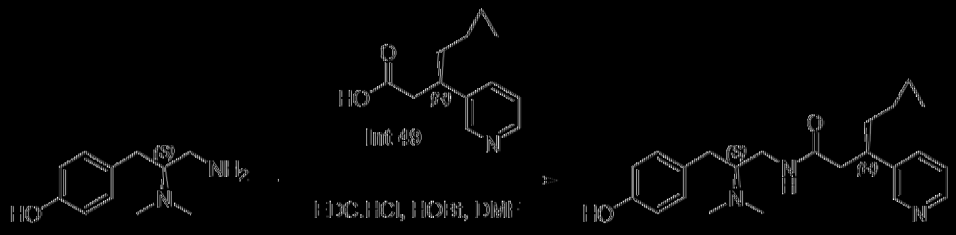
[0879] 實例B309：製備N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(吡啶-4-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物309」）：



中間物133　　化合物309

[0880] 化合物309 (34 mg，74%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 12合成。MS (m/z): 436.2 (M+H)。

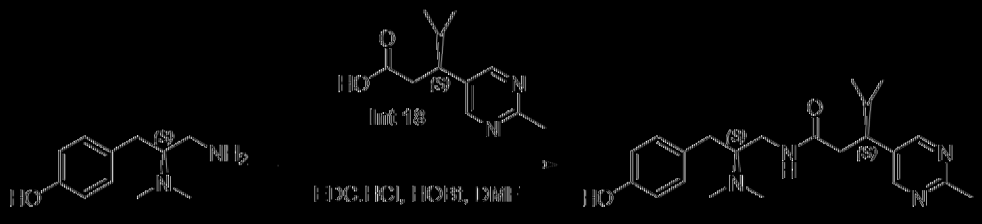
[0881] 實例B310：製備(R)-4-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(吡啶-3-基)丁醯胺(「化合物310」)：



中間物133　　化合物310

[0882] 化合物310 (12 mg，50%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 49合成。MS (m/z): 382.2 (M+H)。

[0883] 實例B311：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙醯胺(「化合物311」)：

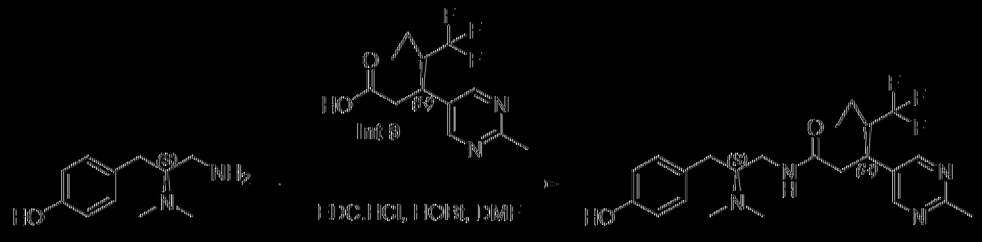


中間物133　　化合物311

[0884] 化合物311 (34 mg，59%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 18合成。MS (m/z): 383.3 (M+H)。

[0885] 實例B312：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物

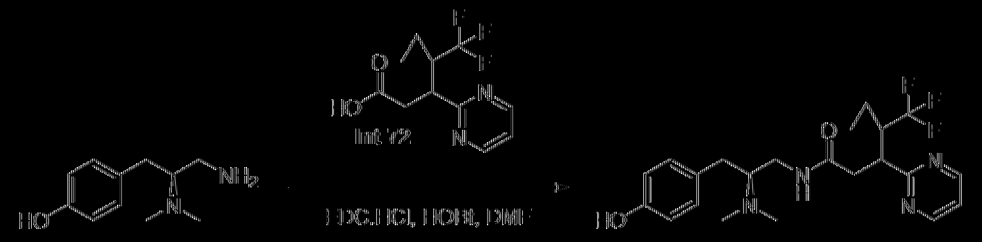
312」）：



中間物133　　化合物312

[0886] 化合物312 (12.1 mg，26%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 9合成。MS (m/z): 451.3 (M+H)。

[0887] 實例B313：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氯苯基)丙基)-3-(嘧啶-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺（「化合物313」）：



中間物133　　化合物313

[0888] 化合物313 (34 mg，59%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 72合成。MS (m/z): 437.2 (M+H)。

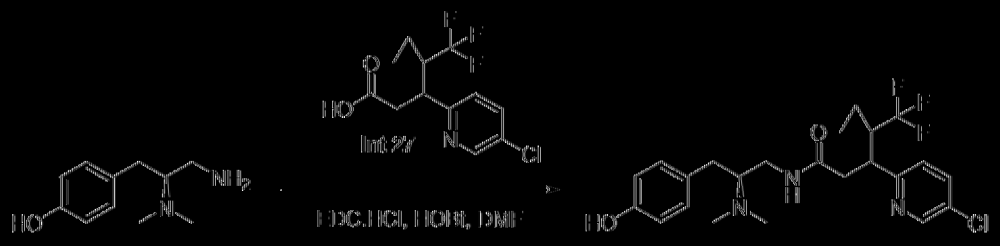
[0889] 實例B314：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氯苯基)丙基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙醯胺（「化合物314」）：



中間物133　　化合物314

[0890] 化合物314 (17.5 mg，37%)係如實例B9中所描述由Int. 133及Int. 22合成。MS (m/z): 504.2 (M+H)。

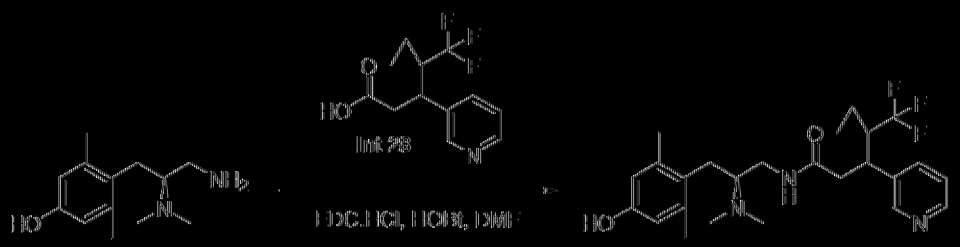
[0891] 實例B315：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基苯基)內基)-3-(1-(三氟甲基)環內基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)內醯胺(「化合物315」)：



中間物133　　化合物315

[0892] 化合物315 (9 mg，28%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 27合成。MS (m/z): 470.2 (M+H)。

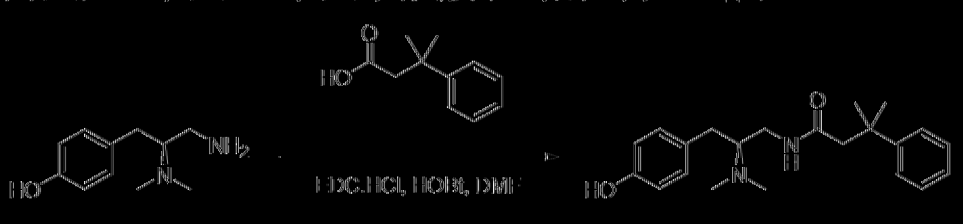
[0893] 實例B316：製備N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)內基)-3-(吡啶-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環內基)內醯胺(「化合物316」)：



中間物136　　化合物316

[0894] 化合物316 (22 mg，43%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 28合成。MS (m/z): 464.2 (M+H)。

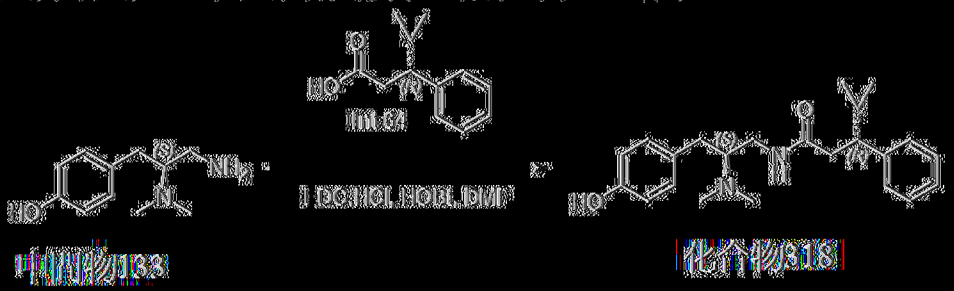
[0895] 實例B317：製備(S)-N-(2-(二甲基胺基)-3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)內基)-3-甲基-3-苯基丁醯胺(「化合物317」)：



中間物133　　化合物317

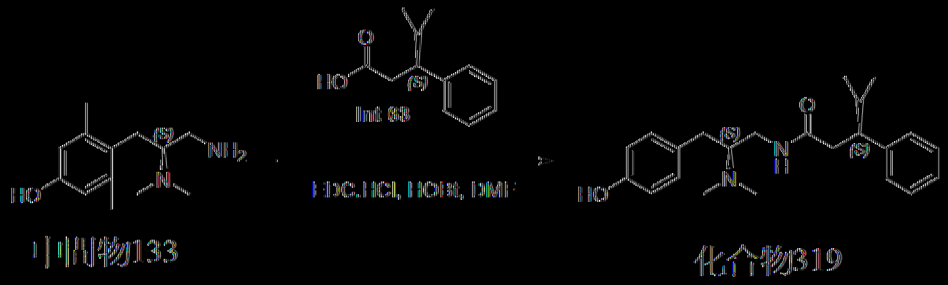
[0896] 化合物317 (39 mg，69%)係如實例B9中所描述自Int. 133合成。MS (m/z): 355.4 (M+H)。

[0897] 實例B318：製備(R)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物318」)：



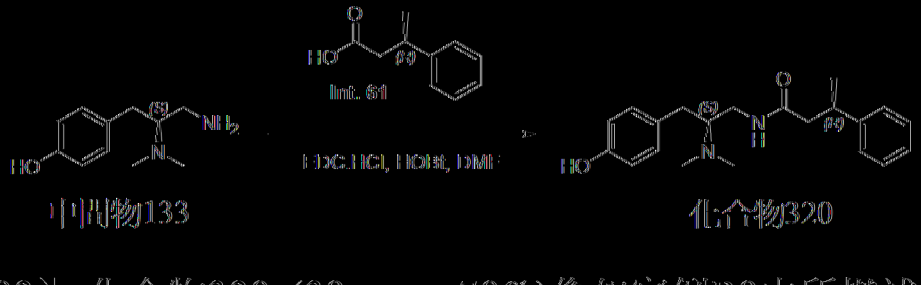
[0898] 化合物318 (678 mg，80%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 64合成。MS (m/z): 367.2 (M+H)。

[0899] 實例B319：製備(S)-3-環丙基-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物319」)：



[0900] 化合物319 (510 mg，75%)係如實例B9中所描述自Int. 133及Int. 63合成。MS (m/z): 367.5 (M+H)。

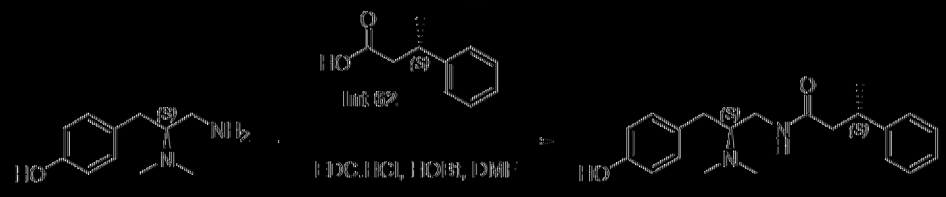
[0901] 實例B320：製備(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-氟苯基)丙基)-3-苯基丁醯胺(「化合物320」)：



[0902] 化合物320 (39 mg，70%)係如實例B9中所描述自Int. 133

及Int. 61合成。MS (m/z): 341.2 (M+H)。

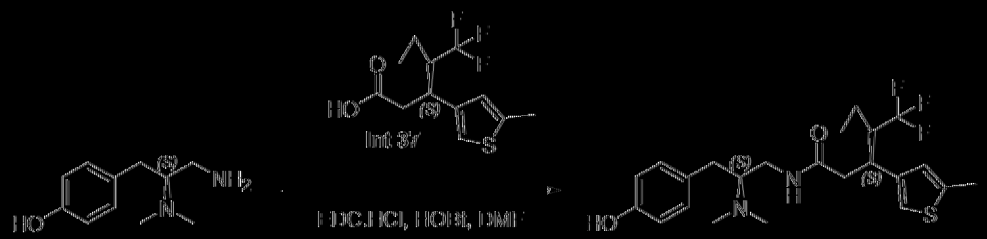
[0903] 實例B321：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-苯基丙醯胺(「化合物321」)：



中間物133　　化合物321

[0904] 化合物321 (104 mg，69%)係如實例B9中所描述自Int.133及Int. 62合成。MS (m/z): 341.2 (M+H)。

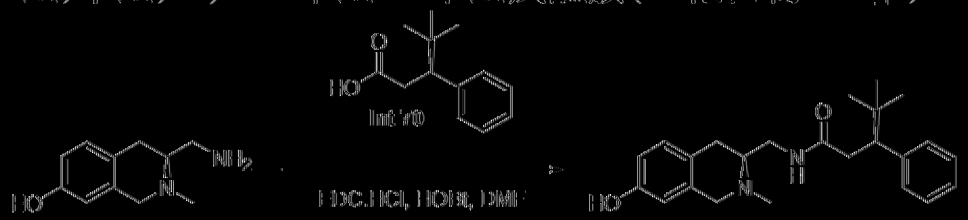
[0905] 實例B322：製備(S)-N-((S)-2-(二甲胺基)-3-(4-羥基苯基)丙基)-3-(5-甲基噻吩-3-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物322」)：



中間物133　　化合物322

[0906] 化合物322 (22 mg，46%)係如實例B9中所描述自Int. 136及Int. 37合成。MS (m/z): 455.1 (M+H)。

[0907] 實例B323：製備(S)-N-(((S)-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-4,4-二甲基-3-苯基戊醯胺(「化合物323」)：

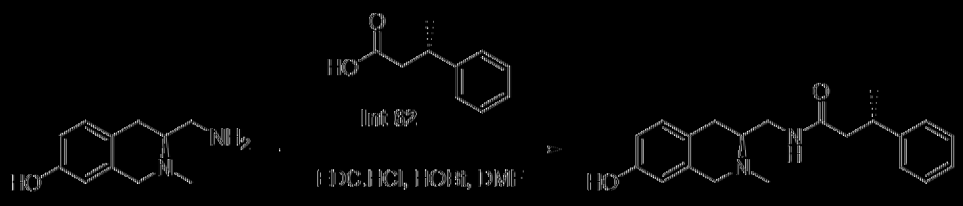


中間物144　　化合物323

[0908] 化合物323 (22 mg，49%)係如實例B9中所描述自Int. 144

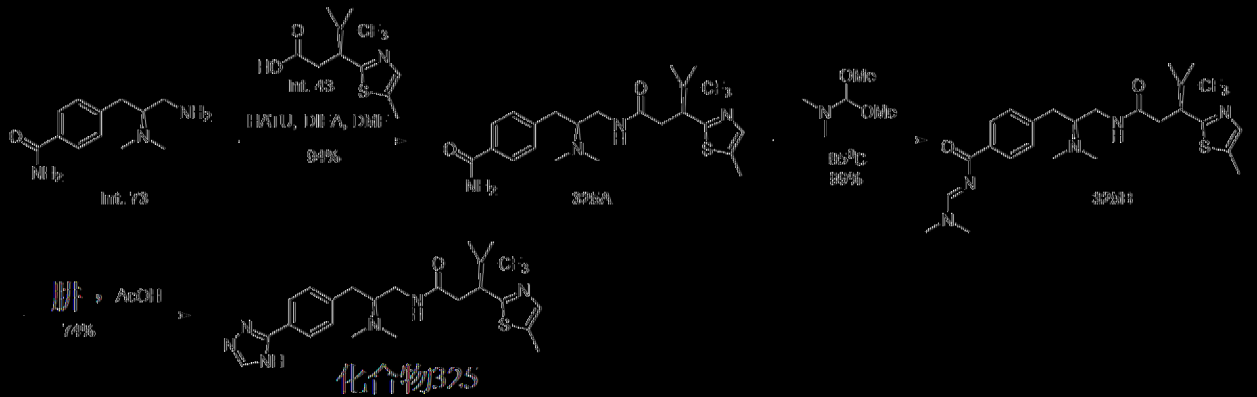
及Int. 70合成。MS (m/z): 381.2 (M+H)。

[0909] 實例B324：製備(S)-N-(((S)-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-3-苯基丙醯胺(「化合物324」)：



