202325279

(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 202325279 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：111141151 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/337 (2006.01) *A61K31/38 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/29 美國 63/273,283
2022/05/24 美國 63/345,120
2022/10/19 美國 63/380,221

(71)申請人：美商阿克思生物科學有限公司 (美國) ARCUS BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：比提 喬伊爾 華里 BEATTY, JOEL WORLEY (US)；卓爾 山謬 勞瑞 DREW, SAMUEL LAWRIE (NZ)；伊普林 馬修 EPPLIN, MATTHEW (US)；佛尼爾 傑瑞米 FOURNIER, JEREMY (FR)；蓋爾 巴林特 GAL, BALINT (HU)；哈德曼 克雷頓 HARDMAN, CLAYTON (US)；梅蓮恩 雅圖 喀連那維卡 MAILYAN, ARTUR KARENOVICH (RU)；勞森 肯尼斯 維克特 LAWSON, KENNETH VICTOR (US)；賴勒提 曼摩漢 瑞迪 LELETI, MANMOHAN REDDY (US)；劉棟棟 LIU, DONGDONG (CN)；瑪塔 吉勞米 MATA, GUILLAUME (FR)；波篤納瓦 馬撒 PODUNAVAC, MASA (RS)；包爾斯 傑 派翠克 POWERS, JAY PATRICK (US)；羅森 布蘭登 里德 ROSEN, BRANDON REID (US)；俞鍇 YU, KAI (CN)

(74)代理人：陳長文

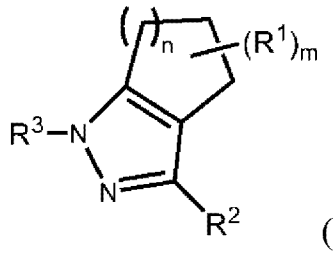
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 282 頁

(54)名稱

HIF-2α 抑制劑及其使用方法

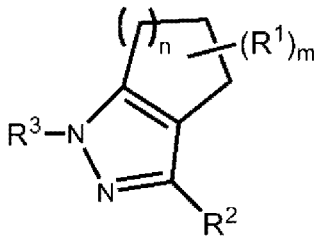
(57)摘要

本發明係關於具有根據式 I 之結構的作為 HIF-2α 抑制劑之化合物及含有彼等化合物之組合物。亦描述使用該等化合物治療疾病、病症或病狀之方法。



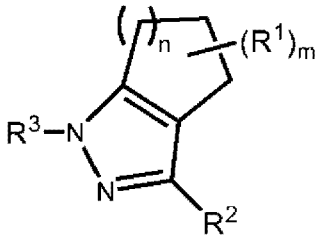
(式I)

The present disclosure is directed to compounds that are inhibitors of HIF-2α having a structure according to Formula I, and compositions containing those compounds. Methods of using the compounds for the treatment of diseases, disorders, or conditions are also described.



(Formula I)

特徵化學式：



(式I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

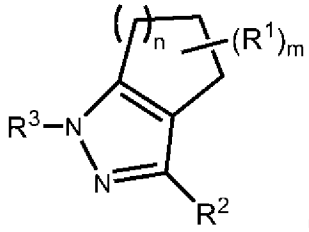
HIF-2α抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF HIF-2ALPHA AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

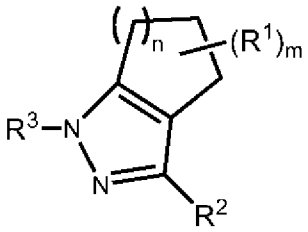
本發明係關於具有根據式I之結構的作為HIF-2α抑制劑之化合物及含有彼等化合物之組合物。亦描述使用該等化合物治療疾病、病症或病狀之方法。



(式I)

【英文】

The present disclosure is directed to compounds that are inhibitors of HIF-2α having a structure according to Formula I, and compositions containing those compounds. Methods of using the compounds for the treatment of diseases, disorders, or conditions are also described.



(Formula I)

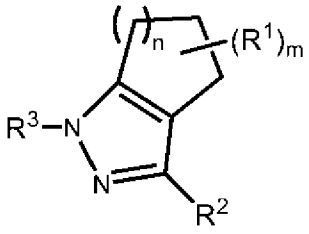
【指定代表圖】

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】

HIF-2α抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF HIF-2ALPHA AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 提供以下論述以幫助讀者理解本發明且並不認為描述或構成其先前技術。

【0002】 低氧誘導因子(HIF)轉錄因子在對低氧可利用性之細胞反應中起不可或缺的作用。HIF為由稱為芳香烴受體核轉位蛋白(ARNT或HIF-β)之共同組成型次單元及三種HIF-α次單元中之一者組成的異二聚轉錄因子。在正常條件下，α-次單元在保守脯胺酸殘基處藉由脯胺醯基-4-羥化酶羥化，且隨後藉由逢希伯-林道(von Hippel-Lindau)泛素E3連接酶複合物靶向降解。然而，在低氧條件下，HIF-α積聚且進入細胞核以活化調控代謝、血管生成、細胞增殖及存活、免疫逃避及發炎反應之基因表現。

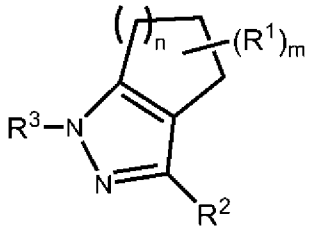
【0003】 在三種不同的α-次單元同功異構物，亦即HIF-1α、HIF-2α及較少表徵之HIF-3α中，HIF-1α及HIF-2α過度表現已與患有各種癌症之患者的不良臨床結果相關。特定言之，已發現HIF-2α為神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、頭頸部鱗癌及非小細胞肺癌之預後不佳的標記。低氧亦普遍存在於許多急性及慢性發炎性病症(諸如發炎性腸病及類風濕性關

節炎)中。

【0004】 鑒於HIF-2α在癌症、發炎及其他病症中之重要作用，此項技術中需要HIF-2α抑制劑。本發明解決此需要且亦提供相關優勢。

【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，本發明係關於抑制低氧誘導因子(HIF)轉錄因子，尤其HIF-2α之活性的化合物。該等化合物由式I表示：



(式I)

其中n、m、R^1、R^2及R^3具有下文所提供之含義。

【0006】 在另一態樣中，本發明係關於抑制個體之HIF-2α功能之方法，其包含向該個體投與有效量之本文所描述之化合物。

【0007】 在又一態樣中，本發明提供用於治療個體之至少部分由HIF-2α介導之疾病、病症或病狀的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之HIF-2α抑制劑。由HIF-2α介導之疾病、病症及病狀包括逢希伯-林道(VHL)病；癌症；免疫相關疾病、病症或病狀；發炎相關疾病、病症或病狀；心血管疾病；腎病；或代謝疾病。本發明之某些態樣進一步包含投與一或多種如下文所闡述之其他治療劑。

【0008】 在另一態樣中，本發明係關於本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種其他治療劑之組合。

【實施方式】

【0009】

相關申請案之交互參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2021年10月29日申請之美國臨時申請案第63/273,283號、2022年5月24日申請之美國臨時申請案第63/345,120號及2022年10月19日申請之美國臨時申請案第63/380,221號的優先權，其各自之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0010】 在進一步描述本發明之前，應理解，本發明不限於本文所闡述之特定實施例，且亦應理解，本文所用之術語係僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。

定義

【0011】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術術語、符號及其他科學術語或術語集意欲具有涉及本發明之熟習此項技術者通常理解的含義。

【0012】 本文所使用之術語「約」具有其近似之原始含義，且將針對其之前的準確數值以及接近或近似術語之前的數值提供文字支持。在確定數值是否接近或近似特定敍述之數值時，接近或近似未敍述之數值可為在呈現其之上下文中提供特定敍述之數值的實質性等效物的數值。例如，若近似程度自上下文並非以其他方式明確，則「約」意謂在所提供之值之加或減10%內，或捨入至最接近有效數字，在所有情況下包括所提供之值。在提供範圍的情況下，其包括邊界值。

【0013】 除非另外陳述，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基之部分意謂飽和單價烴基，其在一些實施例中分別具有一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)，或一至六個碳原子(例如C_1-C_6烷基)，或一至三個碳原子(例如C_1-C_3烷基)，或二至八個碳原子(例如C_2-C_8烷基)，或二至六個碳原子(例如C_2-C_6烷基)，或二至四個碳原子(例如C_2-C_4烷基)，或二至三個

碳原子(例如C_2-C_3烷基)。術語「烷基」涵蓋直鏈及分支鏈烴基。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、二級丁基、正戊基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、二級戊基、2-甲基丁基、異己基、二級己基、三級己基及其類似基團。在一些實施例中，烷基為C_1-C_6烷基。在一些實施例中，烷基為C_2-C_6烷基。在一些實施例中，烷基為C_1-C_3烷基。

【0014】 術語「伸烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴基，其在一些實施例中具有一至六個碳原子(例如C_{1-6}伸烷基)，或一至四個碳原子(例如C_1-C_4伸烷基)，或一至三個碳原子(例如C_1-C_3伸烷基)，或二至三個碳原子(例如C_2-C_3伸烷基)，且連接至少兩個其他基團，亦即二價烴基。當兩個部分連接至伸烷基時，其可連接至伸烷基之同一碳原子(亦即，孿位)或不同碳原子。舉例而言，直鏈伸烷基可為$-(CH_2)_n-$之二價基團，其中n為1、2、3、4、5或6 (亦即，C_1-C_6伸烷基)。代表性伸烷基包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸二級丁基、伸三級丁基、伸戊基、伸異戊基、伸二級戊基、伸三級戊基、伸己基及其類似基團。在一些實施例中，伸烷基為C_1-C_3伸烷基(例如亞甲基、伸乙基、伸丙基及伸異丙基)。

【0015】 如本文所用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至分子之其餘部分的如本文所定義之烷基(例如-O-(C_1-C_{12}烷基)、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)或-O-(C_1-C_3烷基)。烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷氧基為-O-(C_1-C_3烷基)基團，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基。

【0016】 術語「環烷基」係指單環、雙環或多環烴環系統，其在一些實施例中具有3至14個碳原子(例如C_3-C_{14}環烷基)，或3至10個碳原子(例如C_3-C_{10}環烷基)，或3至8個碳原子(例如C_3-C_8環烷基)，或3至6個碳原子(例如C_3-C_6環烷基)，或4至6個碳原子(例如C_4-C_6環烷基)，或5至6個碳原子(例如C_5-C_6環烷基)。環烷基可為飽和的或特徵在於一或多個不飽和點(亦即，碳-碳雙鍵及/或參鍵)，其限制條件為不飽和點不會產生芳族系統。單環環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環己炔基、環庚基、環庚烯基、環庚二烯基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基及其類似基團。雙環及多環環烷基之環可為稠合、橋聯或螺環的。雙環、螺環及多環烴基之非限制性實例包括雙環[3.1.0]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、金剛烷基、二氫茚基、螺[5.5]十一烷、螺[2.2]戊烷、螺[2.2]戊二烯、螺[2.3]己烷、螺[3.3]庚烷、螺[2.5]辛烷、螺[2.2]戊二烯及其類似基團。在一些實施例中，本發明之環烷基為單環C_3-C_6環烷基部分(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)或雙環C_6-C_8環烷基部分(例如螺[2.3]己烷、螺[3.3]庚烷或雙環[3.1.0]己烷)。

【0017】 術語「雜環烷基」係指非芳族單環、雙環或多環環烷基環，其在一些實施例中具有3至14個成員(例如3員至14員雜環)，或3至10個成員(例如3員至10員雜環)，或3至8個成員(例如3員至8員雜環)，或3至6個成員(例如3員至6員雜環)，或4至6個成員(例如4員至6員雜環)，且具有一至五個、一至四個、一至三個、一至兩個或一個選自氮(N)、氧(O)及硫(S)之雜原子。在一些實施例中，雜環烷基之氮及硫原子視情況經氧化(例如，N-氧化物(N^+-O^-)、亞碸(S=O)或碸($S(=O)_2$))，且氮原子視情況經四級銨化。雜環烷基為飽和的或特徵在於一或多個不飽和點(例如，一或

多個碳-碳雙鍵、碳-碳參鍵、碳-氮雙鍵及/或氮-氮雙鍵)，其限制條件為不飽和點不會產生芳族系統。雙環及多環雜環烷基之環可為稠合、橋聯或螺環的。雜環烷基之非限制性實例包括氮環丙烷、環氧乙烷、硫環丙烷、硫環丁烷、環丁碸、異噻唑啶、異噻唑啶1,1-二氧化物、吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、二氧戊環、鄰苯二甲醯亞胺、哌啶、1,4-二噁烷、味啉、硫代味啉、硫代味啉-S-氧化物、硫代味啉-S,S-氧化物、哌咔、3,4,5,6-四氫噠咔、哌喃、四氫哌喃、十氫異喹啉、3-吡咯啉、噻喃、四氫呋喃、四氫噻吩、喔啶、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、1-氧雜螺[3.3]庚烷、6-氮雜螺[3.4]辛烷、2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物及其類似基團。當化學上容許時，雜環烷基可經由環碳原子或環雜原子連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，本發明之雜環烷基為具有一或兩個選自N、O、S、S=O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的單環3員至6員雜環烷基部分或雙環6員至8員雜環烷基部分(例如，氮環丙烷、氧環丁烷、哌啶、哌咔、味啉、吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、四氫呋喃、四氫哌喃、環丁碸、硫環丁烷、硫環丁烷1-氧化物、硫環丁烷1,1-二氧化物、2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物)。在一些實施例中，雜環烷基為具有一或兩個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的單環3員至6員雜環烷基部分或雙環6員至8員雜環烷基部分(例如，氧環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃、環丁碸、硫環丁烷1,1-二氧化物或2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物)。

【0018】 術語「雜芳基」係指單環或稠合雙環芳族基(或環)，其在一些實施例中具有5至14個成員(亦即環頂點) (亦即5員至14員雜芳基)，或5至10個成員(亦即5員至10員雜芳基)，或5至6個成員(亦即5員至6員雜芳基)，且含有一至五個、一至四個、一至三個、一至兩個或一個選自氮

(N)、氧(O)、硫(S)之雜原子。在一典實施例中，氮及硫原子視情況經氧化(例如，N-氧化物(N→O)、亞碸(S=O)或碸(S(=O)$_2$))，且氮原子視情況經四級銨化。當化學上容許時，雜芳基可經由雜芳基之碳原子或雜原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嗒吩基、吡吩基、嘧啶基、三吩基、噁吟基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、噁啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、唑基、異唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似基團。在一典實施例中，本發明之雜芳基為具有一至三個選自N、O及S之雜原子的單環5員至6員雜環烷基部分(例如，吡啶基、嘧啶基、嗒吩基、三唑基、咪唑基、吡唑基、唑基或噻唑基)。

[0019] 如本文所用，在本文所描繪之任何化學結構中與單鍵、雙鍵或參鍵相交之波浪線「$\sim$」表示單鍵、雙鍵或參鍵與分子其餘部分之連接點係經由構成單鍵、雙鍵或參鍵之原子中之任一者。此外，自取代基延伸至環(例如苯環)中心之鍵意欲指示該取代基與環在任一可用的環頂點處之連接，亦即以使得該取代基與該環之連接產生化學穩定排列。

[0020] 除非另外陳述，否則術語「鹵基」或「鹵素」本身或作為另一取代基之部分意謂氟、氯、溴或碘原子。另外，諸如「鹵烷基」之術語係指經一或多個鹵素取代的如本文所定義之烷基。舉例而言，術語「C$_1$-C$_6$鹵烷基」意欲包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。在一典實施例中，鹵烷基為經1-3個鹵基取代之C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_3$烷基。在一典實施例中，鹵烷基為CF_3。

[0021] 本發明化合物(例如，如本文所描述之式I、式II、式IIa、

式IIa-1、式IIb、式IIb-1、式III、式IIIa、式IIIa-1、式IIIb、式IIIb-1、式IIIc、式IIIc-1、式IIId、式IIId-1、式IIIe、式IIIe-1、式IIIf或式IIIf-1化合物)可以其中性形式存在，或以其醫藥學上可接受之鹽、異構物、同質異晶物或溶劑合物形式存在。

【0022】 如本文中所提及，「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括視本文所描述之化合物上存在的特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼製備的本發明化合物之鹽。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。衍生自醫藥學上可接受之無機鹼的鹽之實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，其包括經取代之胺、環胺、天然存在之胺及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基味啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、味啉、哌呾、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之酸加成鹽，如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似無機酸；以及衍生自相對無毒之有機酸之鹽，如乙酸、丙酸、異丁

酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似有機酸。亦包括諸如精胺酸及其類似酸之胺基酸的鹽，及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸之有機酸的鹽(參見例如Berge, S.M.,等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許該等化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。

【0023】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之母體形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，例如在極性溶劑中之溶解性，但出於本發明之目的，在其他方面，該等鹽等同於化合物之母體形式。

【0024】 本發明考慮呈前藥形式之化合物。本文所描述之化合物的前藥為容易經歷化學變化以提供本發明化合物之彼等化合物。一般而言，前藥含有活體內裂解產生本發明化合物之部分。

【0025】 本發明亦考慮本文所描述之化合物的異構物(例如立體異構物)。舉例而言，本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(對掌性中心)；其外消旋物、非鏡像異構物及鏡像異構物均意欲涵蓋於本發明之範疇內。就絕對立體化學而言，立體異構形式可定義為(*R*)或(*S*)，及/或使用短劃及/或楔形描繪。當在化學結構中展示立體化學描繪(例如，使用短劃 及/或楔形)，或在化學名稱中進行立體化學指配(例如使用(*R*)及(*S*)符號)時，除非上下文另外規定，否則意謂指示所指示之立體異構物存在且實質上不含一或多種其他異構物(例如鏡像異構物及非鏡像異構物，若存在)。「實質上不含」其他異構物指示指定異構物與其他異構物之至少