[0910] 化合物324係如實例B9中所描述由Int. 144及Int. 62合成。MS (m/z): 339.2 (M+H)。

[0911] 實例B325：製備(S)-N-((S)-3-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺(「化合物325」)：

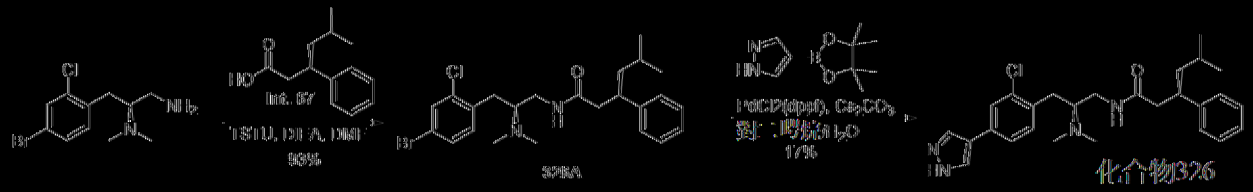


[0912] 步驟1：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)苯甲醯胺(325A)。向酸(Int. 43，118 mg，423 mmol)、胺(Int. 73，98.2 mg，444 mmol))及HATU (177 mg，465 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DIEA (88.3 mL)。10分鐘之後，藉由水淬滅反應物。用EtOAc萃取(3×)水溶液。合併之有機物經乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱(0-20% MeOH/DCM，含1% NH4OH)純化，得到325A (193 mg，94%)。MS (m/z): 483.2 M+H)。

[0913] 步驟2：製備4-((S)-2-(二甲基胺基)-3-((S)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙醯胺基)丙基)-N-((E)-(二甲基胺基)亞甲基)苯甲醯胺(325B)。將325A (193 mg，400 mmol)於(二甲氧基甲基)二甲胺(1.07 mL，20 eq.，8.00 mmol)中之溶液在85℃加熱2h。將反應混合物冷卻，濃縮至乾燥，且直接用於步驟。

[0914] 步驟3：製備(S)-N-((S)-3-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-(二甲基胺基)丙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙烯醯胺(化合物325)。在室溫向325B (215 mg，395 μmol)於乙酸(5.90 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(95.3 μL，5 eq.，2.00 mmol)。繼續攪拌2h，用H_2O稀釋，用$NaHCO_3$飽和水溶液調節pH 4-5，用DCM萃取(3×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由急驟層析(0-20%含有1% NH_4OH之MeOH/DCM)純化，得到化合物325 (150 mg，74%)。MS (m/z): 507.1 (M+H)。

[0915] 實例B326：製備(3R)-N-[(2S)-3-[2-氯-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-3-苯基-己醯胺(「化合物326」)：



[0916] 步驟1：製備(3R)-N-[(2S)-3-(4-溴-2-氯苯基)-2-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-3-苯基-己醯胺(326A)。向Int. 67 (159 mg，0.72 mmol)於之DMF (4 mL)中之經攪拌溶液中添加四氟硼酸N,N,N',N'-四甲基-O-(N-丁二醯亞胺基)鈾(232 mg，0.72 mmol)。攪拌30分鐘後，添加DIEA (202 mL，1.16 mmol)及[(2S)-1-胺基-3-(4-溴-2-氯苯基)丙-2-基]二甲胺(225 mg，0.72 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物1h。添加H_2O，

用EtOAc萃取93×)。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(0-15% MeOH/DCM)純化，得到326A (346 mg，93%)。MS (m/z): 479.3 (M+H)。

【0917】 **步驟2：** 製備(3R)-N-[(2S)-3-[2-氯-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-2-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-3-苯基已醯胺(化合物326)。用氮氣吹掃326A (83 mg，0.173 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(53.7 mg，0.277 mmol)、Cs_2CO_3 (197 mg，0.606 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (6.33 mg，0.00865 mmol)、對二噁烷(2mL)/水(0.2mL)，在100℃加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗物質在24 g矽膠管柱上純化，用含1% NH_4OH的0-10% MeOH/DCM溶離，得到化合物326 (14 mg，17%)。MS (m/z): 467.3 (M+H)。

生物學測定

MOR cAMP促效劑及拮抗劑測定：

【0918】 將來自Cisbio之CHO Tag-lite人類mOR穩定細胞株(NCBI寄存編號：NM_000914.3, Bedford, MA)按約80%的匯合率接種且生長於具有10% FBS、50 U/ml青黴素、50 μg/ml鏈黴素、2 mM Hepes及1 mg/ml遺傳黴素(geneticin) (Invitrogen, Carlsbad, CA)的Ham F-12中。隨後使用阿庫酶(Corning, Corning, NY)收集細胞，在1300 RPM下離心5 min，且在白色HTRF小體積384孔盤(Cisbio, Bedford, MA)中以每5微升/孔5000個細胞塗鋪於由HTRF cAMP Gi套組、水及0.5 mM IBMX (Cisbio, Bedford, MA)組成之刺激緩衝液的5×稀釋液中。接著在37℃，在5% CO_2中培育培養盤10分鐘。對於促效劑測定，添加毛喉素(forskolin)以達到4 μ

M之最終濃度。對於拮抗劑測定，添加毛喉素(4 μM)及呈EC_{90}最終濃度之DAMGO。將測試化合物溶解於DMSO及水中，且接著連續稀釋至工作濃度，使得DMSO之濃度小於0.1%。以2.5微升/孔添加稀釋測試化合物，且在37℃及5% CO_2下培育培養盤15分鐘，且隨後在室溫下培育15分鐘。接下來，添加5微升/孔的cAMP Eu穴狀化合物及5微升/孔之抗cAMP-d2 (兩者在溶解緩衝液中1:20稀釋)，且在室溫下將盤培育1小時。在培育之後，在Synergy Neo2多模式讀取器(Biotek, Winooski, VT)中讀取盤。盤讀取器環境設定成在330 nm激發及620 nm及665 nm發射下之時間解析螢光。發射螢光經標準化(665/620 nm信號×1000)。對於促效劑測定，使用最大DAMGO反應標準化資料。一式三份地進行量測且劑量反應使用非線性回歸擬合。測試化合物之mOR拮抗劑活性記錄於下表1中。關於mOR拮抗劑活性，「+++」表示小於或等於300 nM之IC_{50}；「++」表示大於300 nM但小於3,000 nM之IC_{50}；且「+」表示大於或等於3,000 nM之IC_{50}。

DOR cAMP促效劑及拮抗劑測定：

【0919】 以與上文針對mOR測定所述類似之方式，使用來自Cisbio之CHO Tag-lite人類dOR穩定細胞株(NCBI寄存編號：NM_000911.3, Bedford, MA)進行dOR cAMP促效劑及拮抗劑測定。測試化合物之dOR促效劑活性記錄在下**表1**中。關於dOR促效劑活性，「+++」表示小於或等於300 nM之EC_{50}；「++」表示大於300 nM但小於3,000 nM之EC_{50}；且「+」表示大於或等於3,000 nM之EC_{50}。

KOR β-抑制蛋白促效劑及拮抗劑測定：

【0920】 使用來自Invitrogen及購自ThermoFisher之Tango™ OPRK1-bla U2OS細胞(目錄號K1576)進行KOR β-抑制蛋白促效劑及拮抗

劑測定。根據製造商建議說明使用細胞。測試化合物之kOR拮抗劑活性記錄於下**表1**中。關於kOR拮抗劑活性，「+++」表示小於或等於300 nM之IC_{50}；「++」表示大於300 nM但小於3,000 nM之IC_{50}；且「+」表示大於或等於3,000 nM之IC_{50}。

表1

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
1	+++		
2	+++		
3	+++		
4	+++		
5	++		
6	++		++
7	+	+++	+++
8	+	+	+++
9	+++	+	
10	+++	+	+++
11	+++	+	+++
12	+++	+	+++
13	+++	+	
14	+++	+++	++
15	+++	+++	+++
16	+++		
17	+		+++
18	+		+++
19	+++		
20	+++	++	+++
21	+++	++	+++
22	+++		+++
23	+		+++
24	+++		+++
25	+++		++
26	+++		
27	+++		
28	+++		+++
29	+++		
30	+++		
31	+++		
32	+++		+++
33	+++		+++
34	+++		+++
35	+++		+++
36	+++		+++

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
37	+++		+++
38	+++		+++
39	+++	+	+++
40	+	+++	
41	+++		+++
42	+		
43	+++		
44	+++		
45	+++		
46	+++		
47	+++		
48	+		
49	+		+++
50	+		
51	+++		
52	+++		
53	+++		
54	+		
55	+++		
56	++		
57	++		
58	+		
59	+++		
60	+++		
61	+		
62	+++		
63	+++		
64	+++		
65	+		++
66	+++		+++
67	+		
68	+++	+	+++
69	+++		
70	+		
71	+++		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+		+++
75	+++		+++
76	+		+++
77	+++	+	+++
78	+		
79	+++		
80	+++	+++	+++
81	+++		+++
82	+		

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
83	+++	+++	+++
84	+++		+++
85	+++		+++
86			
87			
88	+++	+++	+++
89	+++	+++	+++
90	+++	+++	+++
91	+++	+++	+++
92	+++	+++	
93	+++	+++	
94	+++	+++	
95	+++	+	
96	+++	+++	+++
97	+++	+++	+++
98	+		
101	+++	++	
102	+		
103	+		
104	+++	++	
105	++		
106	+		
107	+++		
108	+		
109	+++		
110	+		
111	+++		
112	+		
113	+++		
114	+++		
115	++		
116	+++		
117	+		
118	+		
119	+++		
120	+++		
121	+++		
122	+++		
123	+++		
124	+		
125	+++		
126	+		
127	+++		
128	+++		
129	+++		
130	+++		

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
131	+++		
132	+++		
133	+		
134	+++		
135	+		
136	+++	++	+++
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+		
140	+		
141	+++		+++
142	+++	+	+++
143	+++	+	+++
144	+		
145	+++	+	
146	+++	+	
147	+++	+++	
148	++	++	
149	+++	+++	
150	+++	+	
151	++		
152	+		
153	+		
154	+++		
155	+++	+++	
156	+++	++	
157	+++	+	
158	+++	+	
159	+++	++	
160	+++	+++	
161	+	+	
162	+++	++	
163	+++	+	
164	+	++	
165	+++	+++	
166	+++		
167	+	+++	
168	++	+	
169	+		
170	+++		
171	+++	+	
172	+++	+++	
173	+++	+++	
174	+++	+++	
175	+++		++
176	+++		

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
177	+++	++	
178	+++	++	
179	+++		
180	+++		
181		+	
182	+	+	
183	+++	+	
186	+++	++	
187	+++	+++	
188	++		
189	+++		
190	++		
191	+++		
192	+++		
193	++	+	
194	+++	+	
195	+++		
196	+++		
197	+++		
198	+++	+	
199	+++		
200	++		
201	+		
202	+++		
203	++		
204	+++		
205	+++		
206	++		
207	+		
208	+++		
209	+++		
210	+++		
211	+++		
212	+		
213	+++		
214	+++	+++	
215	+++	++	
216	+++	++	
217	+++	++	
218	+++	+	
219	+++	++	
220	+++	+	
221	+++	+	
222	+++	+	
223	+++	+++	
224	+	+++	

化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
225	+++	+++	
226	+++	++	+++
227	+++	++	++
228	+++		+
229	+++		
230	+++		
231	+++		
232	++		
233	+++		
234	+++		
235	+++		
236	+++	++	
237	+++		
238	+++		
239	+++		
240	+++		+++
241	+++		
242	+++		
243	+++		
244	+++		
245	+++		
246	+++		
247	+++		
248	++		
249	+++		
250	++		
251	+++	+	+++
252	+++		
253	+++		
254	+++		
255	+++		+
256	+++		
257	+++		
258	+++		
259	+		
260	+++		
261	+++		
262	+++		
263	+++	+++	
264	+++		
265	+++		
266	+++		
268	+++		
269	+++		
270	+++		
271	+++		

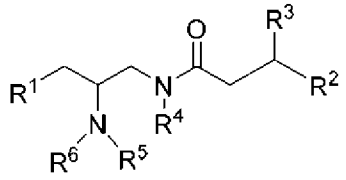
化合物編號	mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}	dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}	kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}
272	+++		
273	+++		+++
274	+++		
275	+++	+++	
276	+++		
277	+++		
278	+++		
279	+++		
280	++		
281	+++		
282	+++		
283	+++		
284	+++		
285	+++		
286	+++		
287	+++		
288	+++	+++	++
289	+++		++
290	+++		
291	+++		
292	++		
293	+++		
294	+++		
295	+++		
296	+++		
297	+++		
298	+++		
299	+++		
300	+++		
302	+++		
303	+++		
304	+++		
306	+++		
307	+++		
308	++		
309	+++		
310	+++		
311	++		
312	+++		
313	+++		
314	+++		
315	+++		
316	+++		+++
317	+++		++
318	+++	+++	+++
319	+	+++	+++

化合物編號	**mOR cAMP 拮抗劑測定 IC_{50}**	**dOR cAMP 促效劑測定 EC_{50}**	**kOR β-抑制蛋白拮抗劑測定 IC_{50}**
320	+++		+++
321	+++		++
322	+++		
323	+++	+++	
325	++		
326	++	+	

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物，其具有式(I)之結構：



式(I)；

其中：

R^1係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^7取代；

R^2係選自C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代；

R^3為-X-R^{3a}、C_2-C_8烷基、C_2-C_8鹵烷基或C_2-C_8烯基；

X為鍵或C_{1-6}伸烷基；

R^{3a}為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^9取代之C_{3-8}環烷基；

R^4為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基；或R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌咔基環；

各R^7獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$OC(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-

$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$及$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)R^{17}$、$-N(R^{16})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、$-C(O)R^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$及$-S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；或兩個$R^7$組合形成視情況經側氧基取代之雜環烷基環；或$R^7$及$R^6$組合形成雜環烷基環；

各R^8及各R^9各自獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-OC(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$及$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{14}$、$-SR^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-OC(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-N(R^{16})C(O)R^{17}$、$-N(R^{16})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{16})S(O)_2R^{17}$、$-C(O)R^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-C(O)C(O)N(R^{14})(R^{15})$、$-S(O)R^{17}$、

$-S(O)_2R^{17}$及$-S(O)_2N(R^{14})(R^{15})$；

各R^{10}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{11}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{12}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{13}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{14}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

各R^{15}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；

各R^{16}係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；及

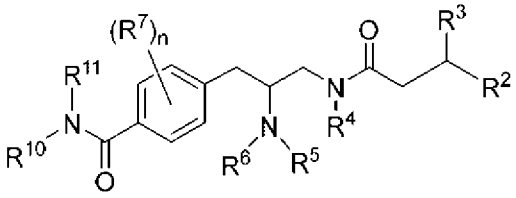
各R^{17}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-}

$_{9}$雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之基團取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ia)之結構：

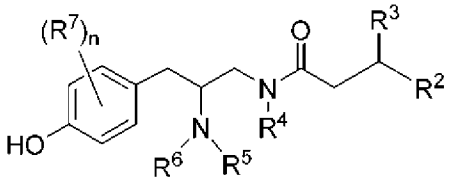


式(Ia)；

其中n為0、1、2、3或4。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ib)之結構：

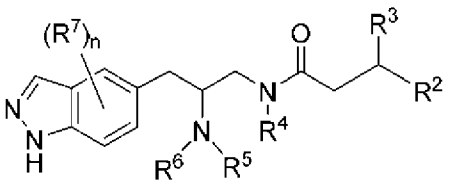


式(Ib)；

其中n為0、1、2、3或4。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ic)之結構：

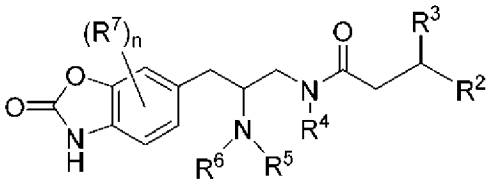


式(Ic)；

其中n為0、1、2、3或4。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Id)之結構：

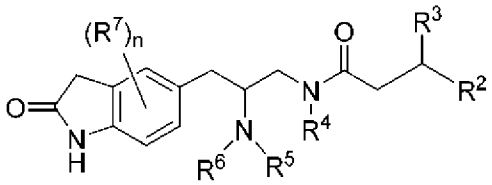


式(Id)；

其中n為0、1、2或3。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ie)之結構：

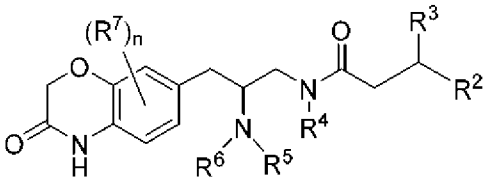


式(Ie)；

其中n為0、1、2或3。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(If)之結構：

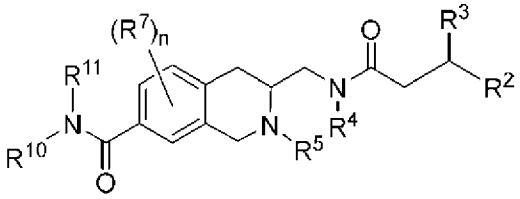


式(If)；

其中n為0、1、2或3。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ig)之結構：

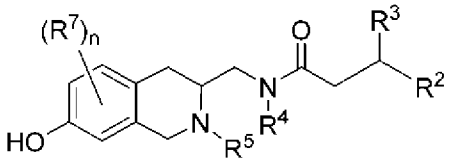


式(Ig)；

其中n為0、1、2或3。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有式(Ih)之結構：



式(Ih)；

其中n為0、1、2或3。

【請求項10】

如請求項2或請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{11}

為氫。

【請求項12】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2。

【請求項13】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。

【請求項14】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為0。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^7係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-OR^{10}$及$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$。

【請求項16】

如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{10}係獨立地選自氫及C_{1-6}烷基。

【請求項17】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^7係獨立地選自鹵素及C_{1-6}烷基。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為$-X-R^{3a}$。

【請求項19】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為鍵。

【請求項20】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為C_{1-6}伸烷基。

【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為$-CH_2-$。

【請求項22】

如請求項18至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為視情況經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環烷基。

【請求項23】

如請求項18至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環烷基。

【請求項24】

如請求項18至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經一個、兩個或三個R^9取代之C_{3-8}環烷基。

【請求項25】

如請求項18至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9係獨立地選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

【請求項26】

如請求項18至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

合物，其中R^{3a}為經一個R^9取代之環丙基。

【請求項27】

如請求項18至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經C_{1-6}鹵烷基取代之環丙基。

【請求項28】

如請求項18至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為經$-CF_3$取代之環丙基。

【請求項29】

如請求項18至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之C_{3-8}環烷基。

【請求項30】

如請求項29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{3a}為未經取代之環丙基。

【請求項31】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烷基。

【請求項32】

如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$或$-CH_2CH_2CH_2CH_3$。

【請求項33】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8烯基。

【請求項34】

如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為$-CH_2CH_2CH=CH$。

【請求項35】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_2-C_8鹵烷基。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{6-10}芳基。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之苯基。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之苯基。

【請求項39】

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經一個、兩個、三個、四個或五個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項40】

如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為經一個、兩個或三個R^8取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項41】

如請求項40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，其中吡啶基、嘧啶基及噻唑基經一個、兩個或三個R^8取代。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^8係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及$-OR^{10}$。

【請求項43】

如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^{10}為C_{1-6}烷基。

【請求項44】

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之苯基。

【請求項45】

如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項46】

如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為未經取代之吡啶基、未經取代之嘧啶基或未經取代之噻唑基。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及C_1-C_6鹵烷基。

【請求項48】

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R^5係選自氫及C_1-C_6烷基。

[請求項49]

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6係選自氫及C_1-C_6烷基。

[請求項50]

如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6為C_1-C_6烷基。

[請求項51]

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5及R^6組合形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基或哌啉基環。

[請求項52]

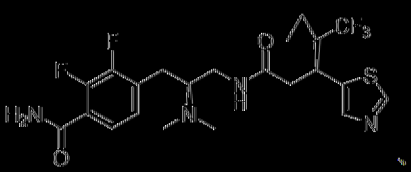
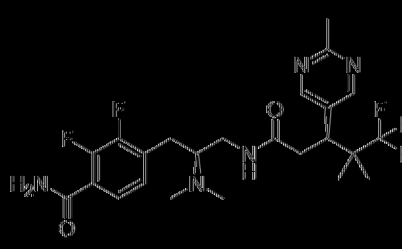
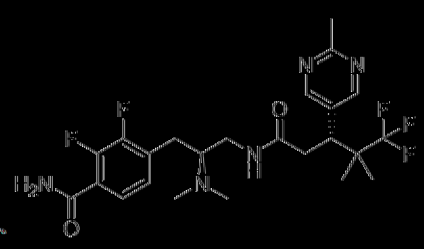
如請求項1至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

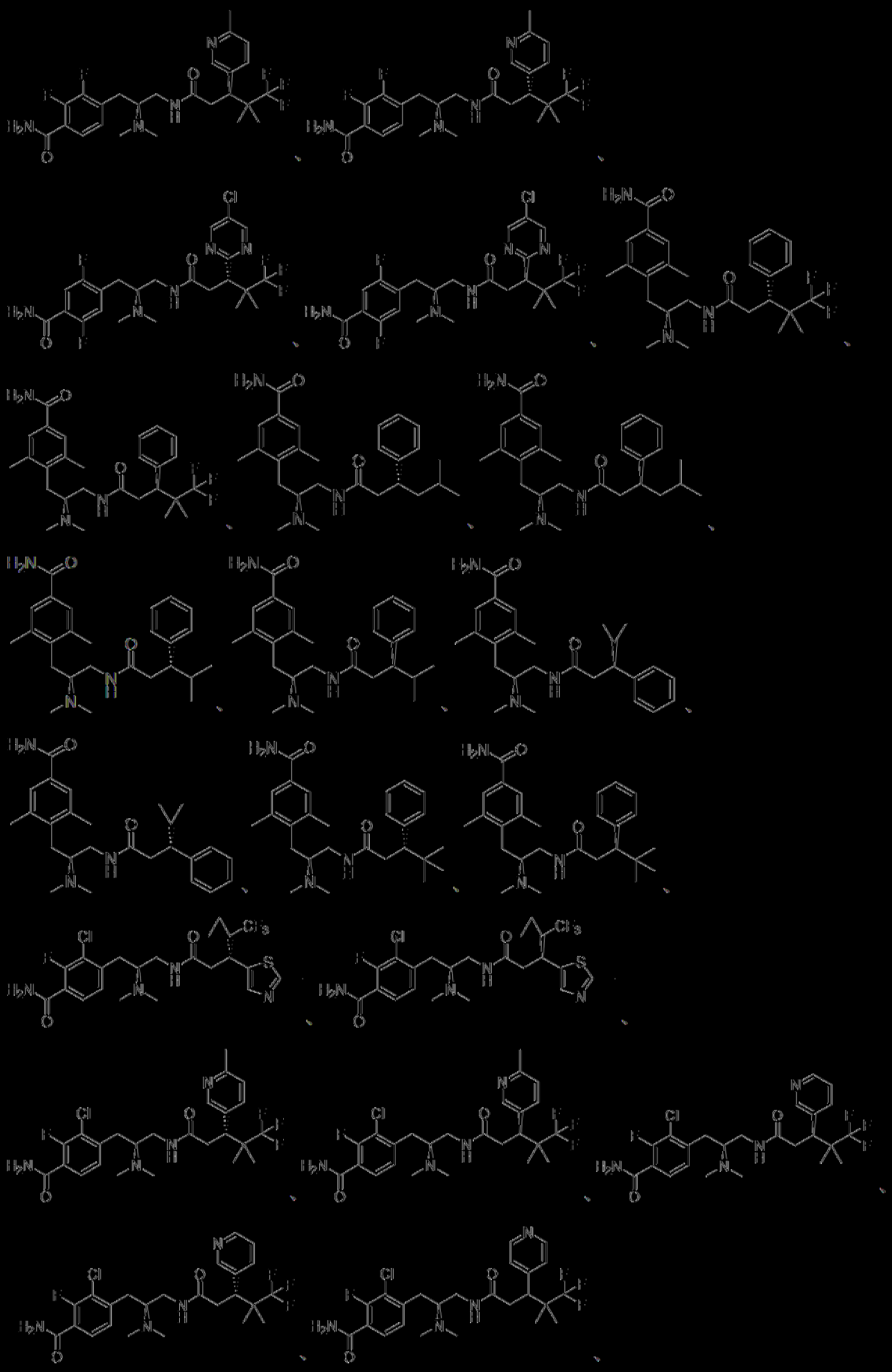
[請求項53]

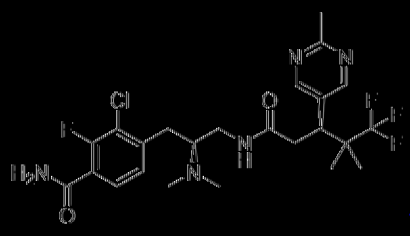
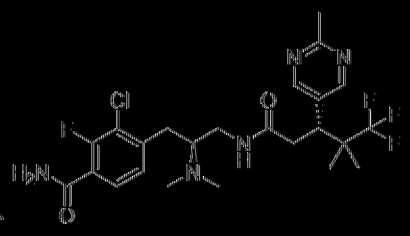
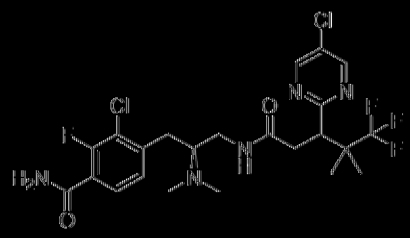
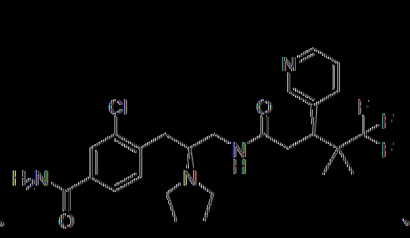
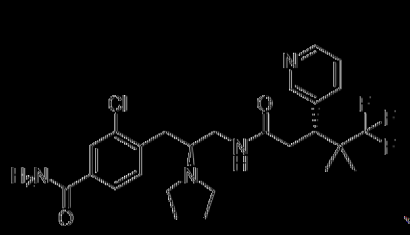
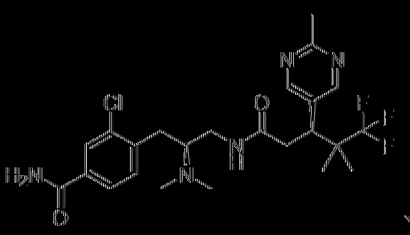
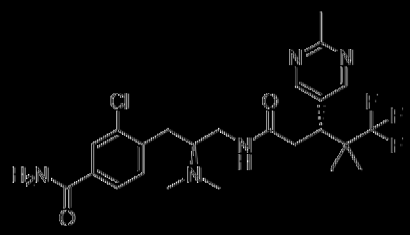
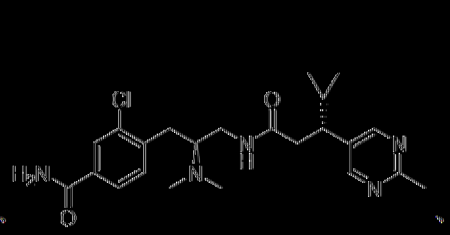
一種化合物，其選自：

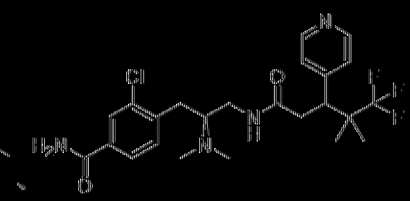

、

、

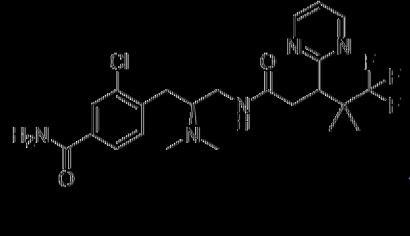
、

、

、

、

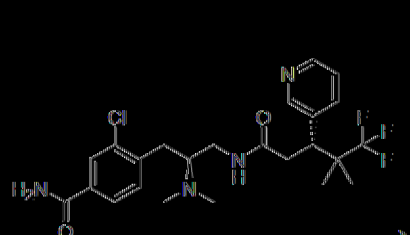
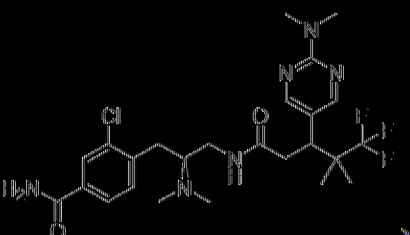
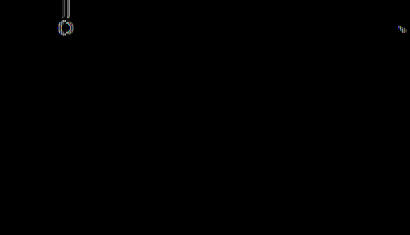