70/30之比，更佳80/20、90/10或95/5或更高。在一些實施例中，指定異構物將以至少99%之量存在。描繪為實線(——)之與不對稱碳的化學鍵指示包括該碳原子處之所有可能立體異構物(例如使用短劃或楔形標識之立體異構物)。在此類情況下，化合物可以外消旋混合物、非外消旋混合物或非鏡像異構物之混合物形式存在。

【0026】 本發明之化合物亦可在構成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。非天然比例之同位素可定義為介於在自然界中所發現之量至由100%所討論原子組成之量的範圍內。舉例而言，化合物可併入放射性同位素，諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)；或非放射性同位素，諸如氘(^{2}H)或碳-13 (^{13}C)。此類同位素變體可為在本文別處描述之彼等者提供額外效用。舉例而言，本發明之化合物之同位素變體可具有額外效用，包括但不限於作為診斷及/或成像試劑或作為細胞毒性/輻射毒性治療劑。另外，本發明之化合物之同位素變體可具有改變之藥物動力學及藥效學特徵，其可有助於治療期間增強之安全性、耐受性或功效。本發明之化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。在一些實施例中，根據本發明之化合物的特徵在於一或多個氘原子。

【0027】 術語「患者」或「個體」可互換使用以指人類或非人類動物(例如哺乳動物)。

【0028】 術語「治療(treat)」、「治療(treating)」、「治療(treatment)」及其類似術語係指暫時或永久性消除、減少、抑止、減輕、改善或預防惡化該術語適用之疾病、病症或病狀或至少一種與其相關之症狀。治療包括緩解症狀、減輕疾病程度、抑制(例如，遏制疾病、病症或

病狀或與其相關之臨床症狀的發展或進一步發展)活動性疾病、延遲或減緩疾病進展、改善生活品質及/或與未接受治療時之預期存活期相比或與特定疾病之公開標準照護療法相比延長個體之存活期。

【0029】 如本文所用之術語「需要治療」係指由醫師或其他照護者作出的個體需要、將需要或將受益於治療之判斷。此判斷係基於在醫師或照護者之專門知識範圍內的多種因素作出。

【0030】 術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」、「預防(prevention)」、「預防(prophylaxis)」及其類似術語係指以某一方式(例如，在疾病、病症、病狀或其症狀發作之前)起始之作用過程，以便暫時或永久性預防、抑止、抑制或減少個體罹患疾病、病症、病狀或其類似者之風險(藉由例如不存在臨床症狀而確定)或延遲其發作，一般在易患特定疾病、病症或病狀之個體的情形下。在某些情況下，該等術語亦係指減緩疾病、病症或病狀之進展或抑制其進展成有害或其他不希望的狀態。預防亦指在個體已針對疾病、病症、病狀或其相關症狀治療之後在個體中起始之作用過程，以便防止該疾病、病症、病狀或症狀復發。

【0031】 如本文所用之術語「需要預防」係指由醫師或其他照護者作出的個體需要或將受益於預防性照護之判斷。此判斷係基於在醫師或照護者之專門知識範圍內的多種因素作出。在一個實施例中，需要預防之個體可能由於遺傳傾向性而易於患有待預防之疾病、病狀或病症。

【0032】 片語「治療有效量」或「有效量」係指當向個體投與時達成可量測且有益的效果，諸如改善、消除、減少或減輕與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀的藥劑(例如式(I)化合物)之量。「治療有效量」亦指能夠減少、減緩或阻止疾病、病症或病狀之進展及/或激增的向個體投

與之藥劑的量。治療有效量可藉由量測相關生理效果確定，且其可結合給藥方案及對個體病狀之診斷分析及其類似者進行調整。舉例而言，在投藥後特定時間根據本發明之化合物(或例如其代謝物)之血清含量的量測結果可指示是否已使用治療有效量。

【0033】 術語「HIF-2α之抑制劑」及「HIF-2α抑制劑」可互換使用，且係指分子直接或間接降低HIF-2α之功能或活性的能力。HIF-2α之抑制劑可干擾蛋白質二聚，藉此降低HIF-2α之轉錄活性。

【0034】 「實質上純」指示組分(例如根據本發明之化合物)佔組合物總含量之大於約50%，且通常總含量之大於約60%。更通常，「實質上純」係指其中總組合物之至少75%、至少85%、至少90%或更多係所關注組分之組合物。在一些情況下，所關注組分將佔組合物總含量之大於約90%或大於約95%。

【0035】 本文所提供之化合物可具有有利的藥物動力學概況，包括例如肝細胞穩定性、清除率、PXR促效作用及針對CYP之抑制。

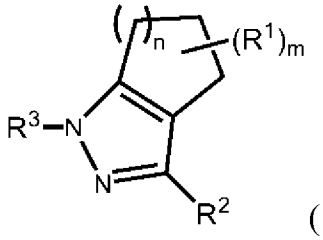
【0036】 本文所提供之化合物可具有低血清偏移倍數值。血清偏移倍數值反映100%血清中針對HIF-2α之效力(亦即，IC50)與無血清條件下針對HIF-2α之效力的比率。在一個實施例中，本文所描述之化合物的特徵在於小於或等於約25、小於或等於約24、小於或等於約23、小於或等於約22、小於或等於約21、小於或等於約20的血清偏移倍數值，諸如小於或等於約20、小於或等於約19、小於或等於約18、小於或等於約17、小於或等於約16、小於或等於約15、小於或等於約14、小於或等於約13、小於或等於約12、小於或等於約11、小於或等於約10、小於或等於約9、小於或等於約8、小於或等於約7、小於或等於約6、小於或等於約

5、小於或等於約4、小於或等於約3或小於或等於約2的血清偏移倍數值。在一個實施例中，血清偏移倍數值小於或等於約10。在另一實施例中，血清偏移倍數值小於或等於約5。

本發明之化合物

【0037】本發明係關於抑制低氧誘導因子(HIF)轉錄因子，尤其HIF-2α之活性的化合物。

【0038】在一個態樣中，本發明係關於具有根據式I之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(式I)

其中：

n為1或2；

m為2、3、4、5、6、7或8，其限制條件為當n為1時，m為2、3、4、5或6；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH及-O-(C_1-C_3烷基)；

R^2選自由以下組成之群：-C_1-C_6烷基、-CN及-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-C_1-C_6烷基及該-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代；

R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-

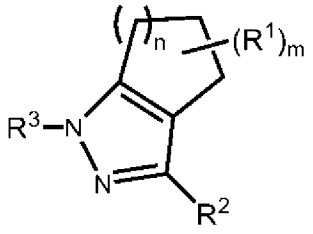
Y-(5員至6員雜芳基)，其中該-C_3-C_6烷基、該-C_3-C_6環烷基、該-3員至7員雜環烷基、該-Y-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-(3員至6員雜環烷基)、該-X-(苯基)及該-Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代；

各R^4獨立地選自鹵基、-C_1-C_6烷基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、該-Y-O-(C_1-C_6烷基)、該-S-(C_1-C_6烷基)、該-S(O)-(C_1-C_6烷基)及該-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；

X為-C_2-C_3伸烷基-；且

Y為-C_1-C_3伸烷基-。

【0039】 在一個態樣中，本發明係關於具有根據式I之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



(式I)

其中：

n為1或2；

m為2、3、4、5、6、7或8，其限制條件為當n為1時，m為2、3、4、5或6；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH及-O-(C_1-C_3烷基)；

R^2選自由以下組成之群：-C_1-C_6烷基、-CN及-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-C_1-C_6烷基及該-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代；

R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷

基、-C_3-C_6環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)、$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員至6員雜芳基)，其中該-C_3-C_6烷基、該-C_3-C_6環烷基、該-Y-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-(3員至6員雜環烷基)及該-Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代；

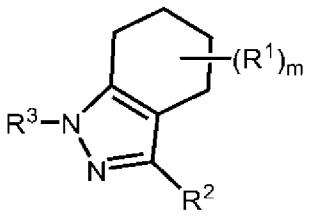
各R^4獨立地選自鹵基、-C_1-C_6烷基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、該-S-(C_1-C_6烷基)及該-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且

Y為-C_1-C_3伸烷基-。

【0040】 在一或多個實施例中，本發明係關於根據式I之化合物，其中R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員雜芳基)，其中-C_3-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基、-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)及-Y-(5員雜芳基)經0-3個R^4取代。

【0041】 在一些實施例中，m為2、3或4。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。在一些實施例中，m為4。

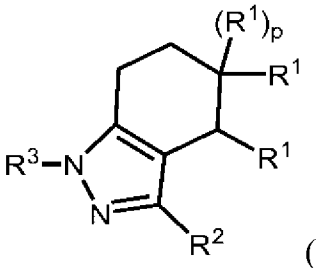
【0042】 在一或多個實施例中，根據式I之化合物具有根據式II之結構：



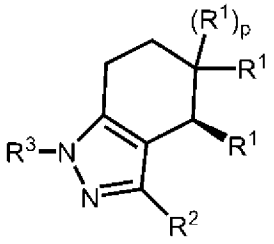
(式II)

其中m、R^1、R^2及R^3具有針對式I提供之含義。

【0043】 在一或多個實施例中，根據式I或式II之化合物具有根據式IIa或式IIa-1之結構：



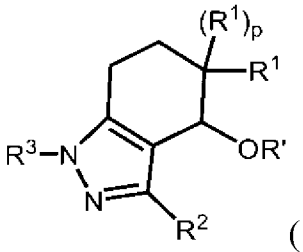
(式IIa)，



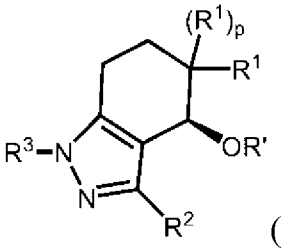
(式IIa-1)；

其中p為0或1；且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0044】 在一些實施例中，式I、式II或式IIa化合物具有根據式IIb或式IIb-1之結構：



(式IIb)，



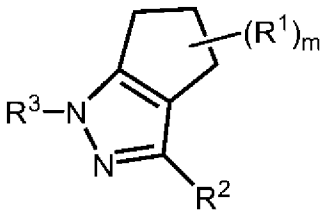
(式IIb-1)；

其中：p為0或1；R'為H或-C_1-C_3烷基；且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0045】 在式IIb或式IIb-1化合物之一些實施例中，R'為H。

【0046】 在式IIb或式IIb-1化合物之一些實施例中，各R^1為鹵基。

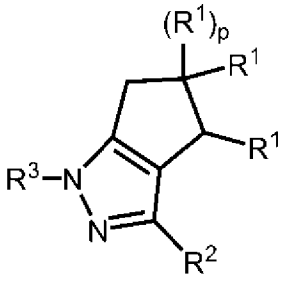
【0047】 在一或多個實施例中，根據式I之化合物具有根據式III之結構：



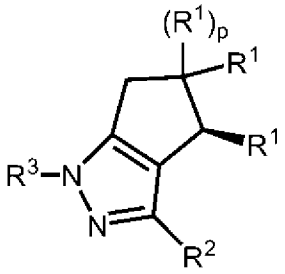
(式III)

其中m、R^1、R^2及R^3具有針對式I提供之含義。

【0048】 在一或多個實施例中，根據式I或式III之化合物具有根據式IIIa或式IIIa-1之結構：



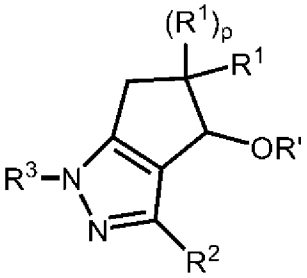
(式IIIa)，



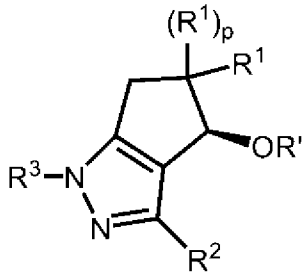
(式IIIa-1)；

其中p為0或1，且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0049】 在一些實施例中，根據式I、式III或式IIIa之化合物具有根據式IIIb或式IIIb-1之結構：



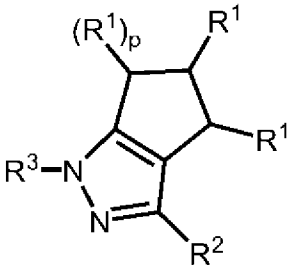
(式IIIb)，



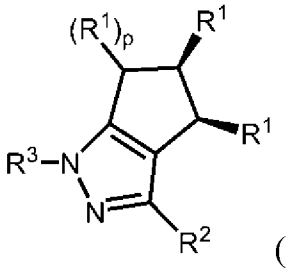
(式IIIb-1)；

其中：p為0或1；R'為H或-C_1-C_3烷基；且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0050】 在一些實施例中，根據式I或式III之化合物具有根據式IIIc或式IIIc-1之結構：



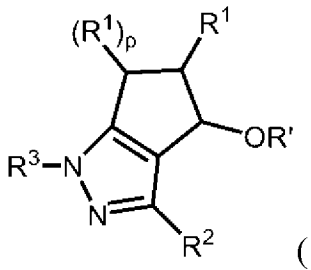
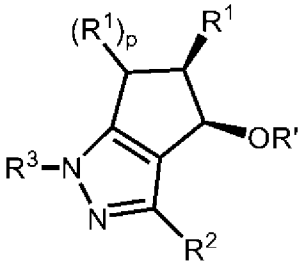
(式IIIc)，



(式IIIc-1)；

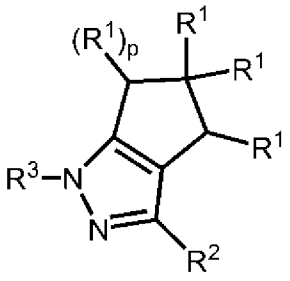
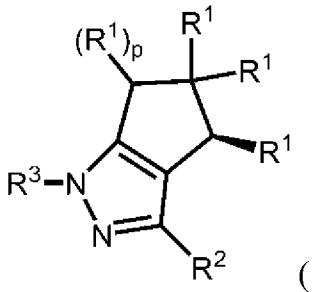
其中p為0或1，且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0051】 在一些實施例中，根據式I、式III或式IIIc之化合物具有根據式IIId或式IIId-1之結構：


(式IIId)，

(式IIId-1)；

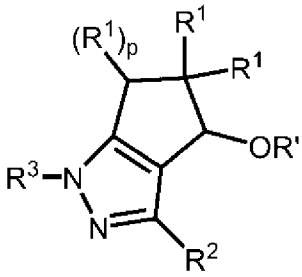
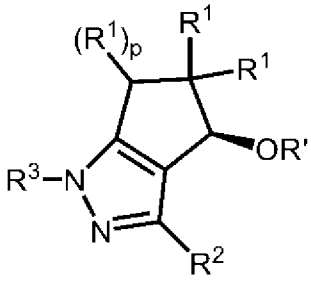
其中：p為0或1；R'為H或-C_1-C_3烷基；且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0052】 在一些實施例中，根據式I或式III之化合物具有根據式IIIe或式IIIe-1之結構：


(式IIIe)，

(式IIIe-1)；

其中p為0或1，且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0053】 在一些實施例中，根據式I或式III之化合物具有根據式IIIf或式IIIf-1之結構：


(式IIIf)，

(式IIIf-1)；

其中：p為0或1；R'為H或-C_1-C_3烷基；且其餘基團具有針對式I提供之含義。

【0054】 在式IIIb化合物之一些實施例中，R'為H。

【0055】 在式IIIb化合物之一些實施例中，各R^1為鹵基。

【0056】 在式IIIb、式IIIb-1、式IIId、式IIId-1、式IIIf或式IIIf-1化合物之一些實施例中，R'為H。

【0057】 在式IIIb、式IIIb-1、式IIId、式IIId-1、式IIIf或式IIIf-1化合物之一些實施例中，各R^1為鹵基。

【0058】 在式IIa、式IIa-1、式IIb、式IIb-1、式IIIa、式IIIa-1、式IIIb、式IIIb-1、式IIId、式IIId-1、式IIIf或式IIIf-1化合物之一些實施例中，p為1。

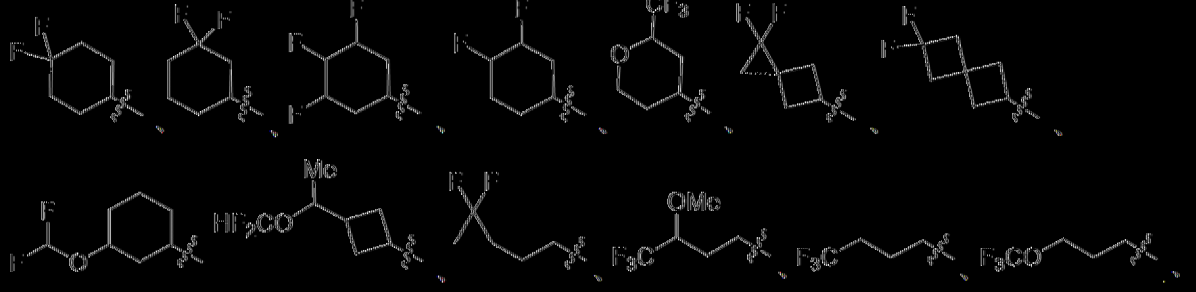
【0059】 在一或多個實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：各R^1獨立地為鹵基或-OH；R^2為經0-3個鹵基取代之-C_1-C_6烷基；R^3為-C_1-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基或-Y-(C_3-C_6環烷基)，其各自經1-3個R^4取代；各R^4獨立地為鹵基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)或-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)，其中-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且Y為-C_1-C_3伸烷基-。在一些實施例中，R^2為經1-3個鹵基取代之-C_1-C_6烷基。