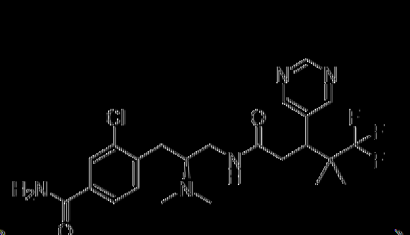

、

、

、

、

、

、

、

、

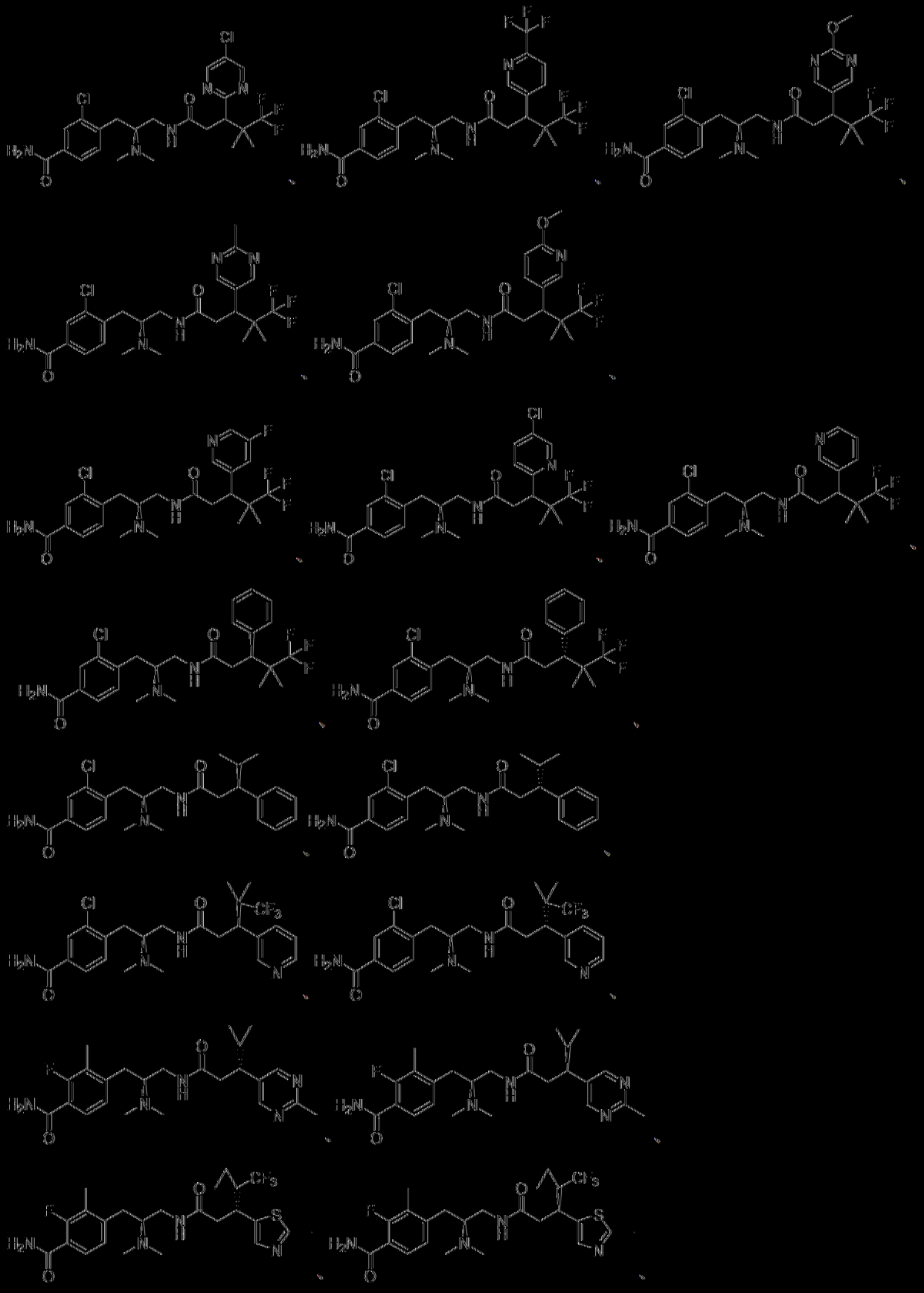
、

、

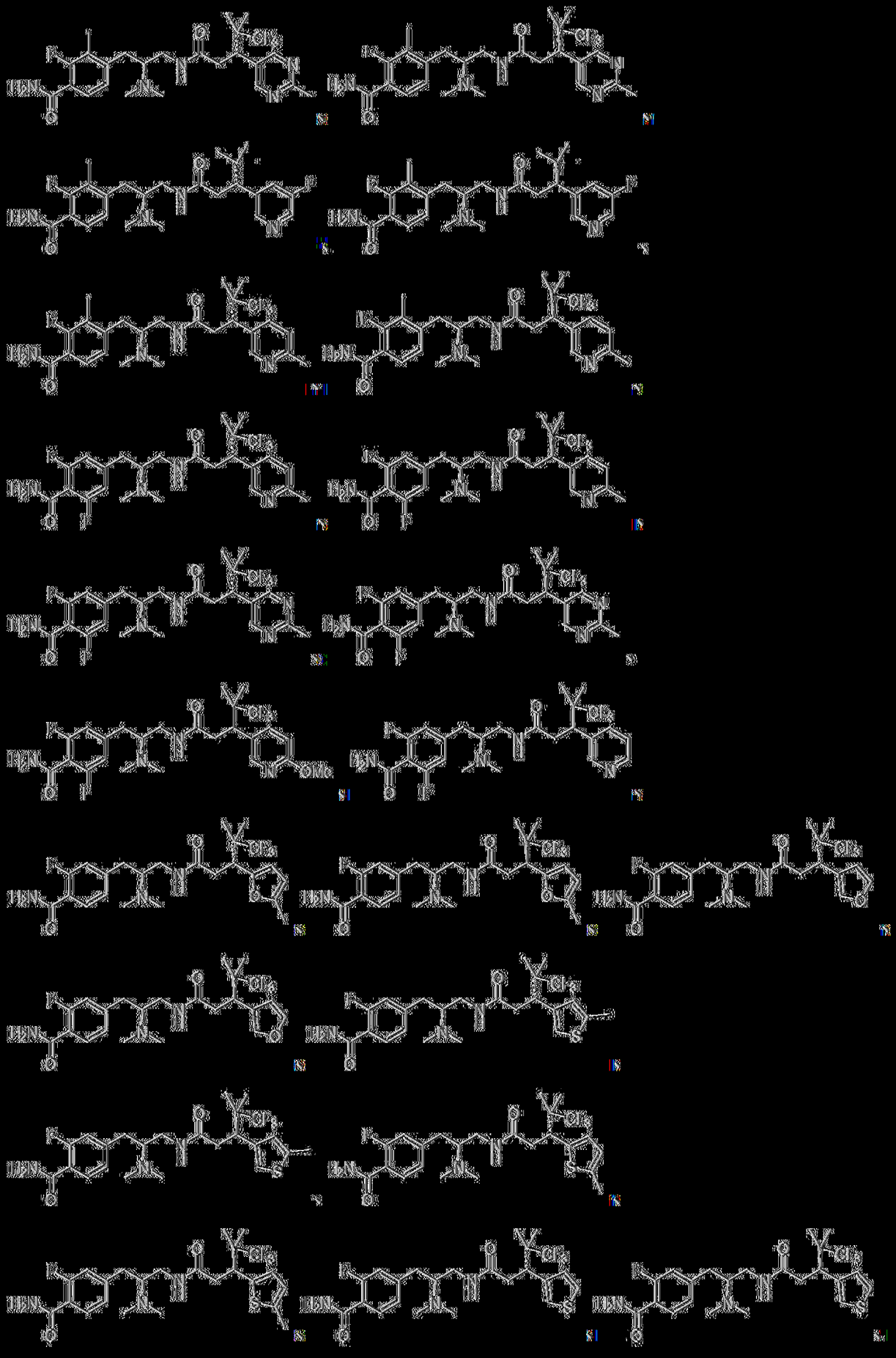
、

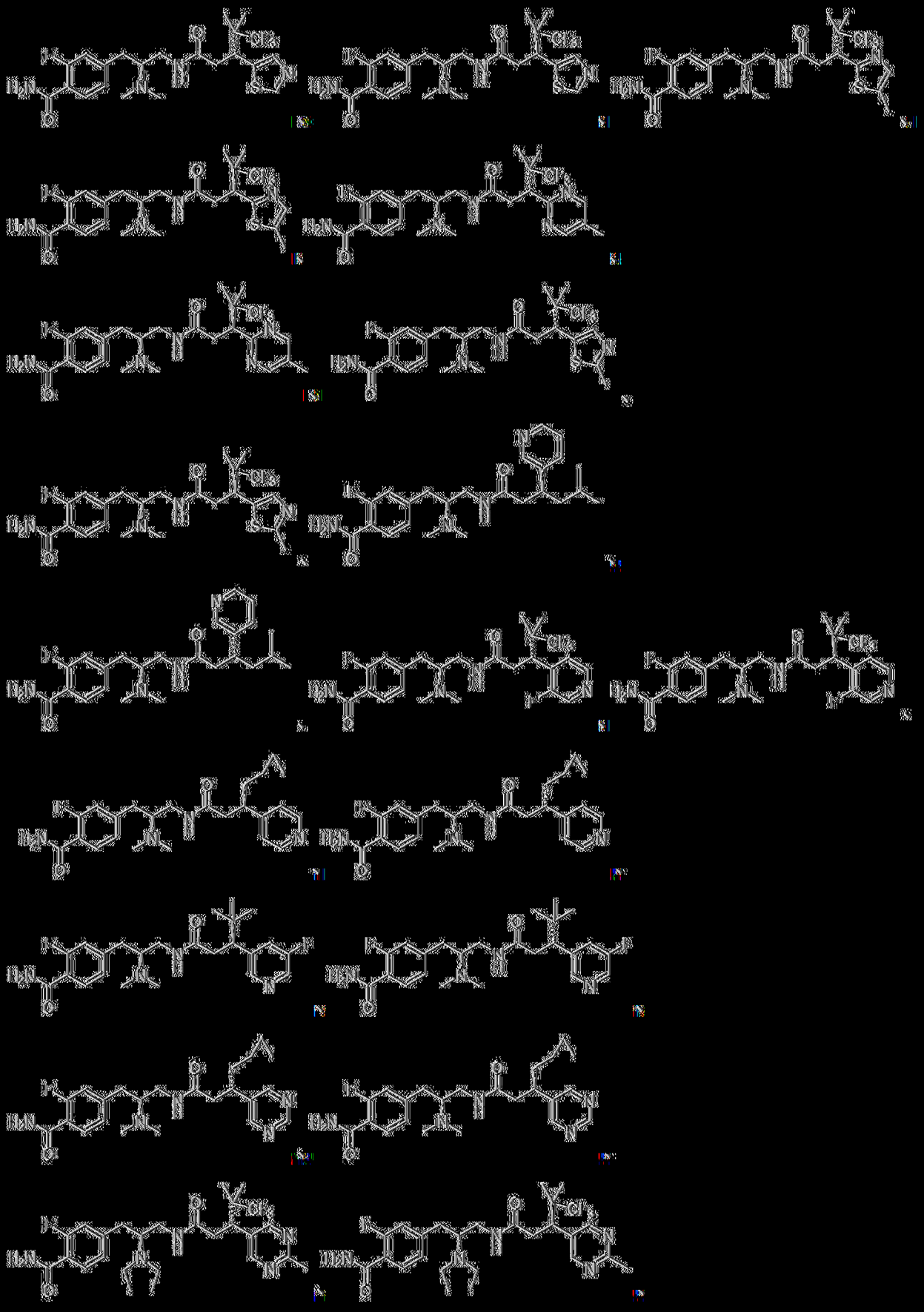
、

、

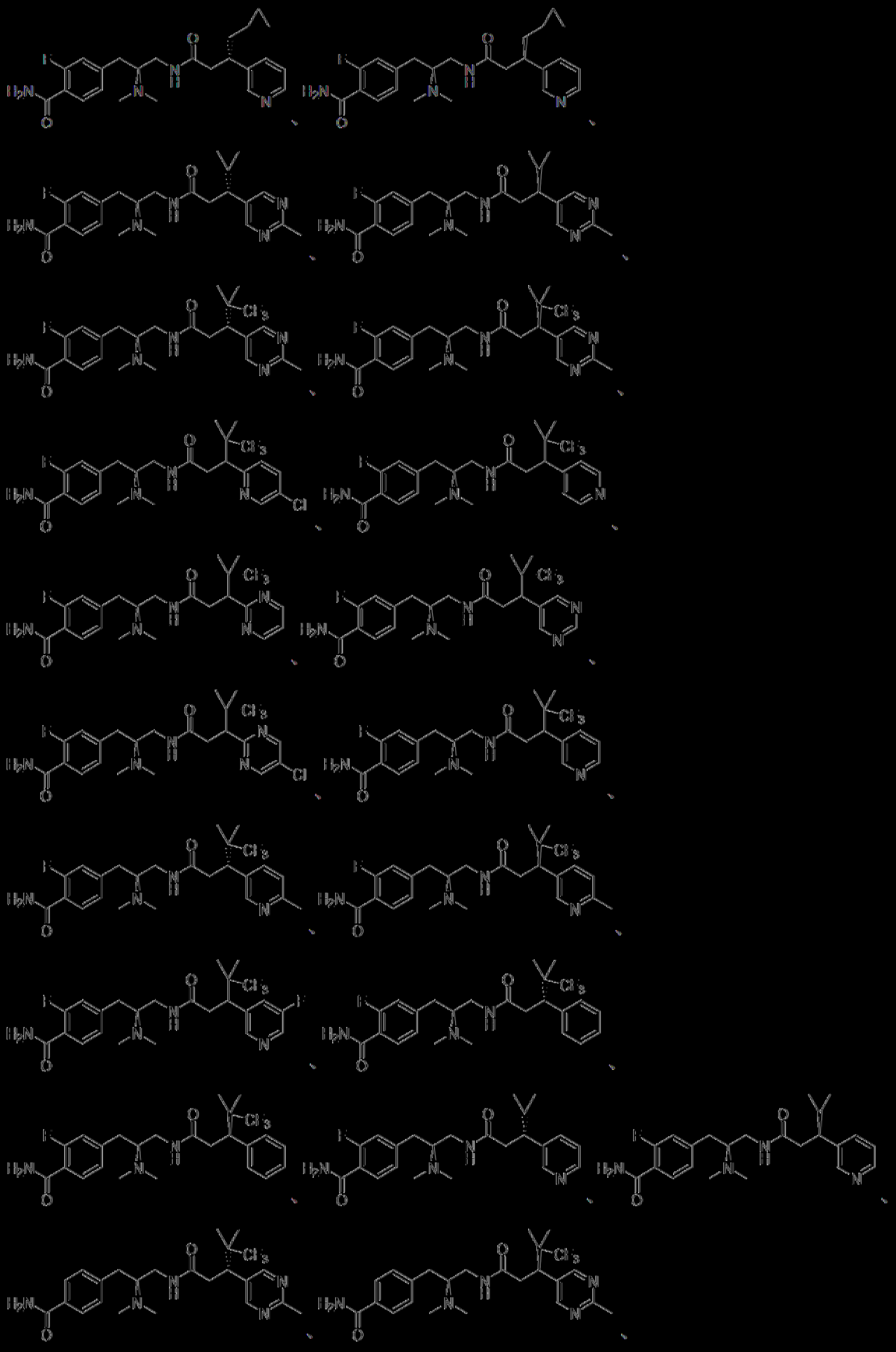
、

、

、

、

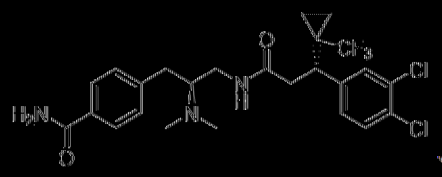
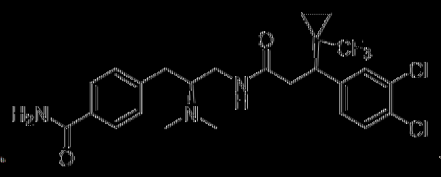
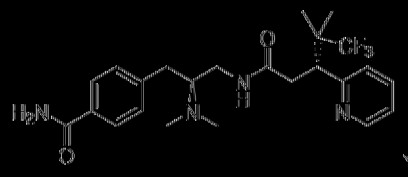
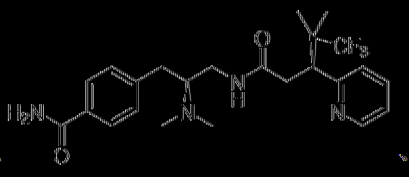
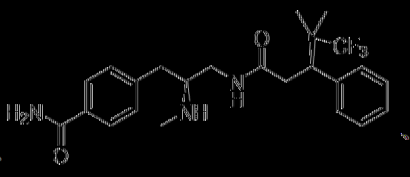
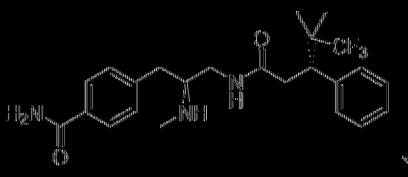
、

、

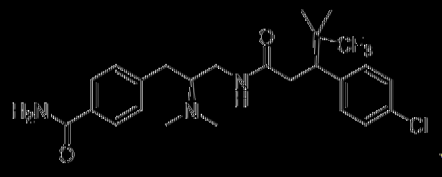
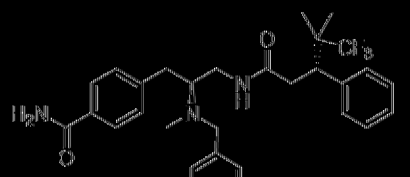
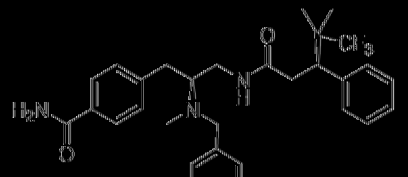
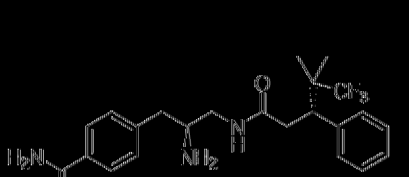
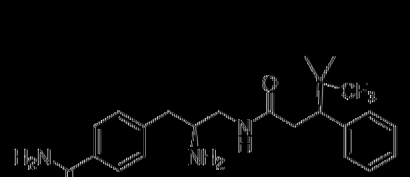
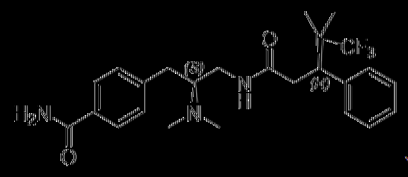
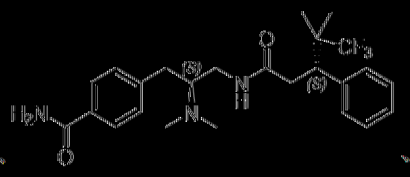
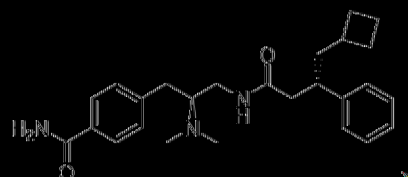
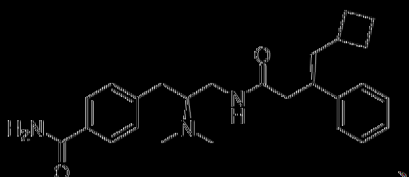
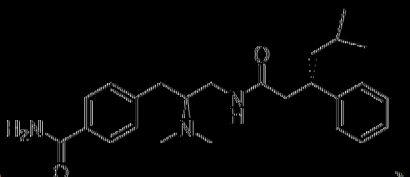
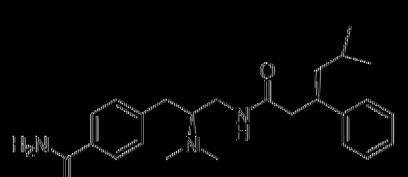
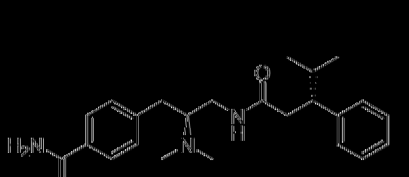


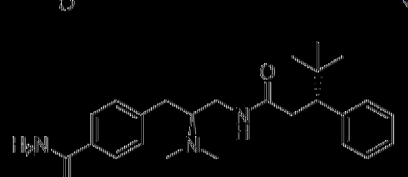
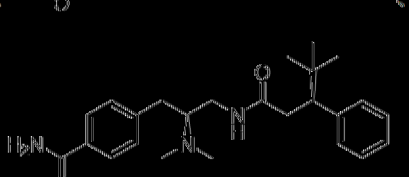


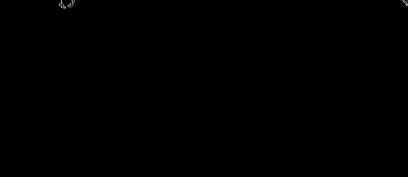


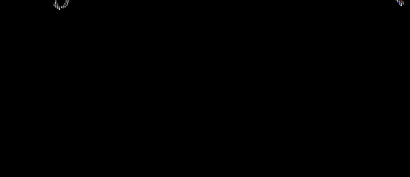


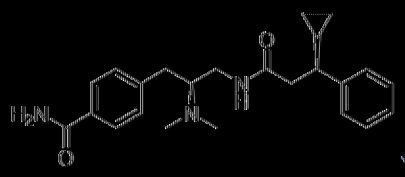
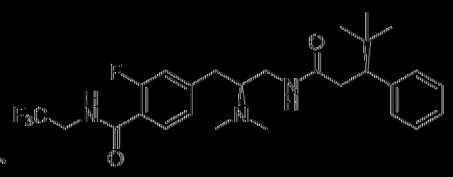
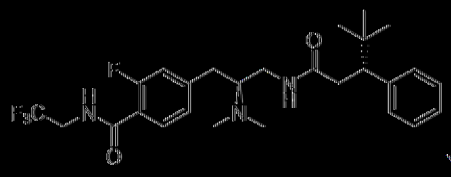
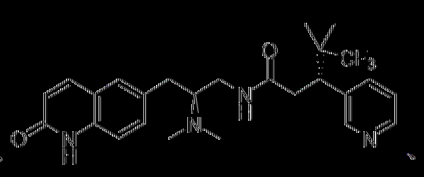
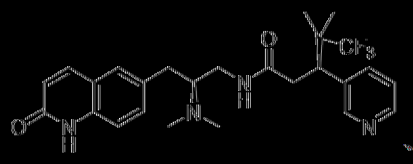
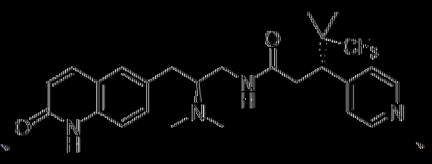
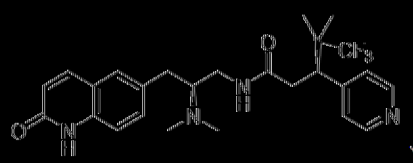
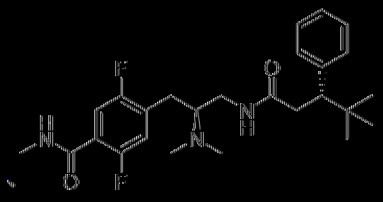
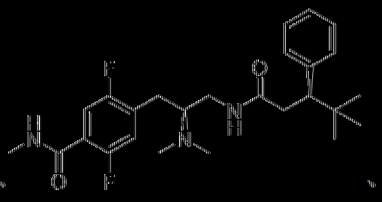
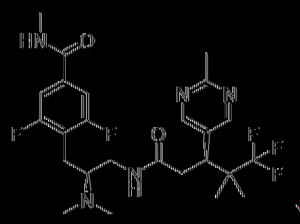
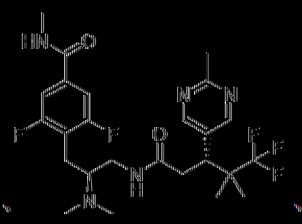
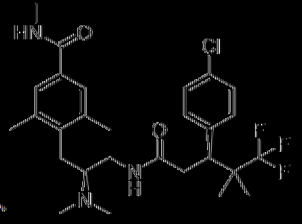
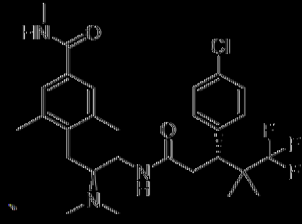
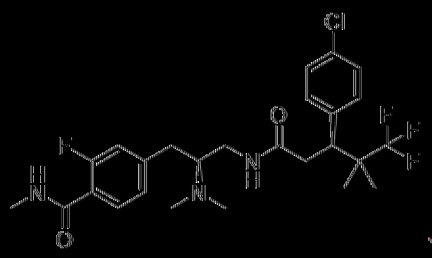
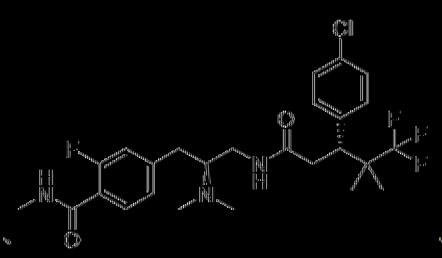
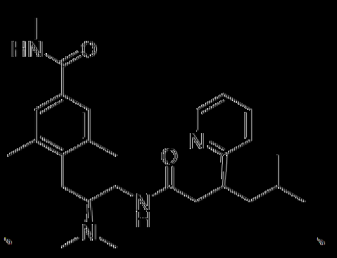
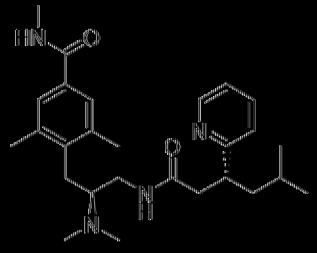
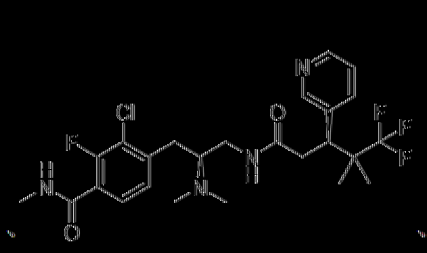
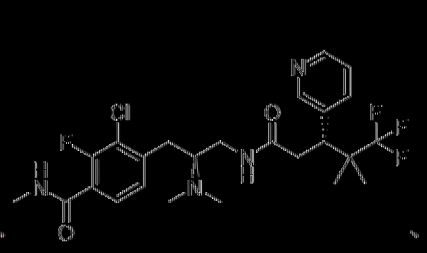
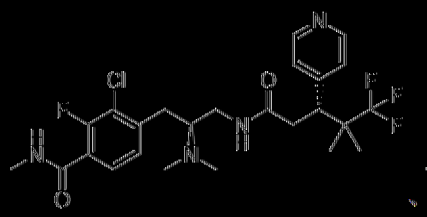
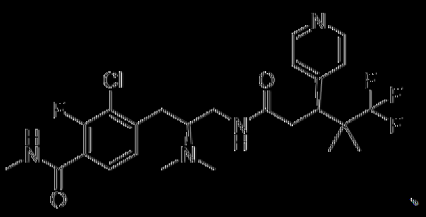

、

、

、

、

、

、

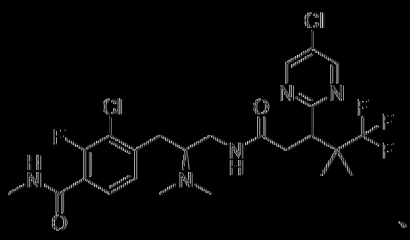
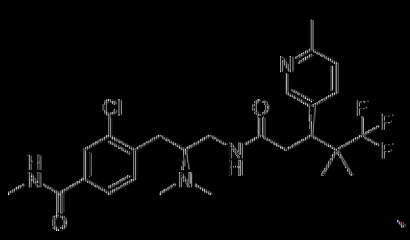
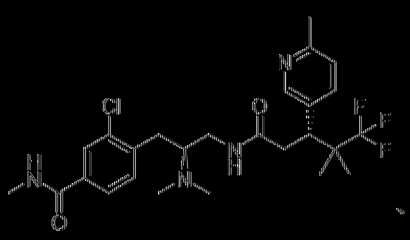
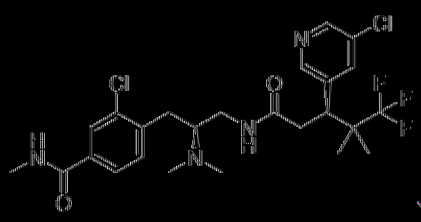
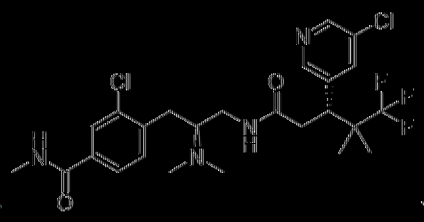
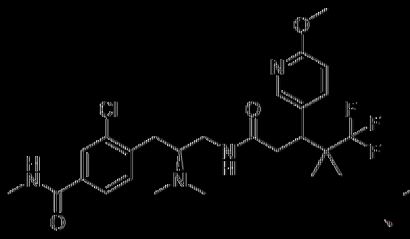
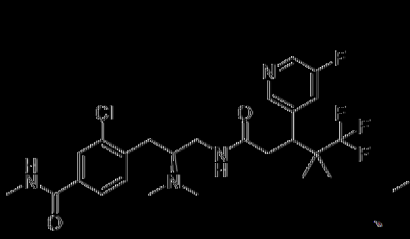
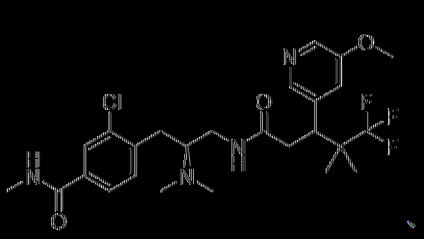
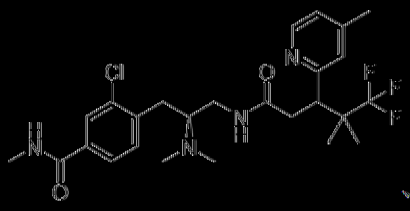
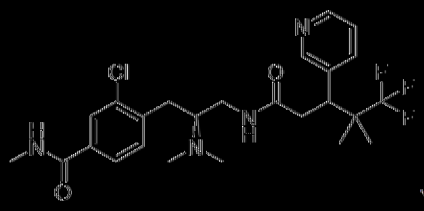
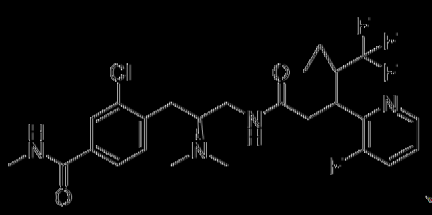
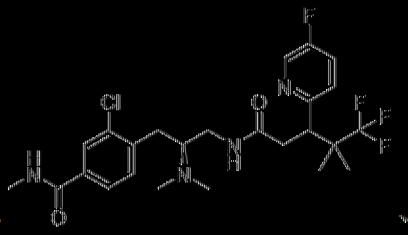
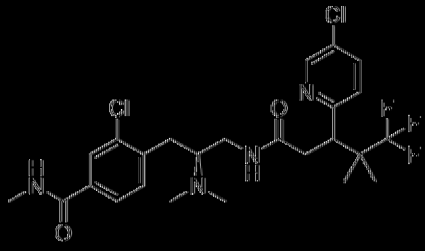
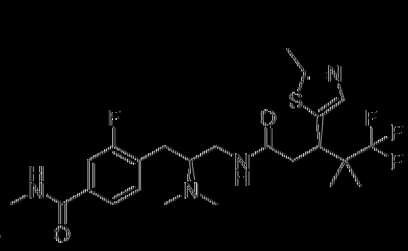
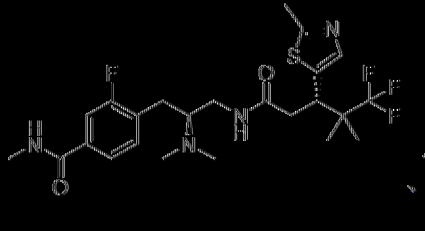
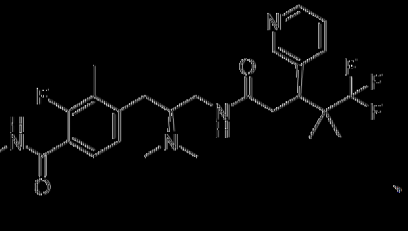
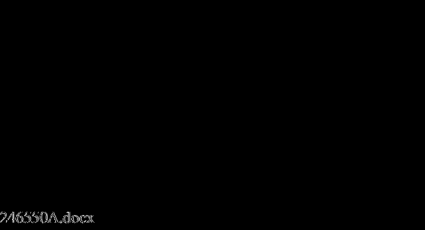
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