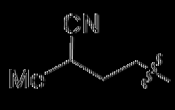
【0060】 在一或多個實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：各R^1獨立地為鹵基或-OH；R^2為經0-3個鹵基取代之-C_1-C_6烷基；R^3為-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、含氧6員雜環烷基或-Y-(C_3-C_6環烷基)，其各自經1-3個R^4取代；各R^4獨立地為鹵基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)或-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)，其中-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且Y為-C_1-C_3伸烷基-。

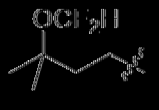
[0061] 在式I化合物之一典實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、O(C1-C3烷基)、S(C1-C3烷基)及S(O)2(C1-C3烷基)，其中O(C1-C3烷基)、S(C1-C3烷基)及S(O)2(C1-C3烷基)經0-3個鹵基取代。在一典實施例中，各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵基、O(C1-C3烷基)、S(C1-C3烷基)及S(O)2(C1-C3烷基)，其中O(C1-C3烷基)、S(C1-C3烷基)及S(O)2(C1-C3烷基)經0-3個鹵基取代，其中其餘基團具有針對式I提供之含義。在一典實施例中，各R^4獨立地選自F、CN、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、SCF_3及$S(O)_2CF_3$。在一典實施例中，各R^4獨立地選自F、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、SCF_3及$S(O)_2CF_3$。在一典實施例中，化合物具有根據式II、式IIa、式IIa-1、式IIb或式IIb-1之結構。

[0062] 在式I化合物之一典實施例中，各R^4獨立地為鹵基、C1-C6鹵烷基、O(C1-C6烷基)或Y-O(C1-C6烷基)，其中O(C1-C6烷基)及Y-O(C1-C6烷基)經0-3個鹵基取代，且其餘基團具有針對式I提供之含義。在一典實施例中，各R^4獨立地為鹵基、C1-C6鹵烷基或經0-3個鹵基取代之O(C1-C6烷基)。在一典實施例中，各R^4獨立地為F、CF_3、OCH_3或OCF_3，或$CH(CH_3)OCF_3$。在一典實施例中，各R^4獨立地為F、CF_3、OCH_3或OCF_3。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIb、IIIb-1、IIIc、IIIc-1、IIId、IIId-1、IIIe、IIIe-1、IIIf或IIIf-1化合物。

[0063] 在式I化合物之一典實施例中，R^3選自由以下組成之群：





及


。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIb、IIIb-1、IIIc、IIIc-1、IIId、IIId-1、IIIe、IIIe-1、IIIf或IIIf-1化合物。

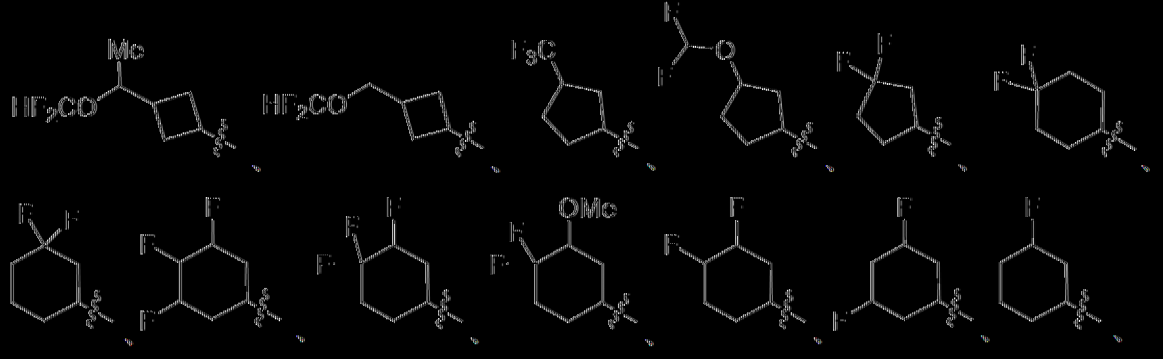
[0064] 在一或多個實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：各R^1獨立地為鹵基或-OH；R^2為經0-3個鹵基取代之C_1-C_6烷基；R^3為C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-Y-(C_3-C_6環烷基)，其各自經1-3個R^4取代；各R^4獨立地選自鹵基、-CN、C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中-O-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且Y為C_1-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^2為經1-3個鹵基取代之C_1-C_6烷基。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf化合物。

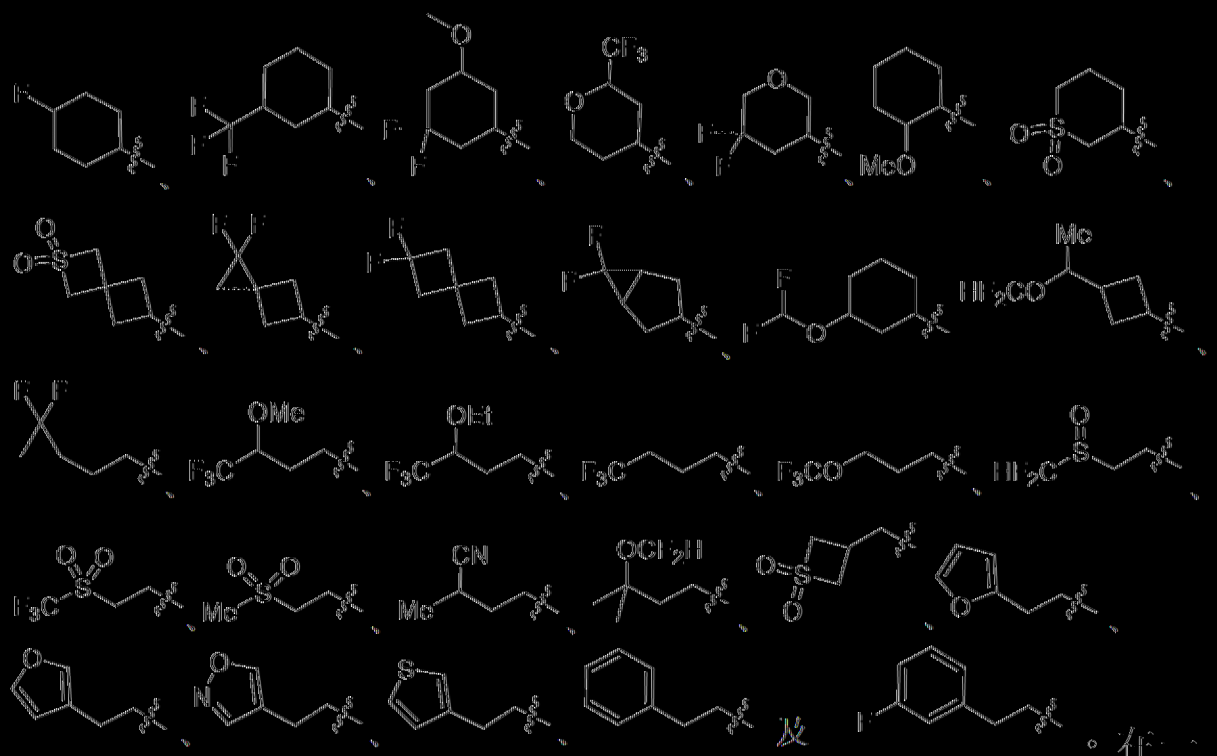
[0065] 在一或多個實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：各R^1獨立地為鹵基或-OH；R^2為經0-3個鹵基取代之C_1-C_6烷基，或-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)；R^3為C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、經1-2個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團取代的3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、具有一個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)或具有1-2個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員至6員雜芳基)，其各自經0-3個R^4取代；各R^4獨立地選自鹵基、-CN、C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；X為C_2-C_3伸烷基；且Y為C_1-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^2為經1-3個鹵基取代之C_1-C_6烷基。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或

IIIf化合物。

[0066] 在一或多個實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：各R^1獨立地為鹵基或OH；R^2為經0-3個鹵基取代之C_1-C_6烷基，或$S(O)_2$(C_1-C_3烷基)；R^3為經1-3個R^4取代之C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、具有1個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的6員至7員雜環烷基、C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)、具有1個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)、C_2-C_3伸烯基-(苯基)及具有1-2個選自N、O及S之雜原子的C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)，其中C_3-C_6環烷基、6員至7員雜環烷基、C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)、C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)、C_2-C_3伸烯基-(苯基)及C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)經0-3個R^4取代；各R^4獨立地選自鹵基、CN、C_1-C_6鹵烷基、OH、O-(C_1-C_6烷基)、(C_1-C_2伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、S(O)-(C_1-C_6烷基)及$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中O-(C_1-C_6烷基)、(C_1-C_2伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、S(O)-(C_1-C_6烷基)及$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf化合物。

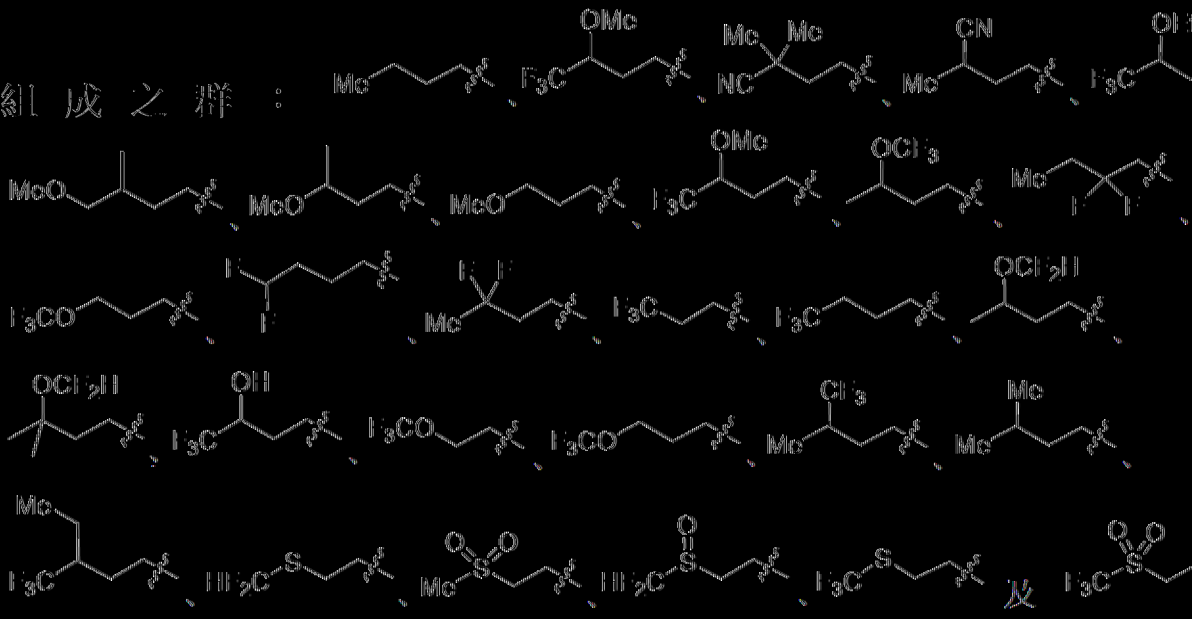
[0067] 在式I化合物之一典實施例中，R^3選自由以下組成之群：





。在一典實施例中，化合物為式III、IIIa、IIIb、IIIb-1、IIIc、IIIc-1、IIId、IIId-1、IIIe、IIIe-1、IIIf或IIIf-1化合物。

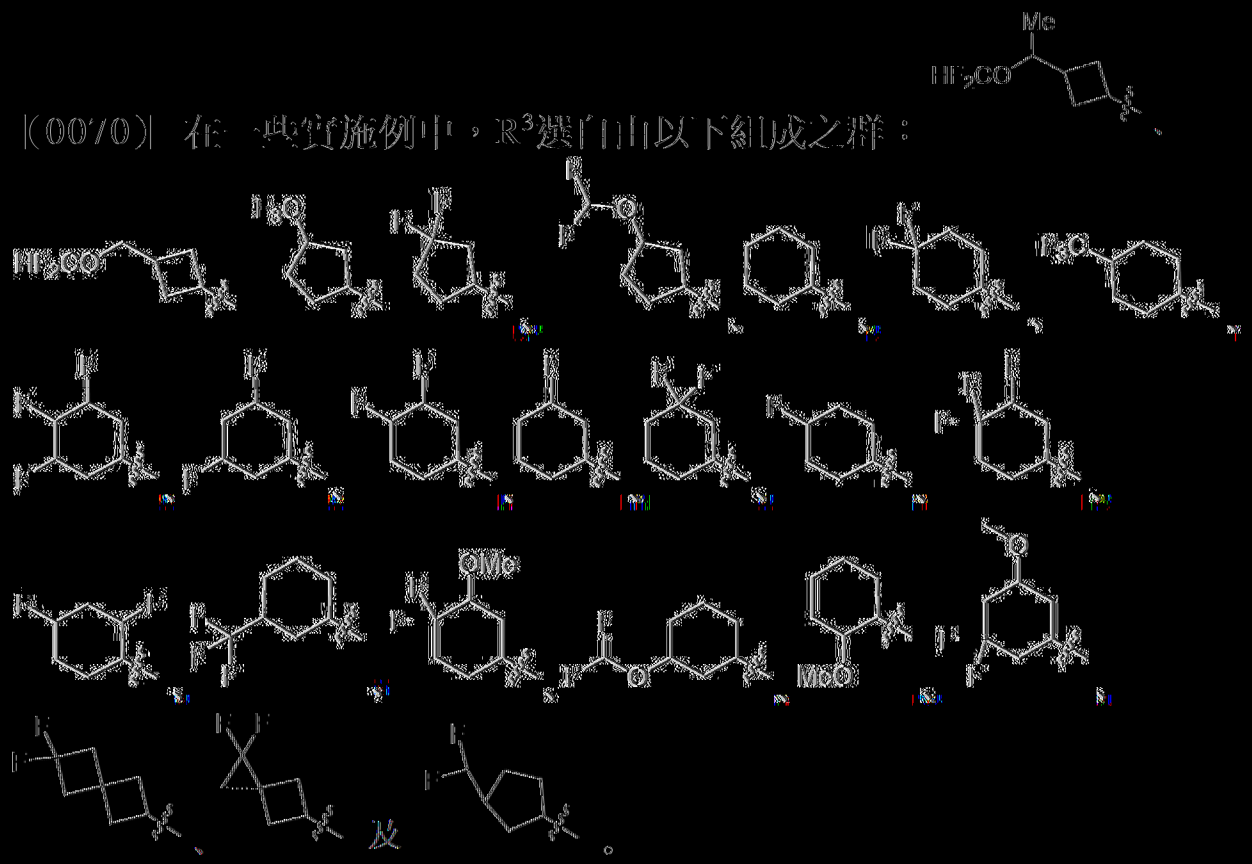
[0068] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為經1-3個R^4取代之C_1-C_2烷基或經0-3個R^4取代之C_3-C_6烷基。在一典實施例中，R^3選自由以下組成之群：



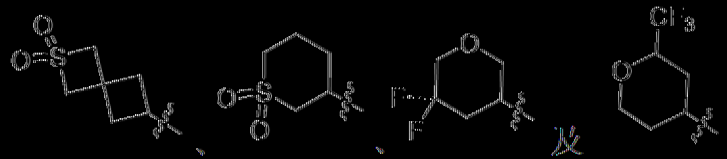
。

[0069] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之C_3-C_8環烷基。在一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之C_4-C_7環烷基。

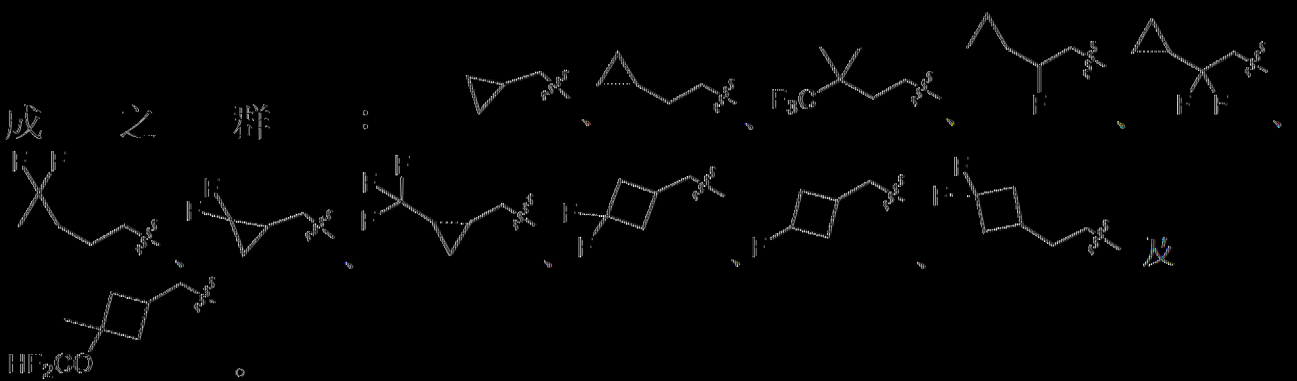
[0070] 在一典實施例中，R^3選自由以下組成之群：

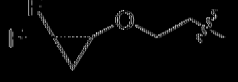


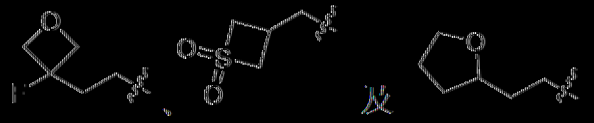
[0071] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的3員至7員雜環烷基，其中該雜環烷基經0-3個R^4取代。在一典實施例中，R^3為具有一個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團之6員至7員雜環烷基，其中該雜環烷基經0-2個R^4取代。在一典實施例中，R^3為經0-2個R^4取代之四氫哌喃基。在一典實施例中，R^3為選自由以下組成之群的6員至7員雜環烷基：