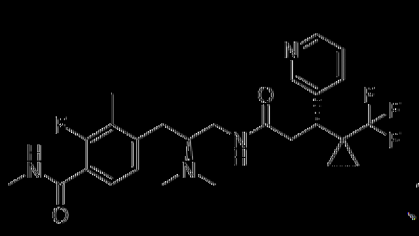
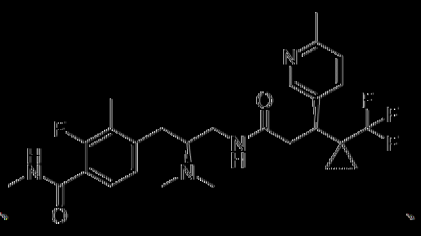
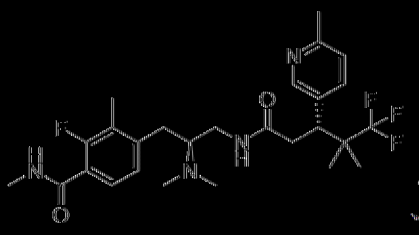
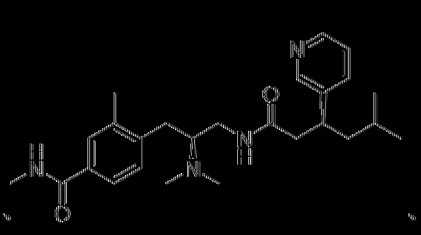
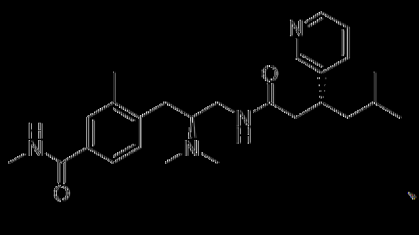
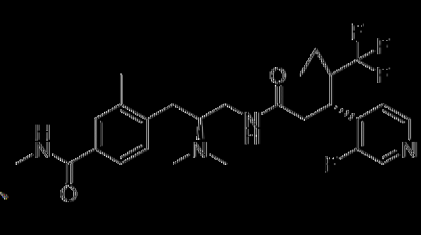
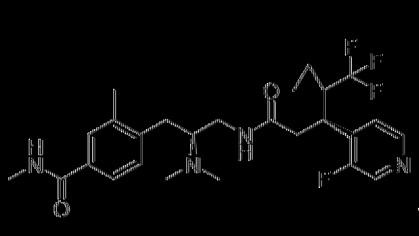
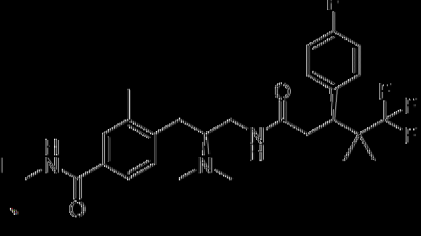
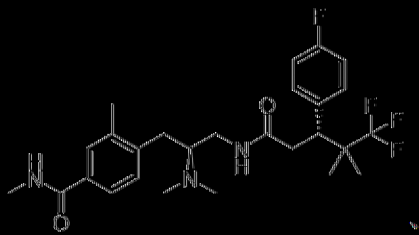
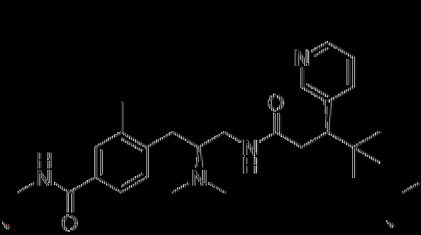
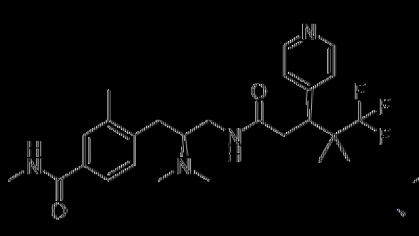
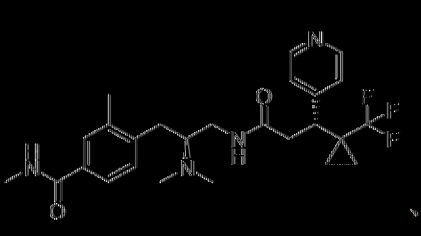
、

、

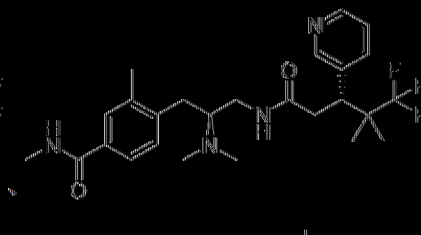
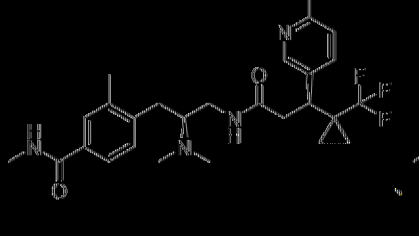
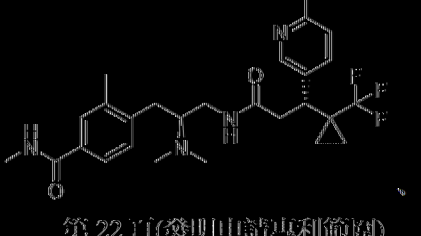
、

、

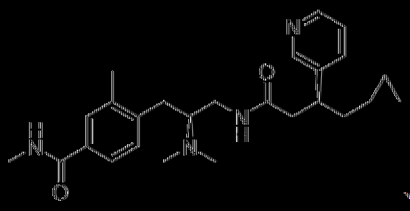
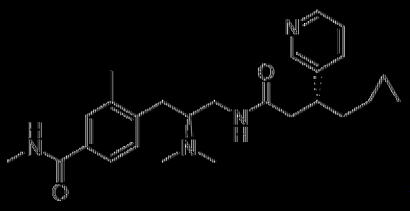
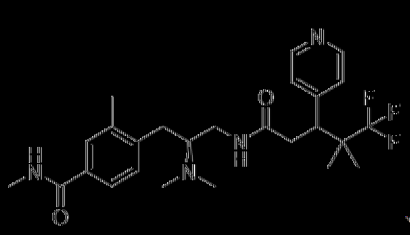
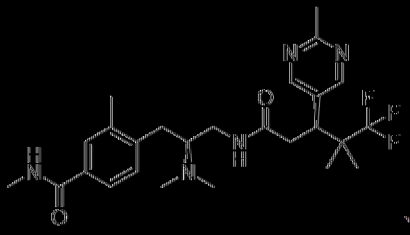
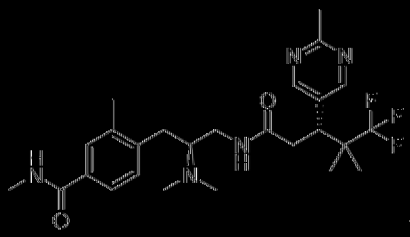
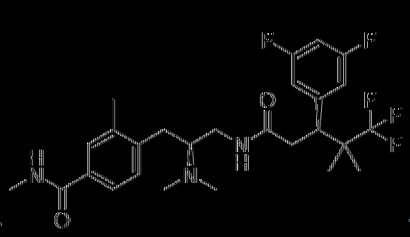
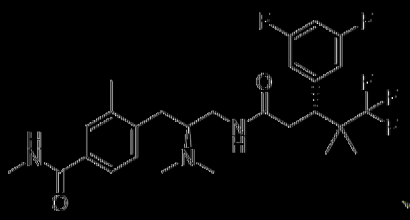
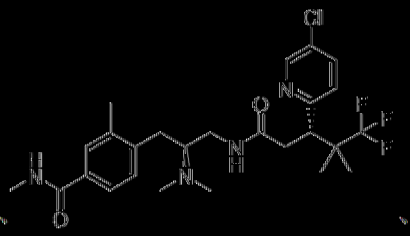
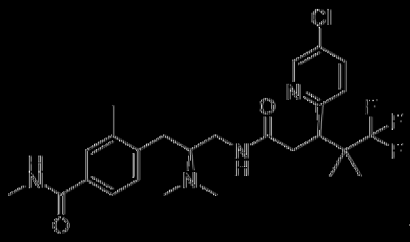
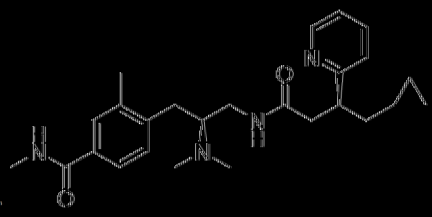
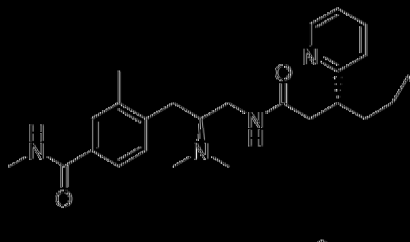

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

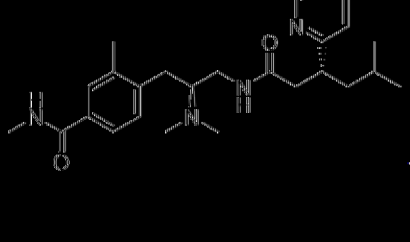
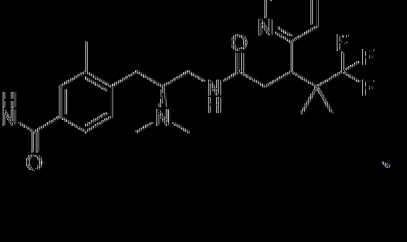
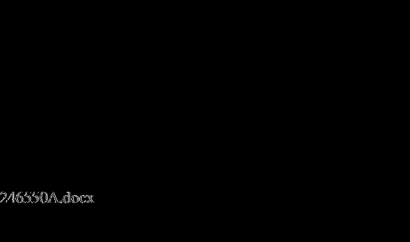
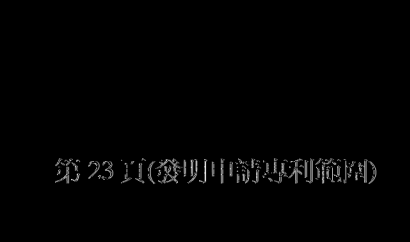