[0072] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之-Y-(C_3-C_6環烷基)，其中Y為C_1-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)。在一典實施例中，R^3為經0-2個R^4取代之C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)。在一典實施例中，R^3選自由以下組

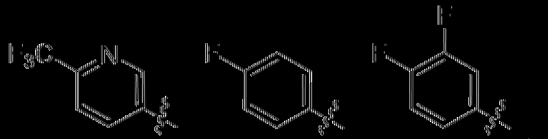
成之群：  。

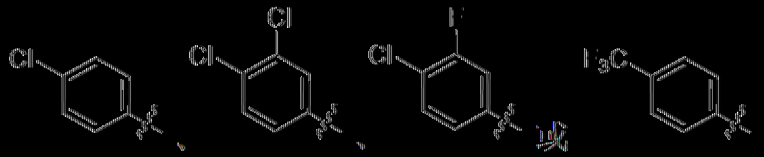
[0073] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之-Y-O-(C_3-C_6環烷基)，其中Y為C_1-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^3為經0-2個R^4取代之-(C_2伸烷基)-O-C_3環烷基。在一個實施例中，R^3為  。

[0074] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及S(=O)$_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)，其中該雜環烷基經0-3個R^4取代，且Y為C_1-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^3為具有1個選自O及S(=O)$_2$之雜原子或雜原子基團的C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)，其中該C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)經0-3個R4取代。在一典實施例中，R^3為具有1個選自O及S(=O)$_2$之雜原子或雜原子基團的C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)，其中該C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)經0-1個R^4取代。在一典實施例中，R^3選自由以下組成之群：  。

[0075] 在式I化合物之一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之-X-(苯基)，其中X為C_2-C_3伸烷基。在一典實施例中，R^3為經0-3個R^4取代之-C_2-C_3伸烷基-(苯基)。在一典實施例中，R^3為經0-1個R^4取代之-C_2-C_3伸烷基-(苯基)。在一典實施例中，R^3為 。

[0076] 在式I化合物之一些實施例中，R^3為具有1-3個選自N、O及S之雜原子的Y-(5員至6員雜芳基)，其中該Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代，且Y為C_1-C_3伸烷基。在一些實施例中，R^3為具有1-2個選自N、O及S之雜原子的C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)，其中該雜芳基經0-3個R^4取代。在一些實施例中，R^3為具有1-2個選自N、O及S之雜原子的C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)，其中該雜芳基經0-1個R^4取代。在一些實施例中，R^3為 。

[0077] 在式I化合物之一些實施例中，R^3為苯基或具有1-2個選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中該苯基或5員至6員雜芳基經0-3個R^4取代。在一些實施例中，R^3為經0-2個R^4取代之苯基或吡啶基。在一些實施例中，R^3為  。

在一些實施例中，R^3為  。

[0078] 在式I化合物之一或多個實施例中，R^2為CF_3。

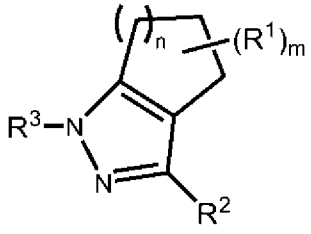
[0079] 在式I化合物之一或多個實施例中，至少一個R^1為F。

[0080] 在式I化合物之一或多個實施例中，至少一個R^1為OH。

[0081] 在一些實施例中，式I化合物具有根據式II、式IIa、式IIa-1、式IIb、式IIb-1、式III、式IIIa、式IIIa-1、式IIIb、式IIIb-1、式IIIc、式IIIc-1、式IIId、式IIId-1、式IIIe、式IIIe-1、式IIIf或式IIIf-1之結構。

[0082] 在一些態樣中，本發明係關於具有根據式I之結構的化合物

或其醫藥學上可接受之鹽：



(式I)

其中：

n為整數1或2；

m為選自由2、3、4、5、6、7及8組成之群的整數，其限制條件為當n為1時，m不為7或8；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH及-O-(C_1-C_3烷基)；

R^2選自由以下組成之群：-C_1-C_6烷基、-CN及-S(O)$_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-C_1-C_6烷基及該-S(O)$_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代；

R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及S(=O)$_2$之雜原子或雜原子基團的-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及S(=O)$_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員至6員雜芳基)，其中該-C_3-C_6烷基、該-C_3-C_6環烷基、該-3員至7員雜環烷基、該-Y-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、該-Y-(3員至6員雜環烷基)、該-X-(苯基)及該-Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代；

各R^4獨立地選自鹵基、-C_1-C_6烷基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、該-Y-O-(C_1-C_6烷基)、該-S-(C_1-C_6烷基)、該-S(O)-(C_1-C_6烷基)及該-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)視情況經1-

3個鹵基取代；

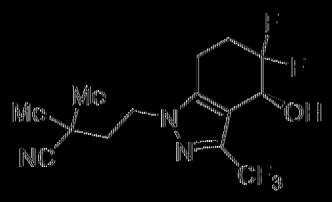
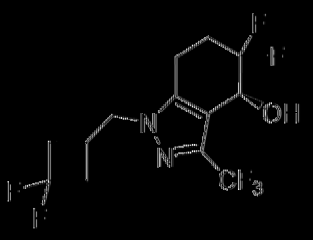
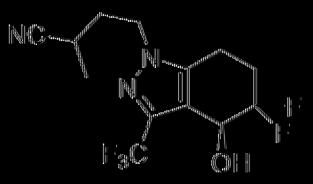
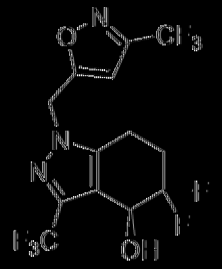
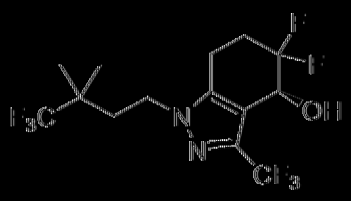
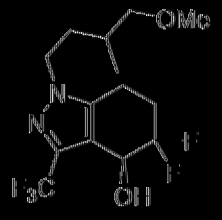
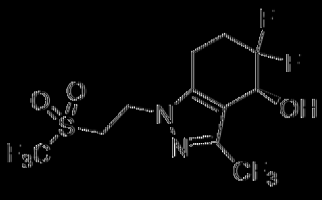
X為-C_2-C_3伸烷基-；且

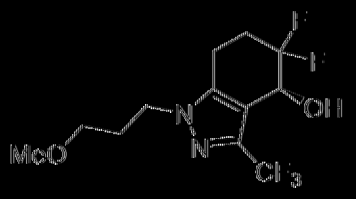
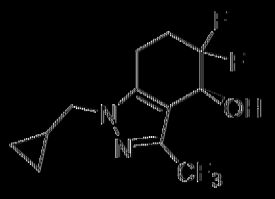
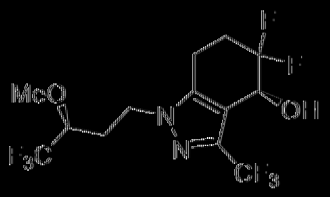
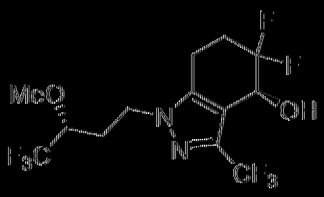
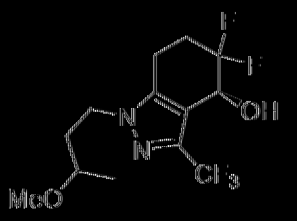
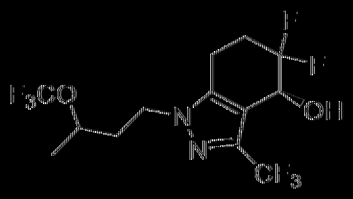
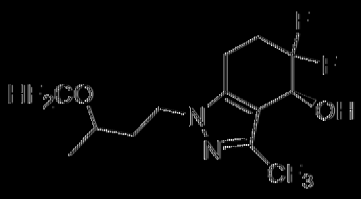
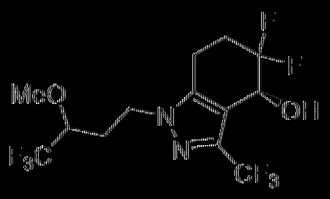
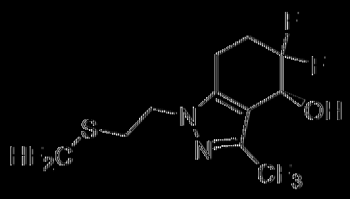
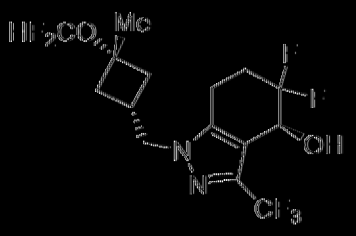
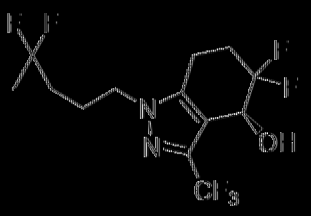
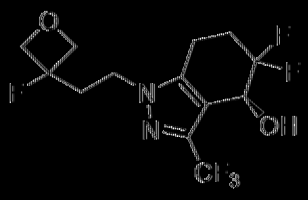
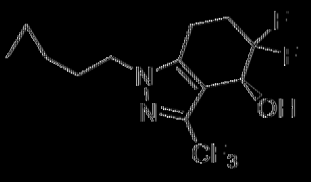
Y為-C_1-C_3伸烷基-。

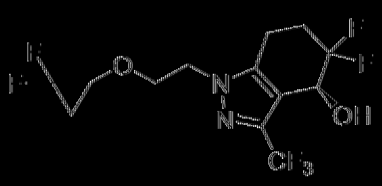
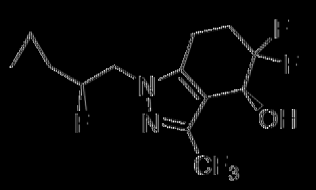
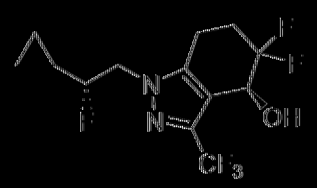
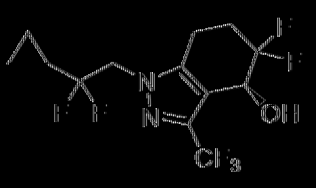
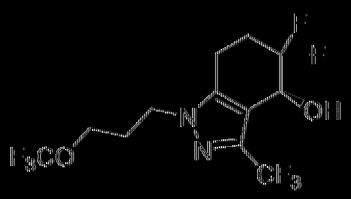
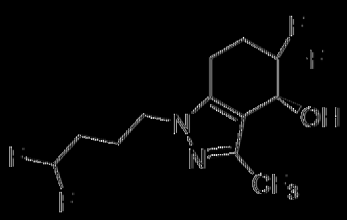
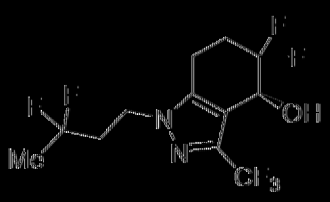
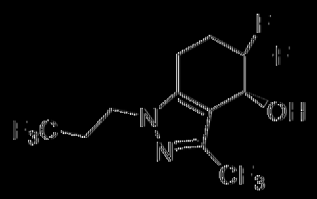
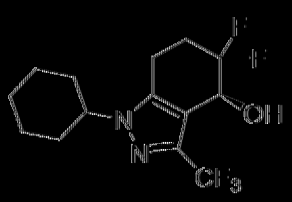
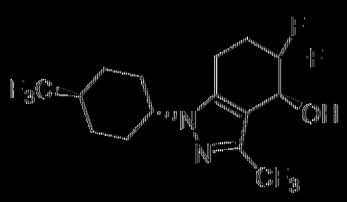
【0083】 在一或多個實施例中，根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物選自表1中所提供之化合物或其任何立體異構物。在一或多個實施例中，根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物選自表1中所提供之化合物。

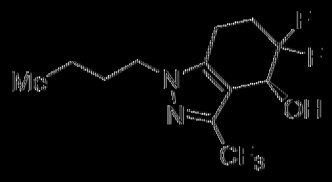
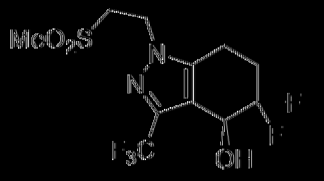
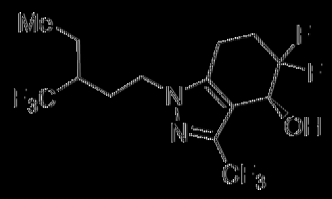
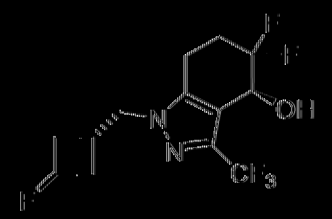
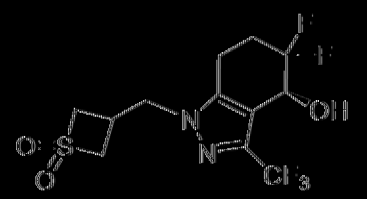
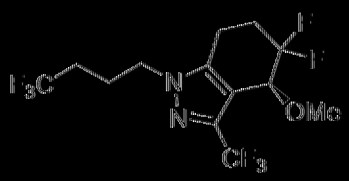
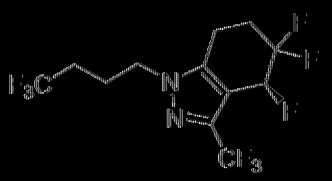
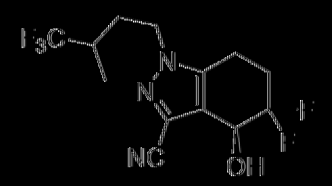
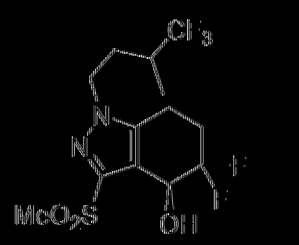
【0084】 在表1中，當尚未確定特定實例/溶離份之絕對立體化學時，條目列舉兩個實例編號。以「a」或「b」結尾之實例編號係指具有超過一種異構物之溶離份。

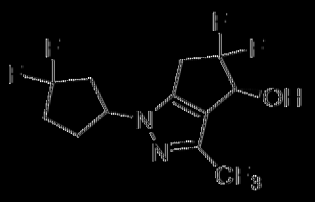
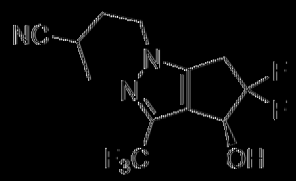
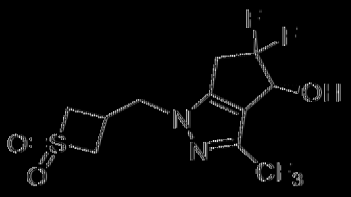
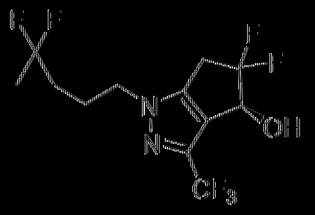
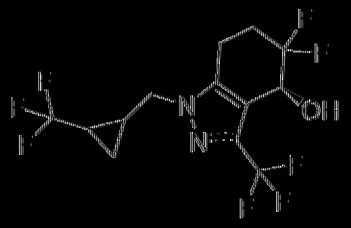
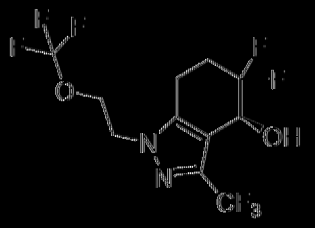
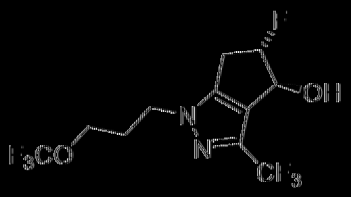
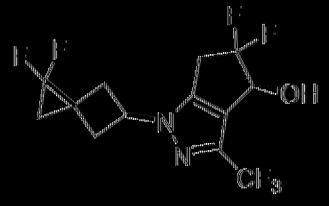
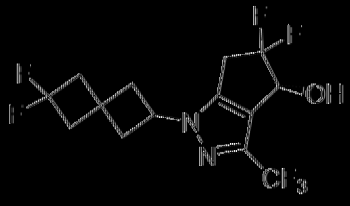
表1

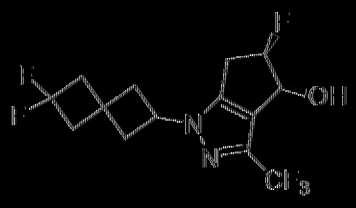
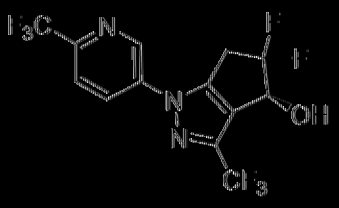
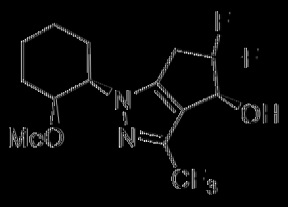
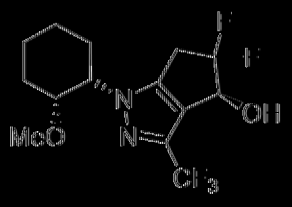
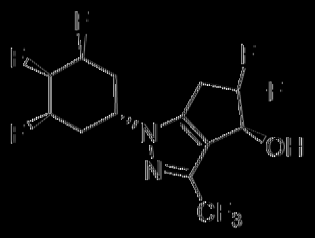
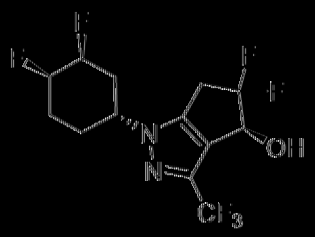
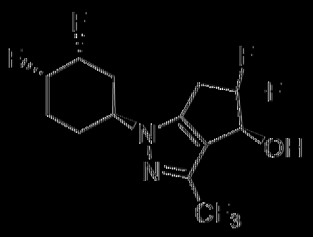
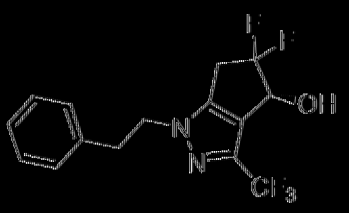
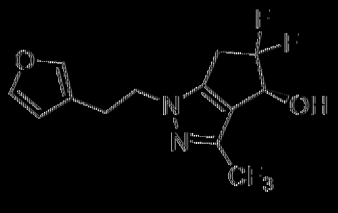
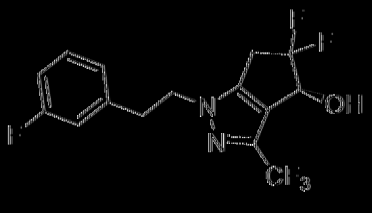
實例	結構	實例	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

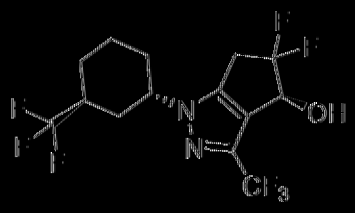
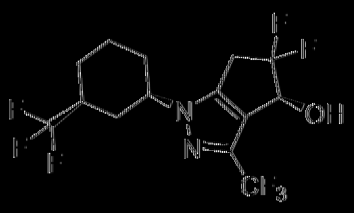
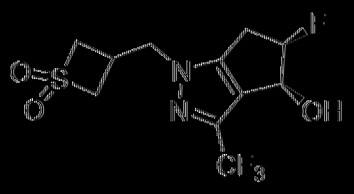
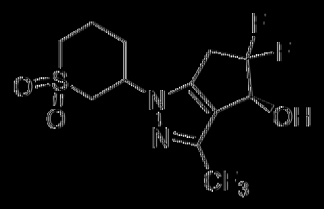
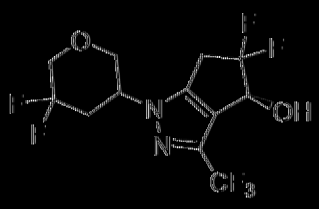
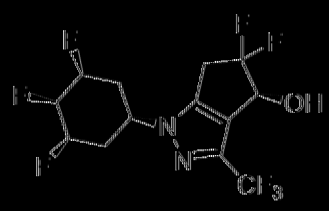
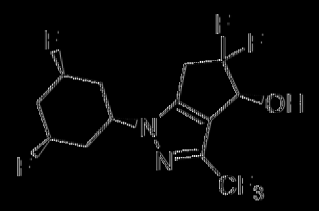
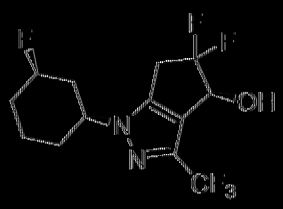
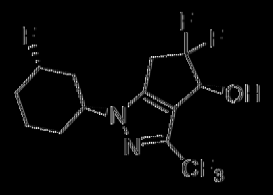
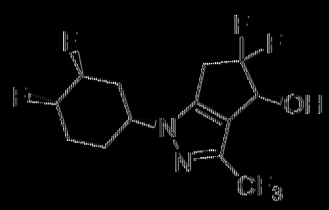
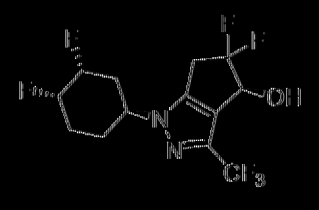
實例	結構	實例	結構
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

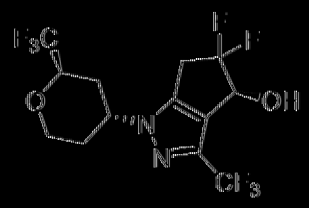
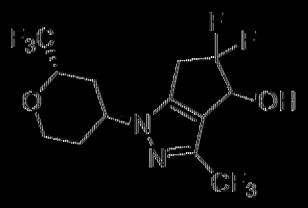
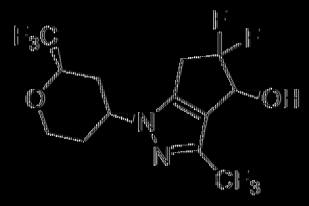
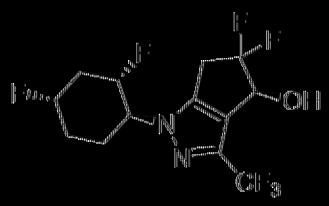
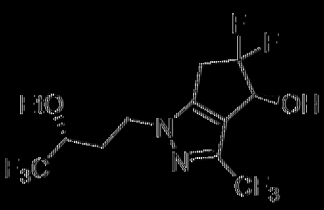
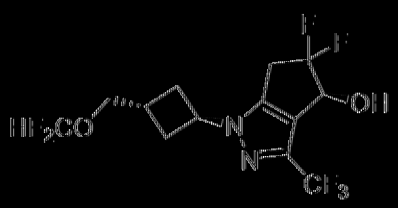
實例	結構	實例	結構
23/24		23/24	
25		26/27	
26/27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

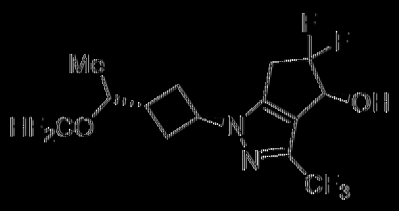
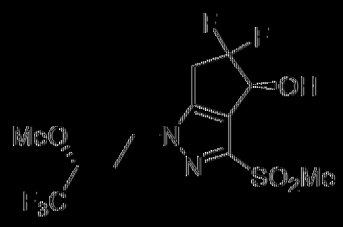
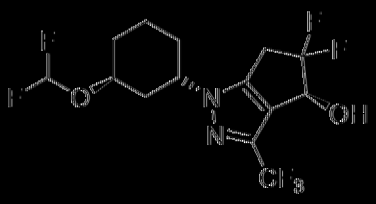
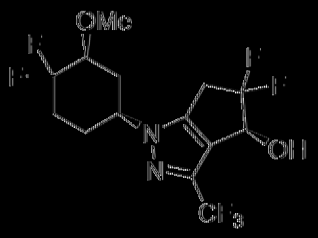
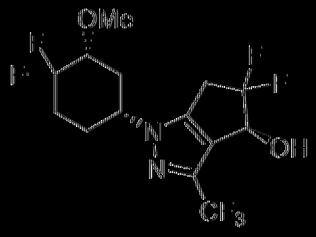
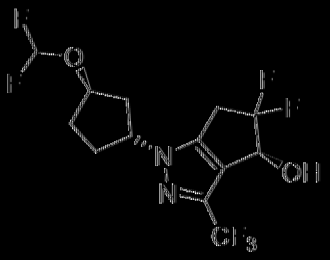
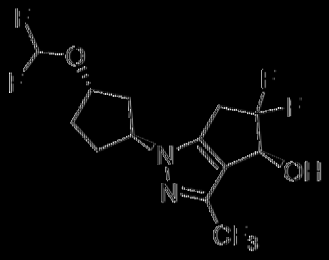
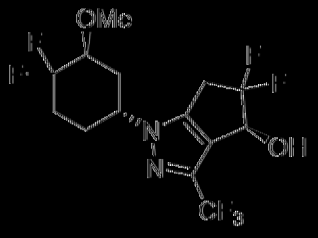
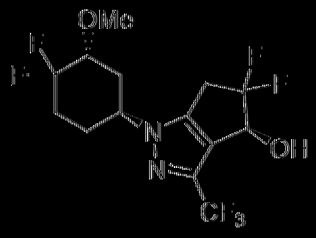
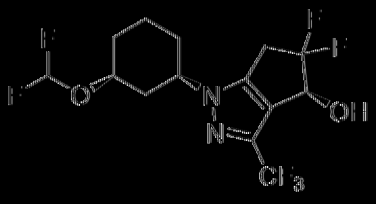
實例	結構	實例	結構
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

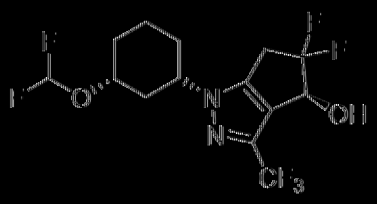
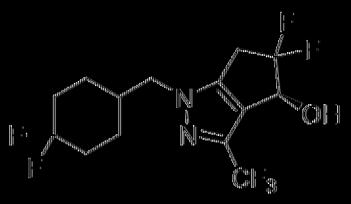
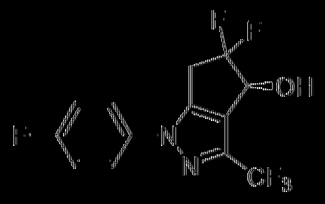
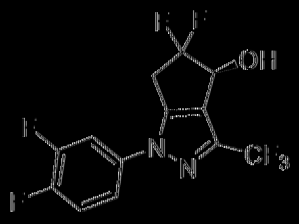
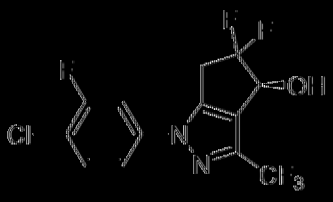
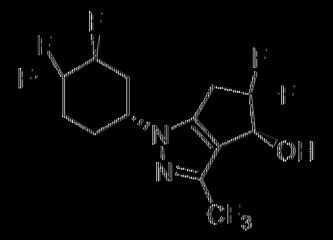
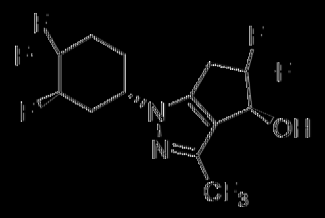
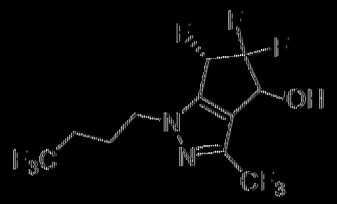
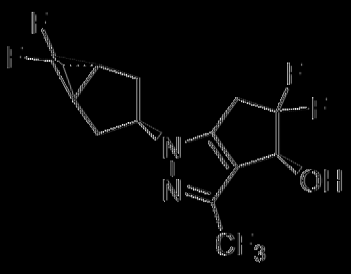
實例	結構	實例	結構
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

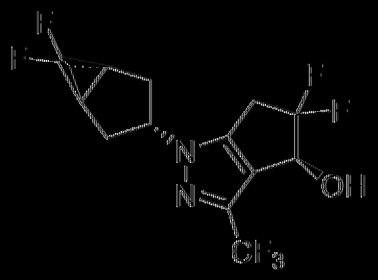
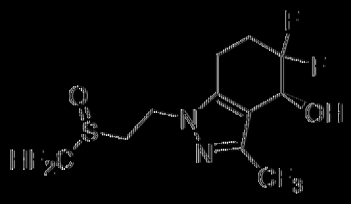
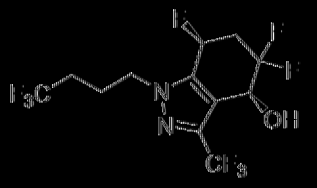
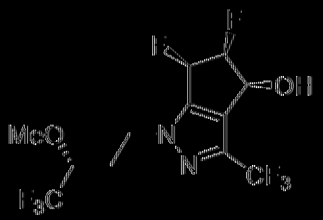
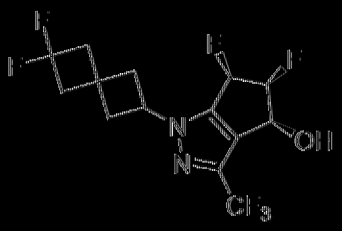
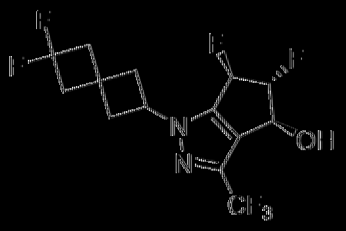
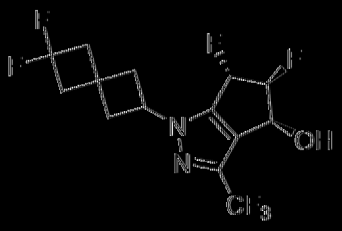
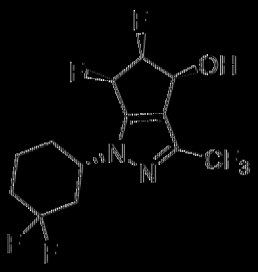
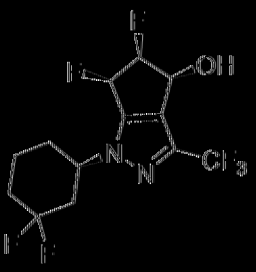
實例	結構	實例	結構
67		68	
69a		69b	
70		71	
72/73		72/73	
74		75	
76		77	
78		79	

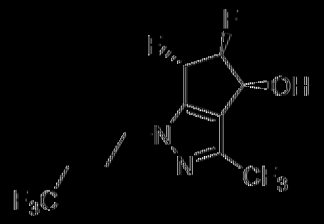
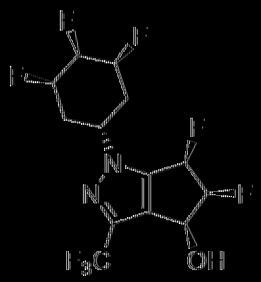
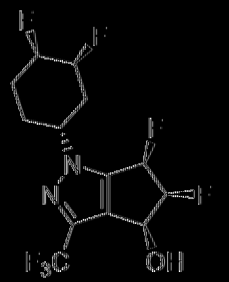
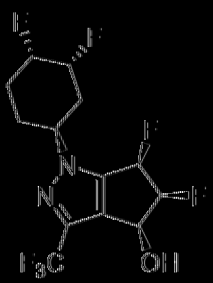
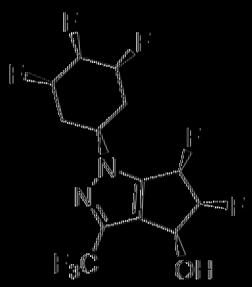
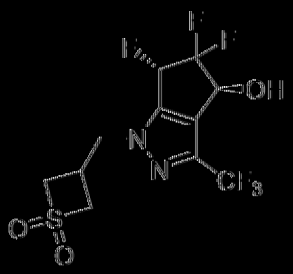
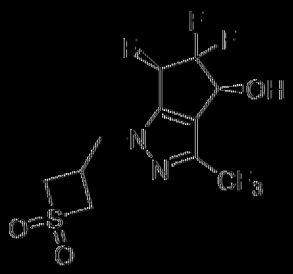
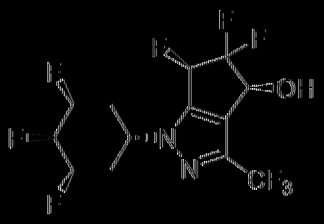
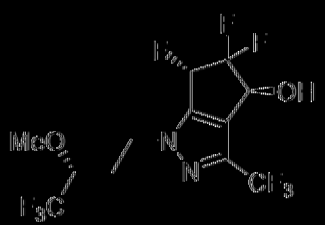
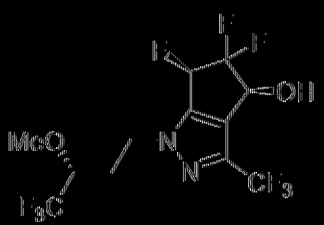
實例	結構	實例	結構
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	
90a		90b	
91a		91b	

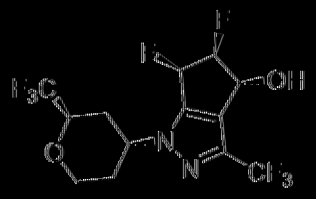
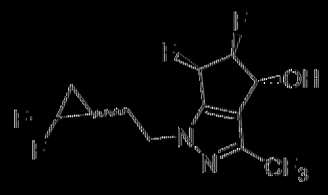
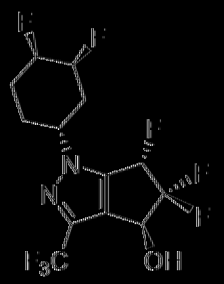
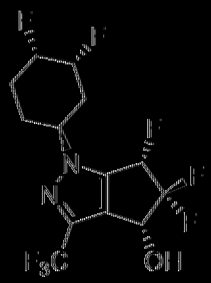
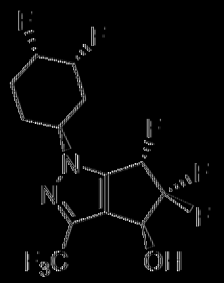
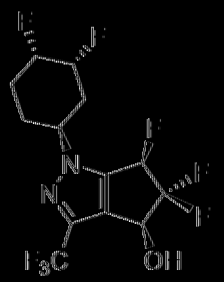
實例	結構	實例	結構
92/93		92/93	
94/95		94/95	
96		97/98	
97/98		99	
100		101	
102		103	
104		105	

實例	結構	實例	結構
106		107a	
107b		108a	
108b		109a	
109b		110a	
110b		111a	
111b		112a	