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

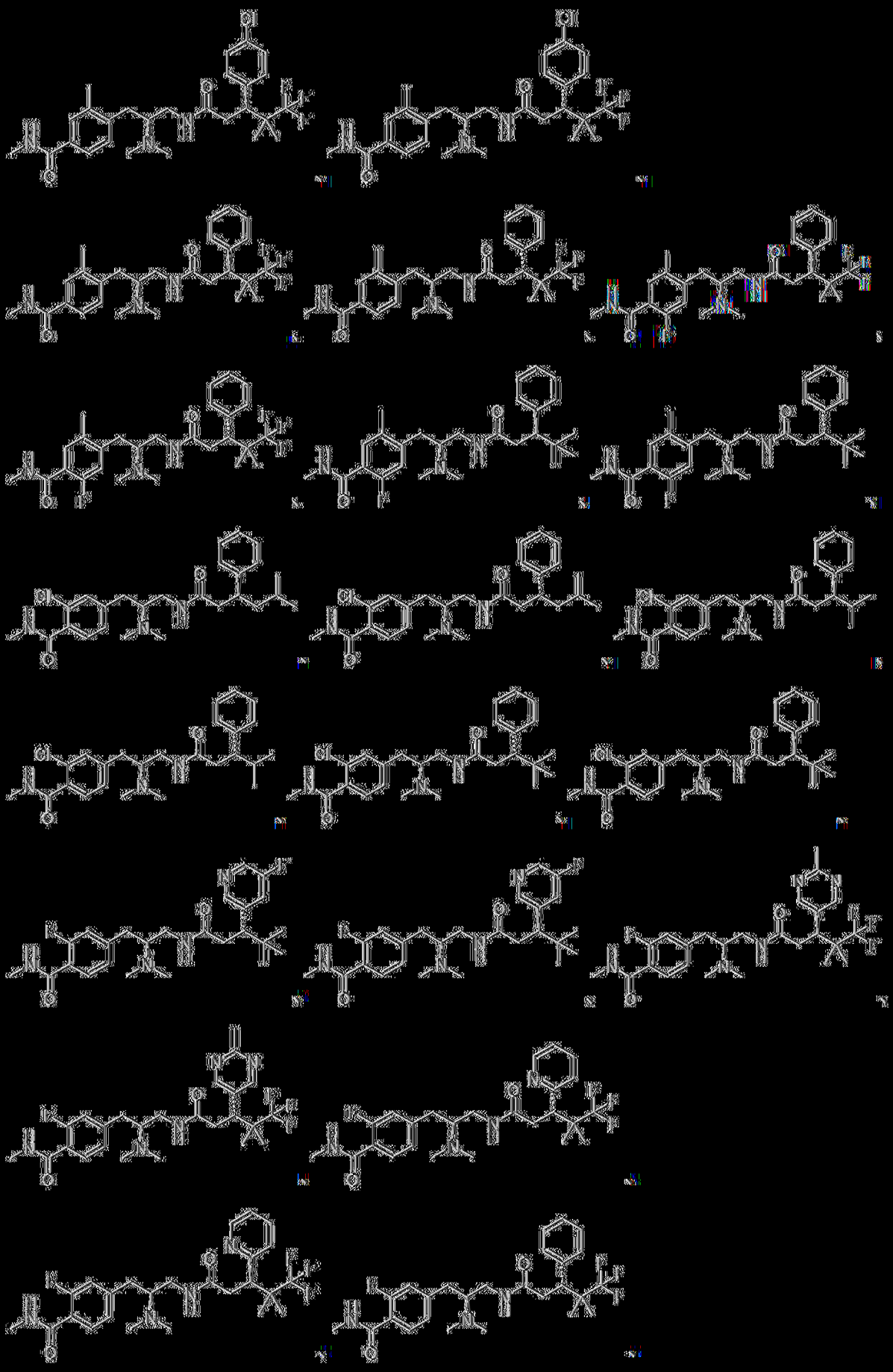
、

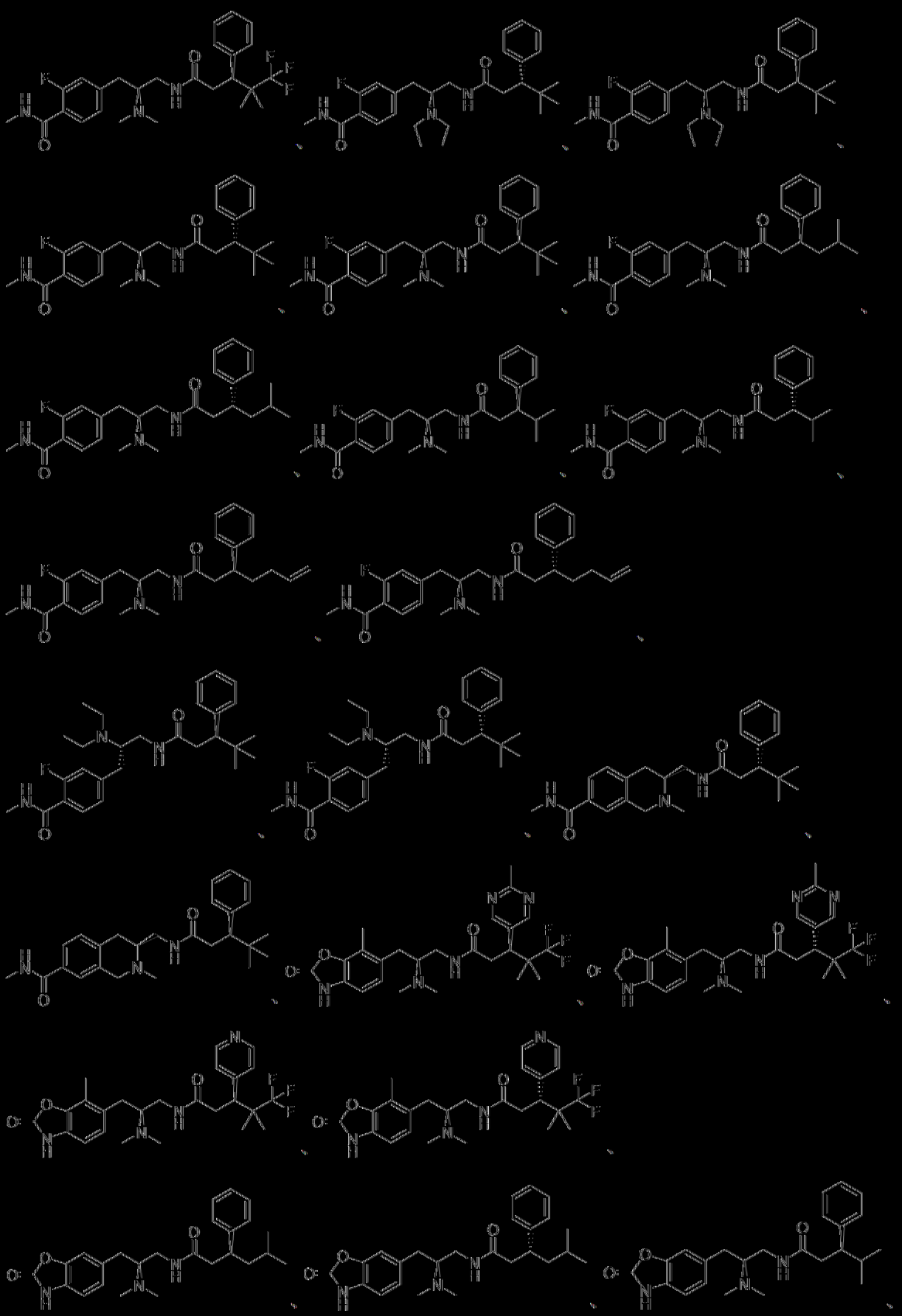

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

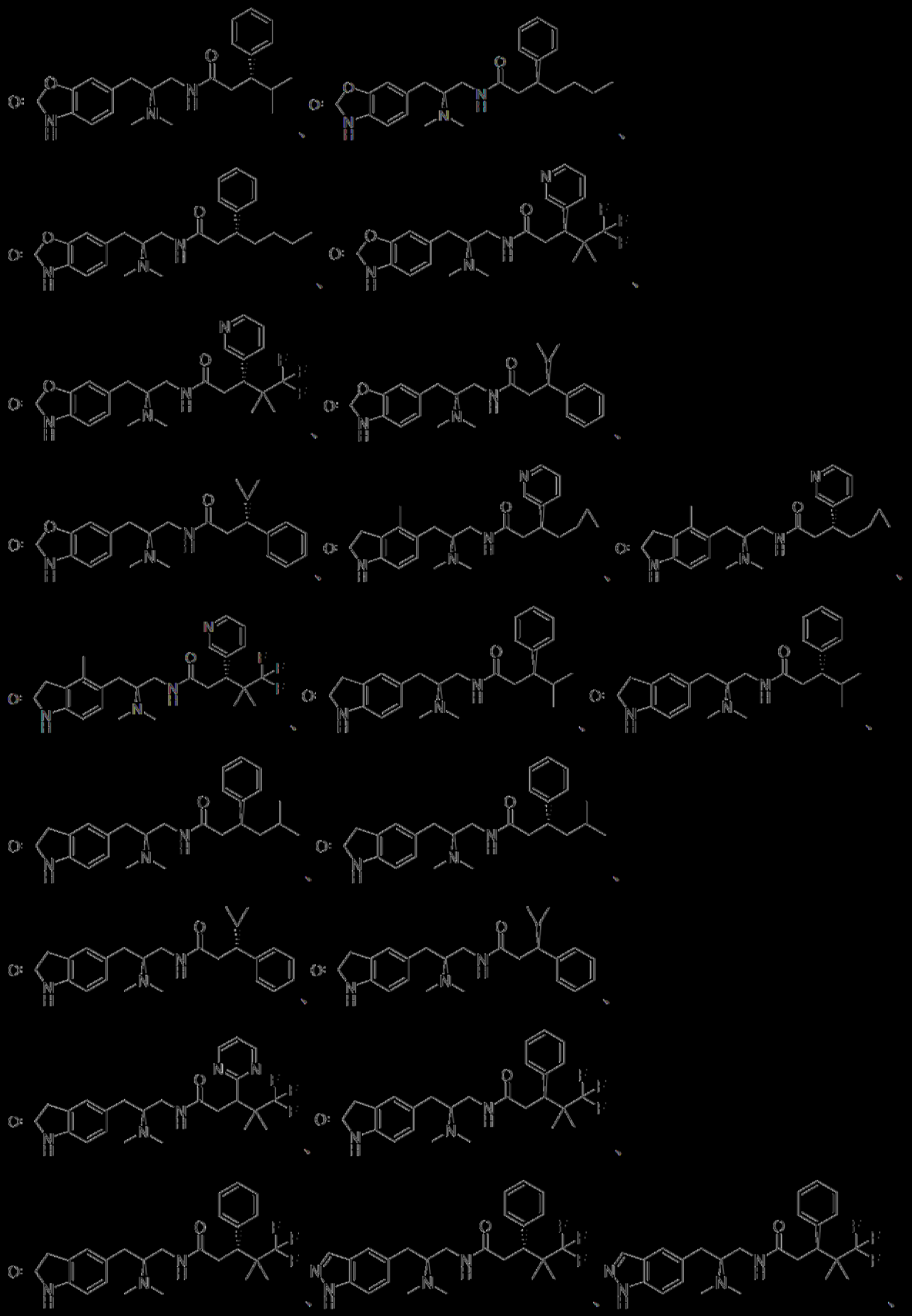
、

、

、

、

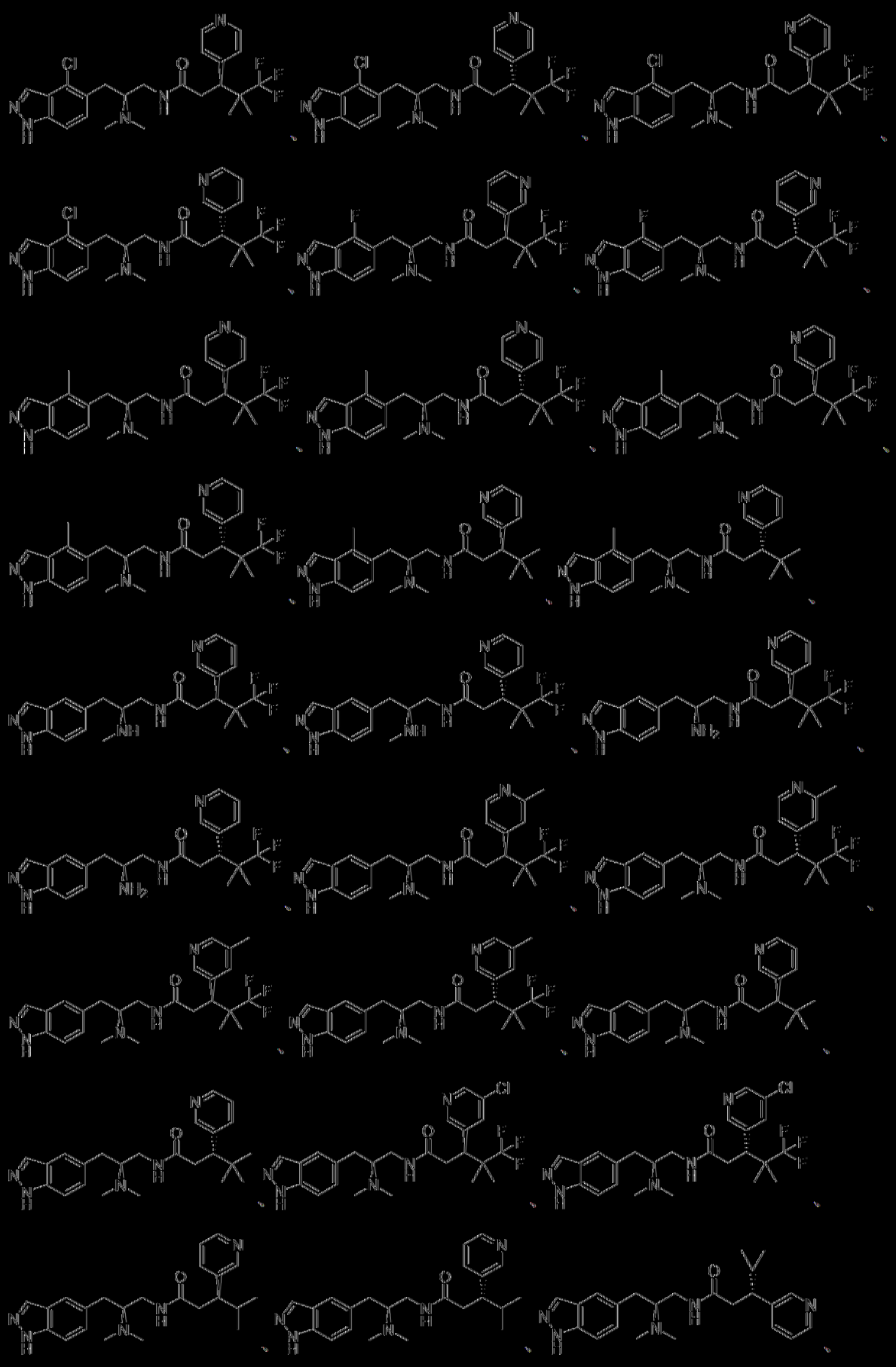

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

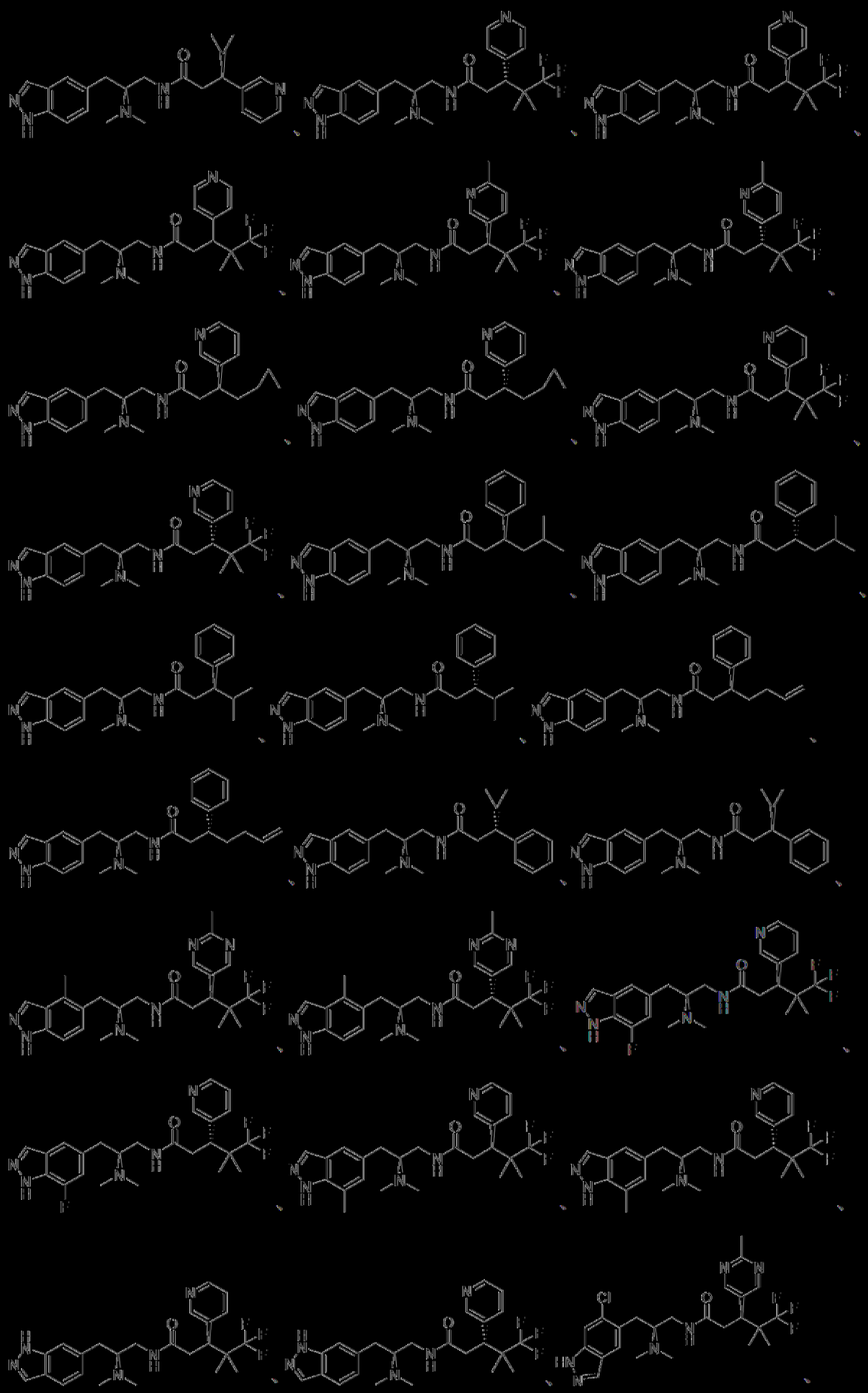
、

、

、

、

、

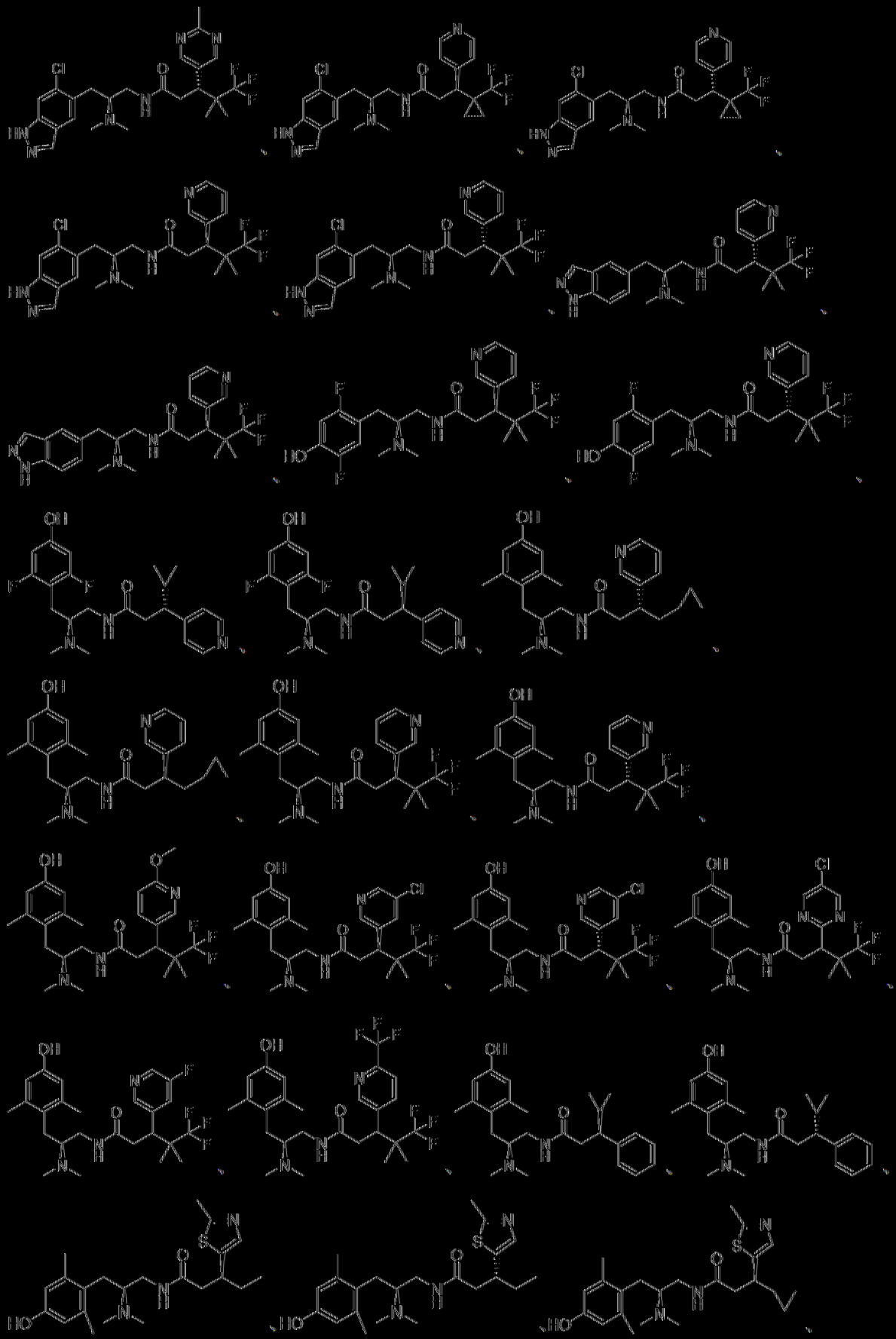