實例	結構	實例	結構
112b		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125/126	

實例	結構	實例	結構
125/126		127	
128		129/130	
129/130		131	
132		133	
134		135	
136/137		136/137	

實例	結構	實例	結構
138		139	
140		141/142	
141/142		143	
144/145		144/145	
146/147		146/147	
148/149		148/149	

實例	結構	實例	結構
150/151		150/151	
152		153	
154		155	
156		157	

治療及預防用途

〔0085〕本發明涵蓋本文所描述之DHE-2α抑制劑之用途，其用於製備用於治療或預防適合於DHE-2α之抑制的疾病、病症及/或病狀的藥劑。

〔0086〕在一些實施例中，將本文所描述之DHE-2α抑制劑以有效預防、逆轉、阻止或減緩DHE-2α介導之失調的進度之量投與有需要之個體，該失調例如與DHE-2α過度表現及/或失調相關之彼等疾病、病症及/或病狀，以及局部或全身性DHE-2α相關低氧盛行之彼等疾病、病症及/或病狀。舉例而言，對DHE-2α抑制起反應之疾病、病症及/或病狀之特徵可為(i)與來自健康對照組或不對DHE-2α抑制起反應之另一疾病、病症及/或病

狀的類似樣品相比，一或多個適合樣品中HIF-2α表現增加，(ii)與來自健康對照組或不對HIF-2α抑制起反應之另一疾病、病症及/或病狀的類似樣品相比，一或多個適合樣品中相比於HIF-1α表現之HIF-2α表現增加，(iii)與來自健康對照組或不對HIF-2α抑制起反應之另一疾病、病症及/或病狀的類似樣品相比，一或多個適合樣品中受HIF-2α調控之基因的表現增加，或(iv)其任何組合。適合樣品可為包含腫瘤細胞、免疫細胞等之組織、血液或淋巴樣品，或獲自組織、血液或淋巴之細胞的富集或純化樣品；等等。在各種實施例中，疾病、病症及/或病狀可為逢希伯-林道(VHL)病；癌症；免疫相關疾病、病症或病狀；或發炎相關疾病、病症或病狀；心血管疾病；腎病；或代謝疾病。

【0087】 在一些實施例中，本文所描述之化合物適用於治療具有HIF-2α穩定缺陷之個體。在常氧條件下，α-次單元在保守脯胺酸殘基處藉由脯胺醯基-4-羥化酶羥化，且隨後藉由逢希伯-林道泛素E3連接酶複合物靶向降解。由基因缺失、突變、表觀遺傳緘默化、轉譯後修飾及其類似者引起之HIF-2α穩定缺陷導致HIF-2α之穩定增加且異常活化調控代謝、血管生成、細胞增殖及存活、免疫逃避及發炎反應之基因的表現。舉例而言，已在逢希伯-林道基因(*VHL*)以及其他基因中偵測到HIF穩定突變，該等基因諸如丁二酸去氫酶(*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*)、反丁烯二酸水合酶(*FH*)、Egl九同源物1 (*EGLN1*)及轉錄延長因子B次單元1 (*TCEB1*)以及編碼HIF-2α自身之基因：*EPAS1*。具有HIF-2α穩定缺陷之個體可患有與HIF-2α失調相關之疾病、病症或病狀，或與不具有HIF-2α穩定缺陷之個體相比，可具有增加的罹患該疾病、病症或病狀之風險。

【0088】 在一些實施例中，本文所描述之HIF-2α抑制劑適用於治療

患有逢希伯-林道(VHL)病或具有與VHL病相關之基因突變或基因缺失的個體。在其他實施例中，個體亦患有癌症或良性腫瘤或囊腫。VHL相關癌症包括但不限於腎癌(通常透明細胞腎細胞癌)、胰臟神經內分泌腫瘤、腎上腺腫瘤及嗜鉻細胞瘤。VHL相關良性囊腫及腫瘤包括但不限於腎臟囊腫、胰臟囊腫、附睪囊腺瘤、闊韌帶囊腺瘤、內淋巴囊腫瘤、血管母細胞瘤及視網膜血管瘤。在一個實施例中，個體患有VHL病及相關腎細胞癌、中樞神經系統血管母細胞瘤或胰臟神經內分泌腫瘤。

【0089】 **腫瘤學相關病症.**在一或多個實施例中，本文所描述之化合物適用於治療及/或預防癌症(例如癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤)。在某些實施例中，癌症為轉移性的，或具有變成轉移性之風險。或者或另外，癌症可為復發性的或不再對治療起反應。本發明考慮之癌症的例示性類型包括生殖泌尿道癌症(例如，膀胱癌、腎癌、腎細胞癌、陰莖癌、前列腺癌、睪丸癌、逢希伯-林道病等)、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、乳癌、胃腸道癌(例如，食道癌、口咽癌、胃癌、小腸或大腸癌、結腸癌或直腸癌)、骨癌、骨髓癌、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、頭頸部癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、心臟癌、肺癌、胰臟癌、唾液腺癌、腎上腺癌、甲狀腺癌、腦癌(例如，神經膠質瘤)、神經節癌、中樞神經系統(CNS)癌、周邊神經系統(PNS)癌、造血系統癌(亦即，血液科惡性疾病)及免疫系統癌(例如，脾臟癌或胸腺癌)。

【0090】 在一些實施例中，根據本發明之化合物適用於治療及/或預防血液科惡性疾病。影響造血系統之癌症的例示性類型包括白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，包括急性骨髓性白血病、成人T細胞白血病、T細胞大顆粒淋巴球白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓

性白血病、急性單核球性白血病、霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0091】 在另一實施例中，根據本發明之化合物適用於治療及/或預防實體腫瘤，諸如卵巢癌、子宮內膜癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、結腸癌、前列腺癌、子宮頸癌、膽道癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、肝細胞癌(肝癌)、腎細胞癌(腎癌)、頭頸部腫瘤、間皮瘤、黑色素瘤、肉瘤及腦腫瘤(例如神經膠質瘤，諸如星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤及神經膠母細胞瘤)。實體腫瘤亦可為晚期實體腫瘤，例如擴散至其他解剖部位(轉移性)、復發性、不再對治療起反應或其任何組合的惡性實體腫瘤。

【0092】 在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌、膽管癌、膽囊癌、肝癌或胰臟癌。

【0093】 在一些實施例中，癌症為膽管癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌或腎細胞癌。

【0094】 在一些實施例中，癌症為肺癌、生殖泌尿系統癌、胃腸癌、神經內分泌癌。

【0095】 在一些實施例中，癌症為腦癌、乳癌、卵巢癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌或胰臟癌。

【0096】 在一些實施例中，癌症為乳癌。在其他實施例中，乳癌為ERα陽性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2過度表現乳癌或其任何組合。

【0097】 在一些實施例中，癌症為腎癌。在其他實施例中，癌症為腎細胞癌。在另外其他實施例中，腎細胞癌為透明細胞腎癌。

【0098】 在一些實施例中，癌症為肺癌。在其他實施例中，肺癌為

非小細胞肺癌(NSCLC)。在另外其他實施例中，NSCLC為肺鱗狀細胞癌或肺腺癌。

【0099】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌。在其他實施例中，胰臟癌為胰臟神經內分泌腫瘤或胰臟腺癌。

【0100】 在一些實施例中，癌症為神經內分泌腫瘤。在其他實施例中，神經內分泌腫瘤為胰臟神經內分泌腫瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤或腎上腺腫瘤。

【0101】 在一些實施例中，癌症為腦癌。在其他實施例中，腦癌為神經膠質瘤。在另外其他實施例中，神經膠質瘤為星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤或神經膠母細胞瘤。

【0102】 在一些實施例中，癌症為膽道贅瘤、結腸腺癌、結腸直腸贅瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、胰臟腺癌、胰管腺癌、胰臟神經內分泌腫瘤、副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤或腎細胞癌。

【0103】 本發明亦提供治療或預防其他癌症相關疾病、病症或病狀之方法。術語癌症相關疾病、病症及病狀之使用意欲廣泛指代與癌症直接或間接相關之病狀，且包括例如血管生成、癌前病狀(諸如發育不良)及非癌增生性疾病、病症或病狀(諸如良性增生性乳房疾病及乳頭狀瘤)。為了清楚起見，術語癌症相關疾病、病症及病狀不包括癌症本身。

【0104】 本發明之方法可在輔助環境中實踐。「輔助環境」係指個體具有增生性疾病史，尤其是癌症病史，且一般(但不一定)已對療法起反應的臨床環境，療法包括但不限於外科手術、放射線療法及/或化學療法。然而，因為增生性疾病史，所以此等個體視為具有復發及/或疾病進展之風險。「輔助環境」中之治療或投藥係指後續治療模式。一般而言，

除主要治療之外，亦給與輔助療法以降低疾病或病狀復發之風險。在一些實施例中，本文提供一種治療癌症或實現癌症預防之方法，其包括在輔助環境中向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物中之任一者。

【0105】本文所提供之方法亦可在「新輔助環境(neoadjuvant setting)」中實踐，亦即，該方法可以在主要療法之前進行。在一些態樣中，個體先前已經過治療。在其他態樣中，個體先前未經過治療。在一些態樣中，主要治療係第一線療法。在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症或實現癌症預防的方法，其包括在新輔助環境中向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與治療有效量的本文所揭示之化合物中之任一者。

【0106】本文所描述之方法可指示為第一線、第二線、第三線或更高線治療。

【0107】在一些實施例中，本發明提供用根據本發明之HIF-2α抑制劑及至少一種其他治療劑(其實例在本文別處闡述)治療增生性病狀、癌症、腫瘤或癌前病狀的方法。

【0108】**免疫及發炎相關病症.**在一或多個實施例中，本文所描述之化合物適用於治療及/或預防免疫相關或發炎相關疾病、病症及病狀。在各種實施例中，免疫或發炎相關疾病、病症或病狀為關節炎、腎衰竭、狼瘡、哮喘、牛皮癬、結腸炎、胰臟炎、過敏、纖維化、手術併發症(例如其中發炎性細胞介素阻止癒合)、貧血、纖維肌痛、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、充血性心臟衰竭、中風、主動脈瓣狹窄、動脈硬化、骨質疏鬆、帕金森氏病(Parkinson's disease)、感染、發炎性腸病(例如克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、慢性阻塞性肺病

(COPD)、動脈粥樣硬化、過敏性接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎或其他形式之濕疹、全身性硬化症、移植、多發性硬化症、逆流性食道炎或胃食道逆流病。

【0109】在一些實施例中，個體患有急性發炎性疾病、病症或病狀。

【0110】在一些實施例中，個體患有慢性發炎性疾病、病症或病狀。在其他實施例中，慢性發炎性疾病、病症或病狀為嗜伊紅血球性胃腸道病症、關節炎、濕疹、發炎性腸病、狼瘡、牛皮癬或全身性硬化症。在另外其他實施例中，慢性發炎性病症為克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬或類風濕性關節炎。在另外其他實施例中，慢性發炎性病症為過敏性疾病、病症或病狀。在其他實施例中，過敏性疾病、病症或病狀為抗組織胺難治性慢性自發性風疹、過敏性哮喘、異位性皮膚炎。

【0111】在一些實施例中，本文所描述之化合物適用於治療心血管疾病。在其他實施例中，心血管疾病為主動脈瓣狹窄、哮喘、動脈硬化、動脈粥樣硬化、心臟缺血、心臟纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、充血性心臟衰竭、肺纖維化、肺高血壓或中風。在另外其他實施例中，心血管疾病為肺動脈高血壓。

【0112】在一些實施例中，本文所描述之化合物適用於治療代謝疾病。在其他實施例中，代謝疾病為胰島素抗性、糖尿病或肥胖症。

【0113】在一些實施例中，個體患有腎病。在其他實施例中，腎病為慢性腎病。在另外其他實施例中，腎病為腎衰竭。

【0114】在本發明之特定實施例中，本文所描述之HIF-2α抑制劑用於藉由提供佐劑活性來增加或增強對抗原之免疫反應。在一特定實施例

中，向個體投與至少一種抗原或疫苗與至少一種本發明之HIF-2α抑制劑的組合以延長對抗原或疫苗之免疫反應。亦提供治療組合物，其包括至少一種抗原劑或疫苗組分，包括但不限於病毒、細菌及真菌或其部分、蛋白質、肽、腫瘤特異性抗原及核酸疫苗與至少一種本發明之HIF-2α抑制劑的組合。

【0115】 **患者之選擇.**在一些情況下，可在選定患者中提供根據本發明之方法，該等患者例如鑑別為具有例如與HIF-2α信號傳導相關之基因的過度表現或具有高微衛星不穩定性或高腫瘤突變負擔的個體。在一些情況下，個體鑑別為患有在至少一個與癌症相關之基因中具有突變的致癌基因驅動癌症。在一些實施例中，患者鑑別為具有EPAS1 (編碼HIF-2α之基因)之高表現及/或高HIF-2/HIF-1比率。在另一實施例中，患者鑑別為具有高低氧評分。在一個實施例中，患者鑑別為具有高PD-1及/或PD-L1表現。

投藥途徑

【0116】 在一些實施例中，含有根據本發明之化合物的醫藥組合物可呈適合於經口投藥之形式。經口投藥可涉及吞咽調配物，藉此使得化合物在胃腸道中吸收至血流中。或者，經口投藥可涉及頰內、經舌或舌下投與，藉此使得化合物經由口腔黏膜吸收至血流中。

【0117】 在另一實施例中，含有根據本發明之化合物的醫藥組合物可呈適合於非經腸投藥之形式。非經腸投藥之形式包括但不限於靜脈內、動脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、鞘內、腦池內、大腦內、腦室內、室內及皮下。適合於非經腸投藥之醫藥組合物可使用適合的水性或非水性載劑調配。亦可利用一般皮下或肌肉內投與之儲槽式注射劑來經限定時間段釋

放本文所揭示之化合物。

【0118】 本發明亦考慮其他投藥途徑，包括但不限於經鼻、經陰道、眼內、經直腸、局部(例如經皮)及吸入。

【0119】 本發明之特定實施例考慮經口投藥或非經腸投藥。

醫藥組合物

【0120】 本發明之HIF-2α抑制劑可呈適用於向個體投與之組合物形式。一般而言，此類組合物為包含根據本發明之HIF-2α抑制劑及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，HIF-2α抑制劑可以治療有效量存在。醫藥組合物可用於本發明之方法中；因此，例如可向個體投與包含根據本發明之HIF-2α抑制劑的醫藥組合物以便實踐本文所描述之治療及預防方法及用途。

【0121】 本發明之醫藥組合物可經調配以與預期方法或投藥途徑相容。投藥途徑可包括此項技術中已知之途徑。例示性投藥途徑為經口及非經腸。此外，醫藥組合物可與如本文所描述之一或多種其他治療活性劑或化合物組合使用，以便治療或預防本發明所考慮之疾病、病症及病狀。在一個實施例中，本發明所考慮之一或多種其他治療活性劑或化合物包括於包含根據本發明之HIF-2α抑制劑的相同醫藥組合物中。在另一實施例中，一或多種其他另外活性治療劑在與包含根據本發明之HIF-2α抑制劑之醫藥組合物分開的組合物中。

【0122】 在一個態樣中，本文中所描述之化合物可經口投與。經口投藥可經由例如膠囊或錠劑。在製造包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物時，錠劑或膠囊通常包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，諸如增積劑、潤滑劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、分散劑、防腐

劑、甜味劑、調味劑、著色劑及其類似物。經口劑型可調配為溶液或懸浮液。

【0123】 在另一態樣中，本文所描述之化合物可非經腸投與，例如藉由靜脈內注射投與。適合於非經腸投藥之醫藥組合物可調配於注射用溶液中或可在諸如生理溶液之適當系統中復原以用於注射。此類溶液可包括注射用無菌水、鹽、緩衝劑及張力賦形劑，其量適合於達成與適當生理之等張性。

【0124】 本文所描述之醫藥組合物可儲存於一或多個適當無菌容器中。在一些實施例中，容器經設計以在給定時間段內維持醫藥組合物之穩定性。

組合療法

【0125】 本發明考慮單獨或與一或多種其他活性治療劑組合，視情況與另一治療模態組合(例如在手術、骨髓移植等之前或之後)的本文所描述之HIF-2α抑制劑的用途。在包含一或多種其他活性治療劑之實施例中，各藥劑可靶向不同但互補的作用機制。其他活性治療劑可為小化學分子；大分子，諸如蛋白質、抗體、肽體、肽、DNA、RNA或此類大分子之片段；或細胞或基因療法。本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種其他活性治療劑之組合可對潛在疾病、病症或病狀具有協同治療或預防作用。另外或替代地，組合療法可允許藥劑中之一或多者的劑量減少，藉此改善、減少或消除與藥劑中之一或多者相關的不良反應。

【0126】 此類組合療法中使用之活性治療劑可調配為單一組合物或單獨組合物。若分別投與，則可在相同或大約相同的時間或在不同時間給與組合中之各治療劑。此外，治療劑經「組合」投與，即使其具有不同的

投藥形式(例如，口服膠囊及靜脈內)，其以不同的給藥間隔給與，一種治療劑以恆定給藥方案給與，而另一治療劑向上滴定、向下滴定或中斷，或組合中之各治療劑在患者之療程期間獨立地向上滴定、向下滴定、增加或減小劑量，或中斷及/或恢復。若組合調配為單獨組合物，則在一些實施例中，單獨組合物一起提供於套組中。

癌症治療劑

【0127】 本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種適用於治療癌症之其他活性治療劑之組合的用途。

【0128】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為化學治療劑。化學治療劑之實例包括但不限於烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、曲他胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C

(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、泊利度胺(pomalidomide)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、5-FU；雄激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(folinic acid)；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；安吖啶

(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofuran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(Ara-C)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇(taxoids)，例如紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇(nab paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺喋呤；鉑及鉑配位複合物，諸如順鉑、卡鉑及奧沙利鉑；長春鹼；依託泊苷(etoposide/VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素；胺基喋呤；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT11；拓樸異構酶抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、依託泊苷、米托蒽醌、替尼泊苷；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；視黃酸；埃斯波黴素(esperamicins)；卡培他濱(capecitabine)

及以上各者中的任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。在某些實施例中，組合療法包含包括一或多種化學治療劑之化學療法方案。在一個實施例中，組合療法包含化學療法方案，其包含FOLFOX (醛葉酸、氟尿嘧啶及奧沙利鉑)、FOLFIRI (例如醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)、紫杉烷(例如多西他賽、紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇等)、CAPOX (卡培他濱及奧沙利鉑)、伊立替康、基於鉑之化學治療劑及/或吉西他濱。

【0129】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為放射性藥品。放射性藥品係一種內部放射線療法之形式，其中將輻射源(亦即，一或多種放射性核種)置於個體身體內。輻射源可呈固體或液體形式。放射性藥品之非限制性實例包括碘I-131化鈉、二氯化鐳-223、碘苄胍碘-131、放射性碘標記囊泡(例如，鞘脂激活蛋白C-二油醯基磷脂醯絲胺酸(SapC-DOPS)奈米囊泡)、各種形式之近接療法及各種形式之靶向放射性核種。靶向放射性核種包含與特異性結合至細胞(通常癌細胞或免疫細胞)上之目標的分子(「靶向劑」)締合(例如藉由共價或離子相互作用)的放射性核種。靶向劑可為小分子、醣(包括寡醣及多醣)、抗體、脂質、蛋白質、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣(包括寡醣及多醣)、脂質、蛋白質或肽，且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。在一些實施例中，靶向劑為抗體，且目標為腫瘤相關抗原(亦即，富集但非特定於癌細胞之抗原)、腫瘤特異性抗原(亦即，在正常組織中極少表現至無表現之抗原)或新抗原(亦即，特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。靶向放射性核種之非限制性實例包括連接至以

下之放射性核種：生長抑制素或其肽類似物(例如177Lu-Dotatate等)；前列腺特異性膜抗原或其肽類似物(例如177Lu-PSMA-617、225Ac-PSMA-617、177Lu-PSMA-I&T、177Lu-MIP-1095等)；受體同源配位體、衍生自配位體之肽或其變異體(例如188Re-標記之$VEGF_{125-136}$或其與VEGF受體具有較高親和力之變異體等)；靶向腫瘤抗原之抗體(例如131I-托西莫單抗(tositumomab)、90Y-替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、CAM-H2-I131 (Precirix NV)、I131-奧伯單抗(omburtamab)等)。

【0130】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為激素療法。激素療法用以調控或抑制激素對腫瘤之作用。激素療法之實例包括但不限於：選擇性雌激素受體降解劑，諸如氟維司群(fulvestrant)、GDC-9545、SAR439859、RG6171、AZD9833、林托司群(rintodestrant)、ZN-c5、LSZ102、D-0502、LY3484356、SHR9549；選擇性雌激素受體調節劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、雷諾昔酚(raloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)及其他芳香酶抑制性4(5)-咪唑；促性腺激素釋放激素促效劑，諸如那法瑞林(nafarelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈舍瑞林(goserelin)；促性腺激素釋放激素拮抗劑，諸如地加瑞克(degarelix)；抗雄激素，諸如阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、達魯胺(darolutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)；5α-還原酶抑制劑，諸如非那雄安(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)；及其類似物。在某些實施例中，組合療法包含投與激素或相關激素劑。在一個實施

例中，組合療法包含投與恩雜魯胺。

【0131】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為表觀遺傳調節劑。表觀遺傳調節劑改變控制基因表現之表觀遺傳機制，且可為例如表觀遺傳酶之抑制劑或活化劑。表觀遺傳調節劑之非限制性實例包括DNA甲基轉移酶(DNMT)抑制劑、低甲基化劑及組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑。在一或多個實施例中，根據本發明之HIF-2α抑制劑與DNA甲基轉移酶(DNMT)抑制劑或低甲基化劑組合。例示性DNMT抑制劑包括地西他濱(decitabine)、澤布拉恩(zebularine)及阿紮他定(azacitadine)。在一或多個實施例中，亦考慮根據本發明之HIF-2α抑制劑與組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑之組合。例示性HDAC抑制劑包括伏立諾他(vorinostat)、吉韋諾他(givinostat)、阿貝司他(abexinostat)、帕比諾他(panobinostat)、貝利司他(belinostat)及曲古黴素A (trichostatin A)。

【0132】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為ATP-腺苷軸靶向劑。ATP-腺苷軸靶向劑例如藉由調節腺苷含量或靶向腺苷受體來改變由腺嘌呤核苷及核苷酸(例如腺苷、AMP、ADP、ATP)介導之信號傳導。在不同類別之受體處起作用的腺苷及ATP通常對發炎、細胞增殖及細胞死亡具有相反作用。舉例而言，ATP及其他腺嘌呤核苷酸經由PS2Y1受體次型之活化而具有抗腫瘤作用，同時已展示腺苷在腫瘤微環境中之積聚抑制各種免疫細胞之抗腫瘤功能且藉由結合至細胞表面腺苷受體而增強骨髓及調節T細胞之免疫抑制活性。在某些實施例中，ATP-腺苷軸靶向劑為參與ATP向腺苷轉化之外核苷酸酶的抑制劑或腺苷受體之拮抗劑。參與ATP向腺苷轉化之外核苷酸酶包括外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1，亦稱為CD39或分化簇39)及胞外-5'-核苷酸酶(NT5E或5NT，亦稱為CD73或分

化簇73)。例示性小分子CD73抑制劑包括CB-708、ORIC-533、LY3475070及AB680。例示性抗CD39及抗CD73抗體包括ES002、TTX-030、IPH-5201、SRF-617、CPI-006、奧來魯單抗(oleclumab)(MEDI9447)、NZV930、IPH5301、GS-1423、尤萊利單抗(ulilediimab)(TJD5、TJ004309)、AB598及BMS-986179。在一個實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與CD73抑制劑，諸如WO 2017/120508、WO 2018/067424、WO 2018/094148及WO 2020/046813中所描述之抑制劑的組合。在其他實施例中，CD73抑制劑為昆利司他(quemliclustat) (AB680)。腺苷可與四種不同的G-蛋白偶聯受體結合且活化該等G-蛋白偶聯受體：A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$及A_3R。A_2R拮抗劑包括依曲地南(etrumadenant)、依努地南(inupadenant)、塔米地南(taminadenant)、檸檬酸咖啡鹼、NUV-1182、TT-702、DZD-2269、INCB-106385、EVOEXS-21546、AZD-4635、依馬地南(imaradenant)、RVU-330、昔福地南(ciforadenant)、PBF-509、PBF-999、PBF-1129及CS-3005。在一些實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與$A2_AR$拮抗劑、$A2_BR$拮抗劑或$A2_AR$及$A2_BR$之拮抗劑的組合。在一些實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與WO 2018/136700、WO 2018/204661、WO 2018/213377或WO 2020/023846、WO 2020/102646中所描述之腺苷受體拮抗劑的組合。在一個實施例中，腺苷受體拮抗劑為依曲地南。

【0133】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為靶向療法。在一個態樣中，靶向療法可包含化學治療劑、放射性核種、激素療法或連接至靶向劑之另一小分子藥物。靶向劑可為小分子、醣(包括寡醣及多醣)、抗

體、脂質、蛋白質、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣(包括寡醣及多醣)、脂質、蛋白質或肽，且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。在一些實施例中，靶向劑為抗體，且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。在其他態樣中，靶向療法可抑制或干擾幫助腫瘤生長及/或擴散之特定蛋白質。此類靶向療法之非限制性實例包括信號轉導抑制劑、RAS信號傳導抑制劑、致癌轉錄因子之抑制劑、致癌轉錄因子抑制子之活化劑、血管生成抑制劑、免疫治療劑、ATP-腺苷軸靶向劑、AXL抑制劑、CDK-4/6抑制劑、PARP抑制劑、PAK4抑制劑、PI3K抑制劑、CD39抑制劑、CD73抑制劑、A2R拮抗劑、TIGIT拮抗劑及PD-1拮抗劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述，而下文進一步詳細描述其他藥劑。

【0134】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為信號轉導抑制劑。信號轉導抑制劑為選擇性抑制信號傳導路徑中之一或多個步驟的藥劑。本發明所考慮之信號轉導抑制劑(STI)包括但不限於：(i) BCR-ABL激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib))；(ii)表皮成長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR TKI)，包括小分子抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、埃克替尼(icotinib)及奧希替尼(osimertinib))及抗EGFR抗體；(iii)人類表皮生長因子(HER)家族跨膜酪胺酸激酶之抑制劑，例如HER-2/neu受體抑制劑(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)及HER-3受體抑制劑)；(iv)血管內皮生長因子受體

(VEGFR)抑制劑，包括小分子抑制劑(例如阿西替尼(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib)及索拉非尼(sorafenib))、VEGF激酶抑制劑(例如樂伐替尼(lenvatinib)、卡波替尼(cabozantib)、XL092等)及抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗(bevacizumab))；(v) AKT家族激酶或AKT路徑之抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin))；(vi)絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶B-Raf (BRAF)之抑制劑，諸如維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)及恩拉非尼(encorafenib)；(vii)轉染重排(RET)之抑制劑，包括例如塞爾帕替尼(selpercatinib)及普拉替尼(pralsetinib)；(viii)酪胺酸蛋白激酶Met (MET)抑制劑(例如特潑替尼(tepotinib)、提瓦替尼(tivantinib)、卡博替尼(cabozantinib)、XL092及克唑替尼(crizotinib))；(ix)退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑(例如恩莎替尼(ensartinib)、塞利替尼(ceritinib)、勞拉替尼(lorlatinib)、克唑替尼及布加替尼(brigatinib))；(x)如本文別處所描述之RAS信號傳導路徑之抑制劑(例如KRAS、HRAS、RAF、MEK、ERK之抑制劑)；(xi) FLT-3抑制劑(例如吉列替尼(gilteritinib))；(xii) Trop-2之抑制劑，諸如抗體藥物結合物戈沙妥珠單抗戈維特坎-hziy (sacituzumab govitecan-hziy)；(xiii) JAK/STAT路徑之抑制劑，例如包括托法替尼(tofacitinib)及盧利替尼(ruxolitinib)之JAK抑制劑或諸如那帕布新(napabucasin)之STAT抑制劑；(xiv) NF-kB之抑制劑；(xv)細胞週期激酶抑制劑(例如夫拉平度(flavopiridol))；(xvi)磷脂醯基肌醇激酶(PI3K)抑制劑；(xix)蛋白激酶B (AKT)抑制劑(例如卡瓦替布(capivasertib)、米拉替布(miransertib))，及(xx) CDK-4及/或CDK-6之抑制劑(例如阿貝馬昔布(abemaciclib)、帕博昔布(palbociclib)、瑞博昔布(ribociclib)、曲拉昔布(trilaciclib)等)。在一或多個實施例中，其他治療劑包含CDK-4、CDK-

6、EGFR、VEGFR、HER-2、HER-3、BRAF、RET、MET、ALK、RAS(例如KRAS、MEK、ERK)、FLT-3、JAK、STAT、NF-kB、PI3K、AKT或其任何組合之抑制劑。

【0135】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為RAS信號傳導抑制劑。RAS基因家族，例如HRAS、KRAS及NRAS中的致癌突變與多種癌症相關。例如，已在多個腫瘤類型中觀測到KRAS家族基因中之G12C、G12D、G12V、G12A、G13D、Q61H、G13C及G12S以及其他突變。已經研究直接及間接抑制策略以用於抑制突變型RAS信號傳導。間接抑制劑靶向RAS信號傳導路徑中除RAS以外之效應子，且包括但不限於RAF、MEK、ERK、PI3K、PTEN、SOS (例如SOS1)、mTORC1、SHP2(PTPN11)及AKT之抑制劑。處於開發中之間接抑制劑之非限制性實例包括RMC-4630、RMC-5845、RMC-6291、RMC-6236、JAB-3068、JAB-3312、TNO155、RLY-1971、BI1701963。亦已研究RAS突變體之直接抑制劑，且一般靶向KRAS-GTP複合物或KRAS-GDP複合物。處於開發中之例示性直接RAS抑制劑包括但不限於索妥昔布(sotorasib)(AMG510)、MRTX849、mRNA-5671及ARS1620。在一些實施例中，一或多種RAS信號傳導抑制劑係選自由以下組成之群：RAF抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、PI3K抑制劑、PTEN抑制劑、SOS1抑制劑、mTORC1抑制劑、SHP2抑制劑及AKT抑制劑。在其他實施例中，一或多種RAS信號傳導抑制劑直接抑制RAS突變體。

【0136】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之抑制劑，尤其PI3Kγ同功異構物之抑制劑。PI3Kγ抑制劑可經由調節骨髓細胞刺激抗癌免疫反應，諸如藉由抑制抑制性骨髓細胞、減弱

免疫抑制性腫瘤浸潤性巨噬細胞或藉由刺激巨噬細胞及樹突狀細胞製造促成有效T細胞反應之細胞介素，藉此減少癌症發展及擴散。例示性PI3Kγ抑制劑包括考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、AT-104、ZX-101、特納昔布(tenalisib)、依加昔布(eganelisib)、SF-1126、AZD3458及皮克昔布(pictilisib)。在一些實施例中，根據本發明之HIF-2α抑制劑與WO 2020/0247496A1中所描述之一或多種PI3Kγ抑制劑組合。

【0137】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為精胺酸酶之抑制劑。精胺酸酶已展示為負責或參與發炎觸發之免疫功能障礙、腫瘤免疫逃脫、免疫抑制及感染性疾病之免疫病理學。例示性精胺酸酶化合物包括CB-1158及OAT-1746。在一些實施例中，根據本發明之HIF-2α抑制劑與WO/2019/173188及WO 2020/102646中所描述之一或多種精胺酸酶抑制劑組合。

【0138】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為致癌轉錄因子之抑制劑或致癌轉錄因子抑制子之活化劑。適合藥劑可在表現層級(例如RNAi、siRNA等)、經由物理降解、在蛋白質/蛋白質層級、在蛋白質/DNA層級或藉由在活化/抑制袋中結合而起作用。非限制性實例包括MLL複合物之一或多種次單元(例如HDAC、DOT1L、BRD4、多發性內分泌腺瘤蛋白(Menin)、LEDGF、WDR5、KDM4C (JMJD2C)及PRMT1)的抑制劑、低氧誘導因子(HIF)轉錄因子之抑制劑及其類似物。

【0139】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為不受控激酶(anexelekto；AXL)之抑制劑。AXL信號傳導路徑與腫瘤生長及癌轉移相關，且咸信介導對多種癌症療法的抗性。正在開發的多種AXL抑制劑亦抑制TAM家族中的其他激酶(亦即TYRO3，MERTK)，以及其他受體酪胺酸

激酶，包括MET、FLT3、RON以及AURORA，以及其他。例示性多重激酶抑制劑包括斯特替尼(sitravatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、格萊替尼(glesatinib)、吉列替尼、默萊替尼(merestinib)、卡博替尼、弗雷替尼(foretinib)、XL092、BMS777607、LY2801653、S49076、GSK1363089及RXDX-106。亦已開發AXL specific抑制劑，例如小分子抑制劑，包括DS-1205、SGI-7079、SLC-391、TP-0903（亦即，度波替尼(dubermatinib))、BGB324 (亦即，貝西替尼(bemcentinib))及DP3975；抗AXL抗體，諸如ADCT-601；及抗體藥物結合物(ADC)，諸如BA3011。抑制AXL信號傳導之另一策略涉及靶向AXL之配位體GAS6。舉例而言，AVB-500處於開發中，其作為結合GAS6配位體藉此抑制AXL信號傳導之Fc融合蛋白。

【0140】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為p21活化激酶4(PAK4)之抑制劑。已在多種癌症類型，尤其包括對PD-1療法具有抗性之彼等癌症類型中展示PAK4過度表現。雖然PAK4抑制劑尚未經批准，但一些處於開發中且展現雙重PAK4/NAMPT抑制劑活性，例如ATG-019及KPT-9274。在一些實施例中，根據本發明之化合物與PAK4選擇性抑制劑組合。在一些實施例中，根據本發明之化合物與PAK4/NAMPT雙重抑制劑，例如ATG-019或KPT-9274組合。

【0141】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑。在某些實施例中，抑制劑為CDK4及/或CDK6抑制劑。例示性CDK4及/或CDK-6抑制劑可包括阿貝馬昔布、帕博昔布、瑞博昔布及曲拉昔布。

【0142】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為(i)抑制酶聚

(ADP-核糖)聚合酶之藥劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)及盧卡帕尼(rucaparib)等)；(ii) Bcl-2家族蛋白之抑制劑(例如維奈托克(venetoclax)、納維托克(navitoclax)等)；(iii) MCL-1之抑制劑；(iv)CD47-SIRPα路徑之抑制劑(例如抗CD47抗體、莫洛利單抗(magrolimab)等)；(v)異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑，例如IDH-1或IDH-2抑制劑(例如艾伏尼布(ivosidenib)、艾那尼布(enasidenib)等)。