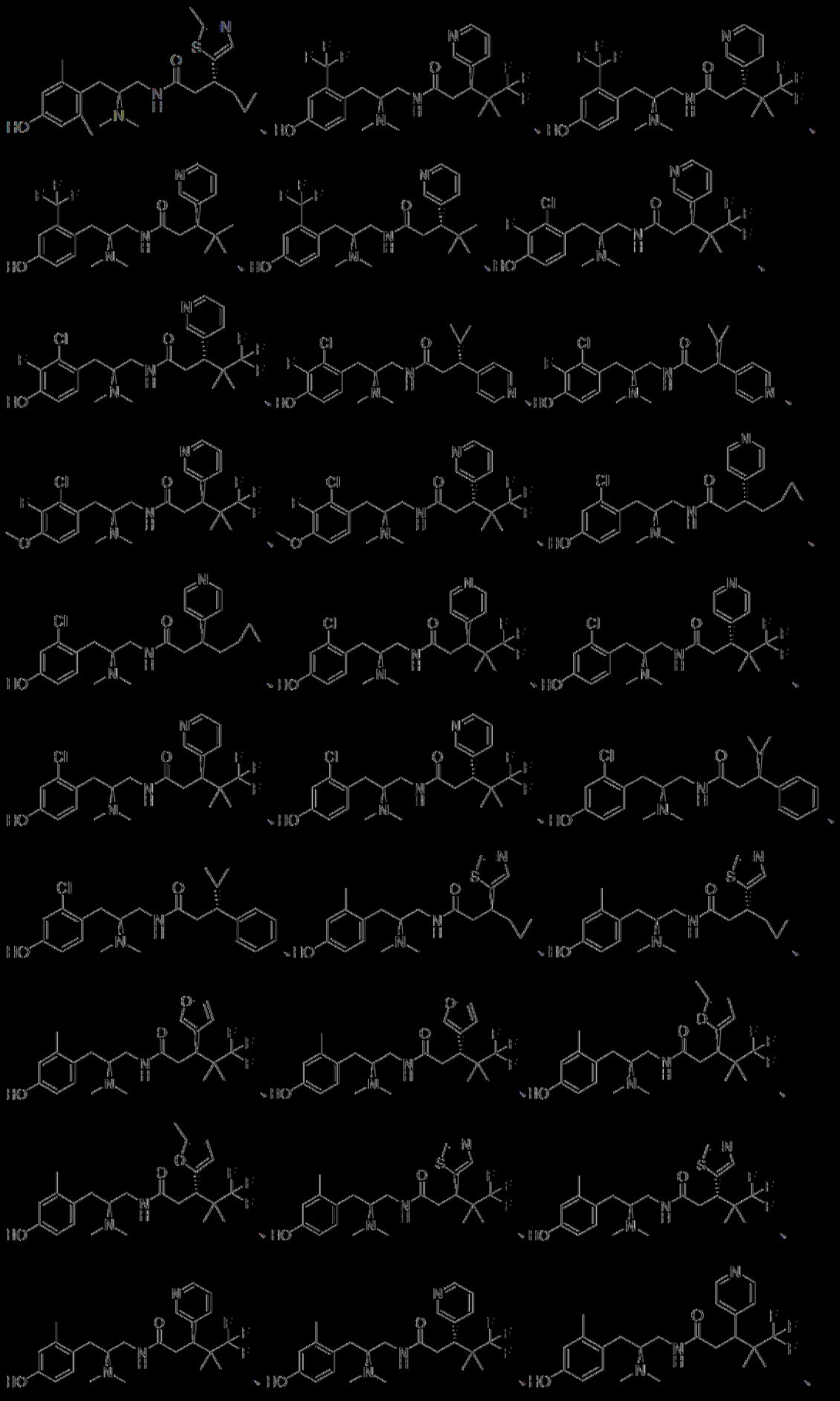


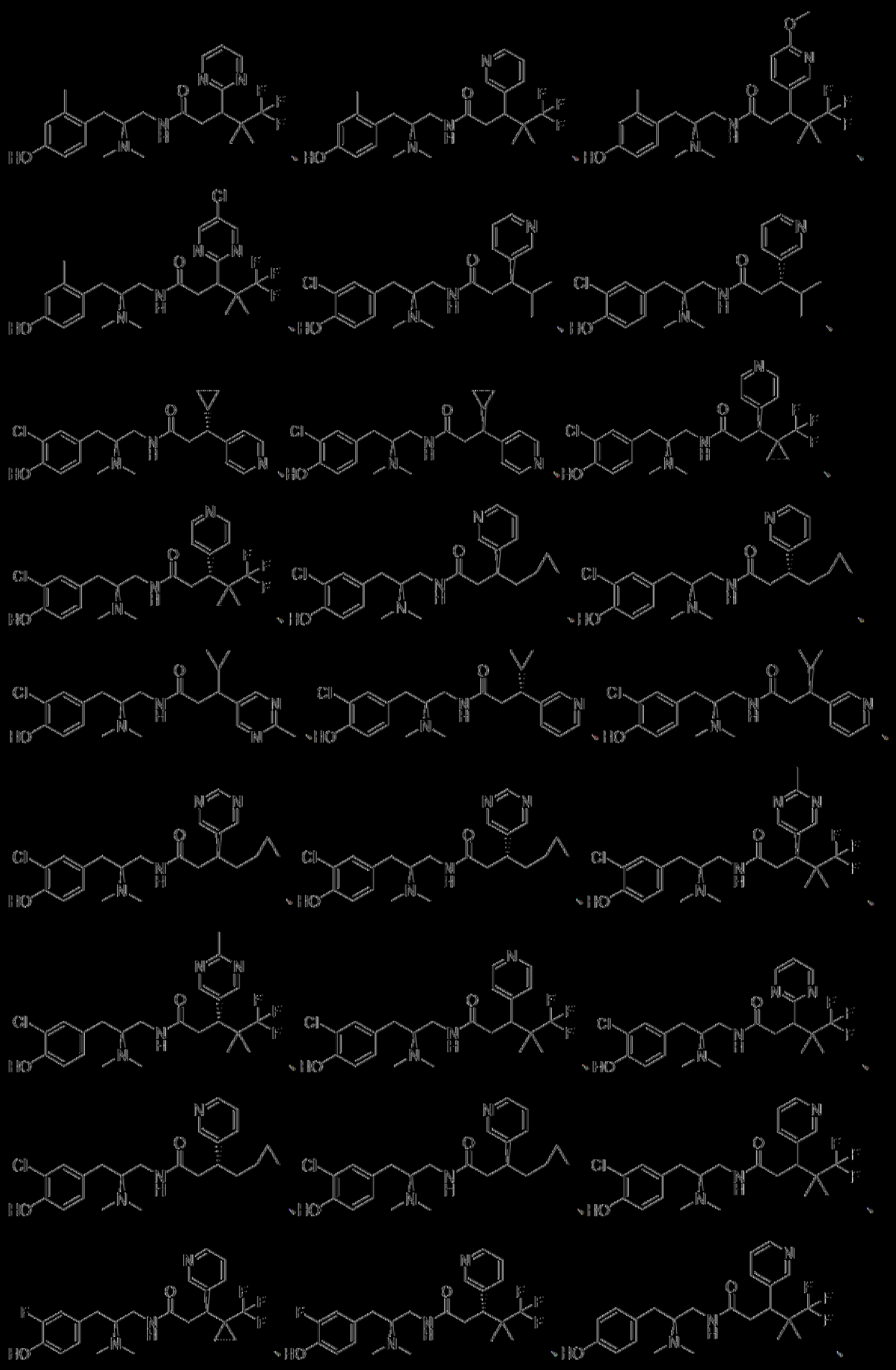


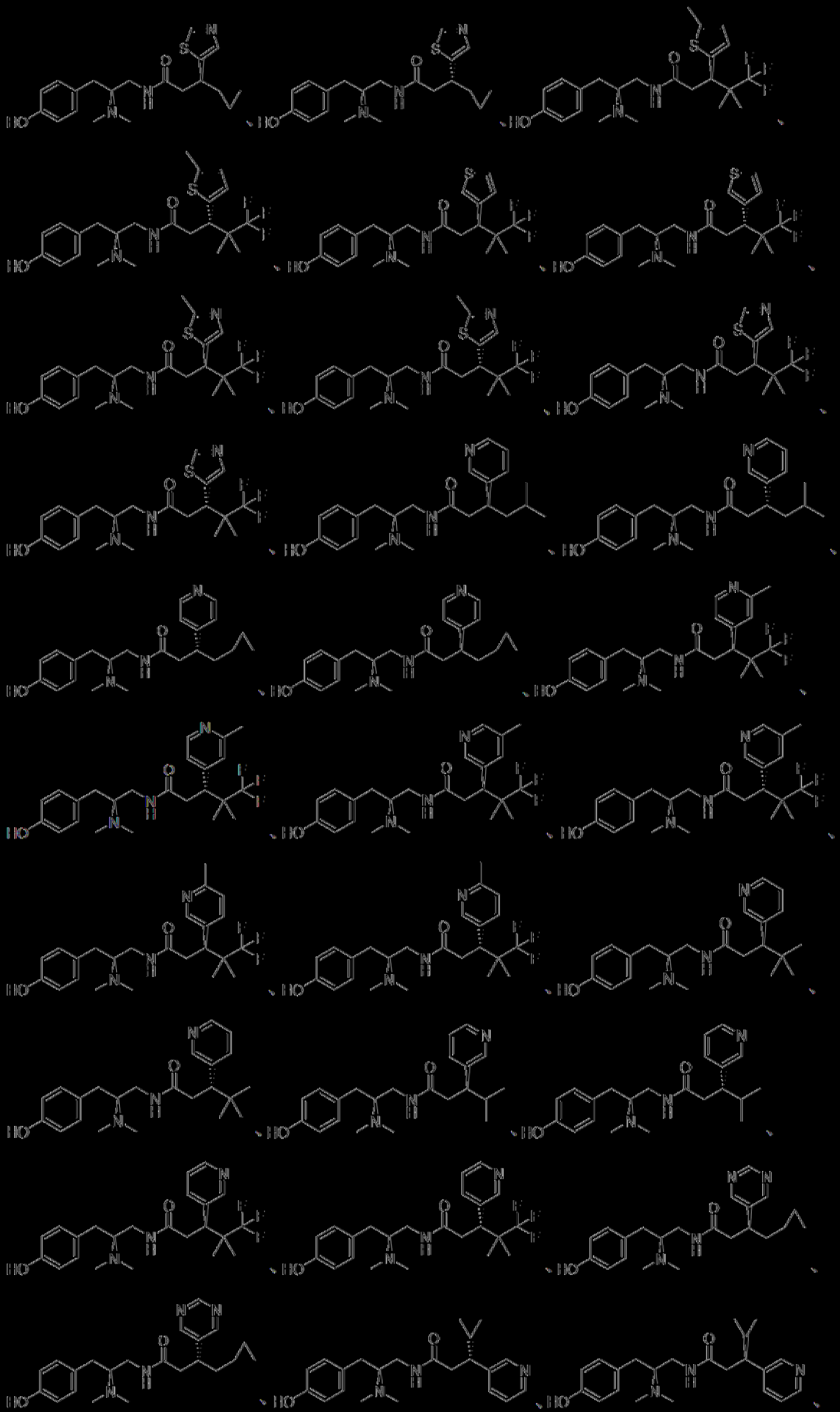


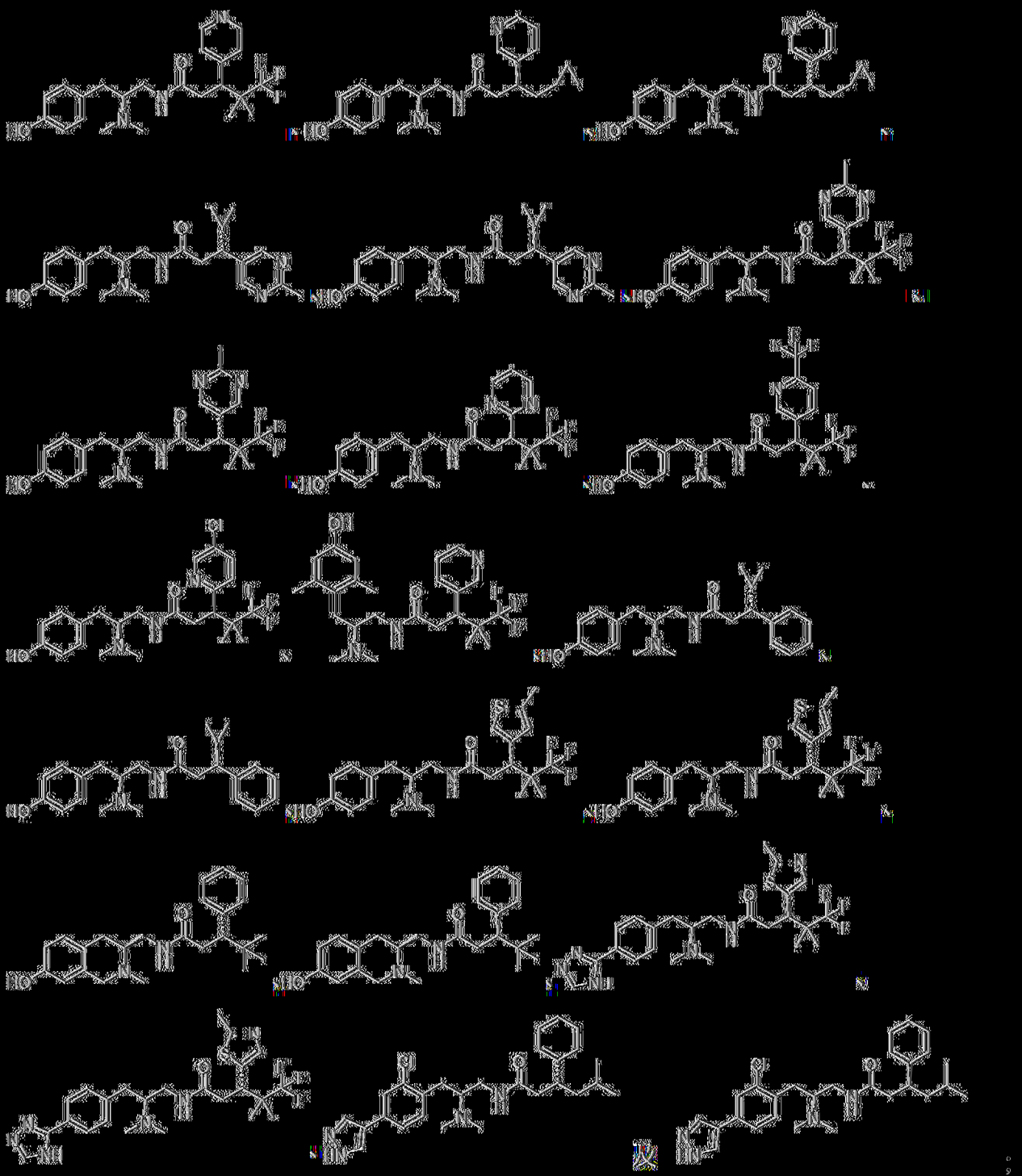












或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[請求項54]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[請求項55]

一種治療有需要個體之疾病或病狀的方法，該疾病或病狀選自神經精神異常、抑鬱症、強迫症、酒精成癮、賭博成癮、疼痛、類鴉片用藥過量、類鴉片使用障礙及成癮，該方法包含向該個體投與治療有效量的如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。