【0143】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫治療劑。免疫治療劑藉由刺激或抑制免疫系統來治療疾病。適用於治療癌症之免疫治療劑通常誘發或擴增針對癌細胞之免疫反應。適合的免疫治療劑之非限制性實例包括：免疫調節劑；細胞免疫療法；疫苗；基因療法；ATP-腺苷軸靶向劑；免疫檢查點調節劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述。下文進一步描述免疫調節劑、細胞免疫療法、疫苗、基因療法及免疫檢查點調節劑。

【0144】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫治療劑，更特定言之細胞介素或趨化介素，諸如IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFNa/b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13及抗IL-10；細菌脂多醣(LPS)；活化抗原呈遞細胞且促進抗原決定基在主要組織相容複合物分子上呈遞之有機或無機佐劑，促效劑包括但不限於類鐸受體(TLR)促效劑、甲羥戊酸路徑之拮抗劑、STING之促效劑；吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)抑制劑及免疫刺激寡核苷酸，以及其他T細胞佐劑。

【0145】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫治療劑，更特定言之細胞療法。細胞療法為一種治療形式，其中向個體投與活細胞。

在某些實施例中，一或多種其他治療劑為活化或抑制免疫系統之細胞免疫療法。適用於治療癌症之細胞免疫療法通常誘發或擴增免疫反應。細胞可為自一或多個個體收集之自體或同種異體免疫細胞(例如單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、NK細胞、T細胞等)。或者，細胞可為由免疫前驅細胞(例如淋巴前驅細胞、骨髓前驅細胞、共同樹突狀細胞前驅細胞、幹細胞、誘導性富潛能幹細胞等)產生之「(再)程式化」同種異體免疫細胞。在一些實施例中，此類細胞可為具有不同效應功能及/或成熟標記之細胞的擴增子集(例如適應性記憶NK細胞、腫瘤浸潤淋巴球、未成熟樹突狀細胞、單核球衍生之樹突狀細胞、漿細胞樣樹突狀細胞、習知樹突狀細胞(有時稱為典型樹突狀細胞)、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞等)，可經基因改造以靶向特定抗原及/或增強細胞之抗腫瘤作用(例如工程化T細胞受體(TCR)細胞療法、嵌合抗原受體(CAR)細胞療法、抗原負載樹突狀細胞之淋巴結歸巢等)，可經工程改造以表現腫瘤相關抗原或增加其表現，或可為其任何組合。細胞療法之非限制性類型包括CAR-T細胞療法、CAR-NK細胞療法、TCR療法及樹突狀細胞疫苗。例示性細胞免疫療法包括西普亮塞(sipuleucel)-T、替沙津魯(tisagenlecleucel)、力索嗎魯(lisocabtagene maraleucel)、艾德維賽(idecabtagene vicleucel)、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)及阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel)，以及CTX110、JCAR015、JCAR017、MB-CART19.1、MB-CART20.1、MB-CART2019.1、UniCAR02-T-CD123、BMCA-CAR-T、JNJ-68284528、BNT211及NK-92/5.28.z。

【0146】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫治療劑，更特定言之基因療法。基因療法包含向個體投與或向個體細胞離體投與以便

修改內源基因之表現或引起蛋白質之異源表現的重組核酸(例如短小干擾RNA (siRNA)藥劑、雙股RNA (dsRNA)藥劑、微RNA (miRNA)藥劑、病毒或細菌基因遞送等)，以及可包含或可不包含核酸組分之基因編輯療法(例如巨核酸酶、鋅指核酸酶、TAL核酸酶、CRISPR/Cas核酸酶等)、溶瘤病毒及其類似物。可適用於癌症治療之基因療法之非限制性實例包括Gendicine® (rAd-p53)、Oncorine® (rAD5-H101)、塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、Mx-dnG1、ARO-HIF2 (Arrowhead)、CTX110 (CRISPR Therapeutics)、CTX120 (CRISPR Therapeutics)及CTX130 (CRISPR Therapeutics)。

【0147】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫治療劑，更特定言之調節免疫檢查點之藥劑。免疫檢查點為一組直接影響免疫細胞(例如B細胞、T細胞、NK細胞等)之功能的抑制性及刺激性路徑。當免疫細胞表面上之蛋白質識別且結合至其同源配位體時，免疫檢查點參與進來。本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與刺激性或共刺激性路徑之促效劑及/或抑制性路徑之拮抗劑之組合的用途。刺激性或共刺激性路徑之促效劑及抑制性路徑之拮抗劑可具有作為克服腫瘤微環境內不同免疫抑制性路徑、抑制T調節細胞、逆轉/預防T細胞失能或耗竭、觸發腫瘤部位處之先天性免疫活化及/或發炎或其組合之藥劑的效用。

【0148】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」係指抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑。免疫檢查點抑制劑可藉由干擾受體-配位體結合及/或改變受體信號傳導來拮抗抑制性或共抑制性免疫檢查點。可經拮抗之免疫檢查點(配位體及受體) (其中一些在各種類型之癌細胞中選擇性上調)的實例

包括PD-1 (計劃性細胞死亡蛋白1)；PD-L1 (PD1配位體)；BTLA (B及T淋巴球弱化子)；CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球相關抗原4)；TIM-3 (T細胞膜蛋白3)；LAG-3 (淋巴球活化基因3)；TIGIT (具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體)；CD276 (B7-H3)；PD-L2 (計劃性細胞死亡1配位體2)；半乳糖凝集素9；CEACAM-1 (癌胚抗原相關細胞黏附分子1)；CD69 (分化簇69)；半乳糖凝集素-1；CD113 (脊髓灰白質炎病毒受體相關3；結合蛋白-3)；GPR56 (G蛋白偶聯受體56)；VISTA (T細胞活化V域Ig抑制因子)；自然殺手細胞受體2B4 (分化簇244)；CD48 (分化簇48)；GARP (醣蛋白-A重複優勢蛋白)；PD1H (計劃性死亡-1同源物)；LAIR1 (白血球相關類免疫球蛋白受體1)；TIM-1 (T細胞膜蛋白1)；及TIM-4 (T細胞膜蛋白3)；及殺手抑制受體，其可基於其結構特徵分成兩個類別：i)殺手細胞類免疫球蛋白受體(KIR)，及ii)C型凝集素受體(第II型跨膜受體家族之成員)。亦考慮文獻中已描述之其他較不定義明確之免疫檢查點，包括受體(例如2B4 (亦稱為CD244)受體)及配位體(例如某些B7家族抑制配位體，諸如B7-H3 (亦稱為CD276)及B7-H4 (亦稱為B7-S1、B7x及VCTN1))。[參見Pardoll, (2012年4月) Nature Rev. Cancer 12:252-64]。

【0149】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4拮抗劑。在其他實施例中，CTLA-4拮抗劑可為拮抗性CTLA-4抗體。適合的拮抗性CTLA-4抗體包括例如單特異性抗體，諸如伊匹單抗(ipilimumab)或曲美木單抗(tremelimumab)，以及雙特異性抗體，諸如MEDI5752及KN046。

【0150】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑。在其他實施例中，PD-1拮抗劑可為拮抗性PD-1抗體。適合的拮抗性PD-1抗體

包括例如單特異性抗體，諸如布地哥利單抗(budigalimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、科西貝利單抗(cosibelimab)、多塔利單抗(dostarlimab)、依普利單抗(emiplimab)、埃本利單抗(ezabenlimab) (BI-754091)、MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、匹地利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、皮米單抗(pimivalimab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)及賽帕利單抗(zimberelimab)；以及雙特異性抗體，諸如LY3434172。在另外其他實施例中，PD-1拮抗劑可為由PD-L2 (B7-DC)之細胞外域與IgGl之Fc部分融合構成之重組蛋白(AMP-224)。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為賽帕利單抗。

【0151】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1拮抗劑。在其他實施例中，PD-L1拮抗劑可為拮抗性PD-L1抗體。適合的拮抗性PD-Ll抗體包括例如單特異性抗體，諸如阿維魯單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、BMS-936559及恩沃利單抗(envafolimab)，以及雙特異性抗體，諸如LY3434172及KN046。

【0152】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIGIT拮抗劑。在其他實施例中，TIGIT拮抗劑可為拮抗性TIGIT抗體。適合的拮抗性抗TIGIT抗體包括單特異性抗體，諸如AGEN1327、WO2021/247591中所揭示之抗體、BMS 986207、COM902、AB308、多凡單抗(domvanalimab)、EOS-448、艾替利單抗(etigilimab)、IBI-929、

JS006、M6223、歐司珀利單抗(ociperlimab)、SEA-TGT、替瑞利尤單抗(tiragolumab)、維博利單抗(vibostolimab)；以及雙特異性抗體，諸如AGEN1777及AZD2936。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為多凡單抗或WO2021/247591中所揭示之抗體。

【0153】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG-3拮抗劑。在其他實施例中，LAG-3拮抗劑可為拮抗性LAG-3抗體。適合的拮抗性LAG-3抗體包括例如BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為B7-H3拮抗劑。在其他實施例中，B7-H3拮抗劑為拮抗性B7-H3抗體。適合的拮抗劑B7-H3抗體包括例如MGA271 (WO11/109400)、奧伯單抗、依諾妥珠單抗(enoblituzumab)、DS-7300a、ABBV-155及SHR-A1811。

【0154】在一些實施例中，一或多種其他治療劑活化刺激性或共刺激性免疫檢查點。刺激性或共刺激性免疫檢查點(配位體及受體)之實例包括B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD2。

【0155】在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑。在其他實施例中，CD137促效劑可為促效性CD137抗體。適合的CD137抗體包括例如烏瑞蘆單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為GITR促效劑。在其他實施例中，GITR促效劑可為促效性GITR抗體。適合的GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為OX40促效劑。在其他實施例中，OX40促效劑可為促效性OX40抗體。適合的OX40抗體包括例如MEDI-6383、MEDI-6469、MEDI-0562、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178及MOXR0916。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD40促效劑。在其他實施例中，CD40促效劑可為促效性CD40抗體。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD27促效劑。在其他實施例中，CD27促效劑可為促效性CD27抗體。適合的CD27抗體包括例如瓦利魯單抗(varlilumab)。

【0156】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抑制或耗乏免疫抑制性免疫細胞之藥劑。舉例而言，為了抑制或耗乏免疫抑制性巨噬細胞或單核球，藥劑可為CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008 (WO11/140249；WO13/169264)。

【0157】 在一些實施例中，各其他治療劑可獨立地為化學治療劑、放射性藥品、激素療法、表觀遺傳調節劑、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。舉例而言，在一個實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種化學治療劑及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，其中各其他治療劑獨立地為放射性藥品、激素療法、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種化學治療劑及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，其中各其他治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明考慮本發明之HIF-2α抑制

劑與一或多種化學治療劑及一或多種抑制劑以及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，該一或多種抑制劑獨立地選自以下：(i) BCR-ABL激酶抑制劑；(ii) EGFR抑制劑(例如EGFR TKI或抗EGFR抗體)；(iii) HER-2/neu受體抑制劑；(iv)抗血管生成劑(例如抗VEGF抗體、VEGFR TKI、VEGF激酶抑制劑等)；(v) AKT抑制劑；(vi) BRAF抑制劑；(vii) RET抑制劑；(viii) MET抑制劑；及(ix) ALK抑制劑；其中各其他治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種免疫治療劑及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，其中各其他治療劑獨立地為放射性藥品、激素療法、靶向劑、化學治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種免疫治療劑及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，其中各其他治療劑獨立地為化學治療劑、靶向劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種免疫檢查點抑制劑及/或一或多種ATP-腺苷軸靶向劑及/或一或多種酪胺酸激酶抑制劑以及視情況選用之一或多種其他治療劑之組合的用途，其中各其他治療劑獨立地為化學治療劑、靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明考慮本發明之HIF-2α抑制劑與一或多種免疫檢查點抑制劑及/或一或多種ATP-腺苷軸靶向劑以及一或多種獨立地選自以下之抑制劑之組合的用途：(i) BCR-ABL激酶抑制劑；(ii) EGFR抑制劑(例如EGFR TKI或抗EGFR抗體)；(iii) HER-2/neu受體抑制劑；(iv)抗血管生成劑(例如抗VEGF抗體、VEGFR TKI、VEGF激酶抑制劑等)；(v) AKT抑制劑；(vi) BRAF抑制劑；(vii) RET抑制劑；(viii) MET抑制劑；(ix) ALK抑制劑，(x) AXL抑制劑，及(xi)

CDK-4及/或CDK-6之抑制劑。在以上之其他實施例中，(a)靶向劑可為PI3K抑制劑、精胺酸酶抑制劑、AXL抑制劑或PAK4抑制劑；VEGFR抑制劑；CDK-4及/或CDK-6之抑制劑或抗血管生成劑；(b)免疫治療劑為ATP-腺苷軸靶向劑或免疫檢查點抑制劑；(c) ATP-腺苷軸靶向劑為$A2_AR$及/或$A2_BR$拮抗劑、CD73抑制劑或CD39抑制劑；(d) ATP-腺苷軸靶向劑為依曲地南、昆利司他或AB598；(e)免疫治療劑為抗PD-1拮抗劑抗體或抗TIGIT拮抗劑抗體；(f)免疫治療劑為賽帕利單抗、多凡單抗或AB308；或(g)其任何組合。在以上之另外其他實施例中，本發明考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與多凡單抗、依曲地南、昆利司他、賽帕利單抗、AB308或其任何組合之組合的用途。

【0158】 額外治療劑之選擇可藉由特定癌症及/或個體癌症之突變狀態及/或疾病階段之目前照護標準告知。例如藉由美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network；NCCN)公開詳細的照護標準指南。參見例如NCCN CRC v3.2021、NCCN肝膽v4.2021、NCCN腎癌v2.2022、NCCN NSCLC v5.2021、NCCN PDAC v2.2021。

其他治療劑

【0159】 在另一態樣中，本發明考慮本發明之HIF-2α抑制劑與一或多種適用於治療免疫及/或發炎相關疾病、病症或病狀之其他活性治療劑之組合的用途。

【0160】 在一些實施例中，一或多種其他治療活性劑為非類固醇抗炎藥(NSAID)、環氧合酶-2 (COX-2)抑制劑或類固醇。

【0161】 在一些實施例中，一或多種其他治療活性劑為JAK抑制劑。

【0162】 在一些實施例中，一或多種其他治療活性劑為免疫檢查點抑制劑。適合的免疫檢查點抑制劑在上文描述。

【0163】 在一些實施例中，一或多種其他治療活性劑為細胞介素抑制性抗炎藥(CSAID)；針對其他人類細胞介素或生長因子之抗體或其他人類細胞介素或生長因子之拮抗劑，該等細胞介素或生長因子例如TNF、LT、IL-10、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF。

【0164】 活性劑之特定組合可在不同位置在自體免疫及後續發炎級聯反應中干擾，且包括TNF拮抗劑，諸如嵌合、人類化或人類TNF抗體、英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)、抗TNF抗體片段(例如CDP870)及可溶p55或p75 TNF受體、其衍生物、p75TNFRIgG (依那西普(entanercept))或p55TNFR1gG (來那西普(lenercept))、可溶IL-13受體(sIL-13)以及TNFα-轉化酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(例如介白素-1-轉化酶抑制劑)可為有效的。其他組合包括介白素11、抗P7s及p-選擇素醣蛋白配位體(PSGL)。適用於與本文所描述之HIF-2α抑制劑組合之藥劑的其他實例包括干擾素β-1a；干擾素-β-1b，醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉屈濱(clabribine)；及針對其他人類細胞介素或生長因子之抗體或其他人類細胞介素或生長因子之拮抗劑(例如，針對CD40配位體及CD80之抗體)。

【0165】 本發明亦考慮本文所描述之HIF-2α抑制劑與一或多種適用於治療心血管及/或代謝相關疾病、病症及病狀之其他活性治療劑之組合的用途。

給藥

【0166】 本發明之HIF-2α抑制劑可以取決於例如以下之量投與個體：投藥目標(例如所需消退程度)；待投與HIF-2α抑制劑之個體的年齡、重量、性別以及健康及身體狀況；投藥途徑；及疾病、病症、病狀或其症狀之性質。給藥方案亦可考慮與投與之藥劑相關的任何不良反應之存在、性質及程度。有效劑量及給藥方案可由例如安全性及劑量遞增試驗、活體內研究(例如動物模型)及熟習此項技術者已知之其他方法確定。

【0167】 一般而言，給藥參數規定劑量小於可對個體不可逆地有毒的量(最大耐受劑量(MTD))且不小於產生對個體之可量測效果需要的量。此類量藉由例如與吸收、分佈、代謝及排泄(ADME)相關之藥物動力學及藥效學參數，考慮投藥途徑及其他因素來確定。

【0168】 在某些實施例中，本發明所考慮之HIF-2α抑制劑可以約0.01 mg/kg至約50 mg/kg或約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重/天之劑量水平，一天、一週或一個月投與(例如經口、非經腸等)一或多次，以獲得所需治療效果。在一些實施例中，劑量可獨立於個體體重以上文所描述之劑量水平(例如產生約0.01 mg/kg至約50 mg/kg之固定劑量)遞送。

【0169】 在某些實施例中，本發明之HIF-2α抑制劑以約1 mg至約1000 mg，尤其1、3、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000 mg之固定劑量水平投與(例如經口、非經腸等)。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約100 mg至約1000 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約100 mg至約500 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約500 mg至約1000 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約100 mg至約350 mg之間的

劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約350 mg至約500 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約500 mg至約750 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑以約750 mg至約1000 mg之間的劑量投與。

【0170】 在一些實施例中，根據本公開之HIF-2α抑制劑一天、一週或一個月投與一或多次以獲得所需效果。在一些實施例中，HIF-2α抑制劑一天投與一次或兩次。在一個實施例中，HIF-2α抑制劑每日投與兩次。在另一實施例中，HIF-2α抑制劑每日投與一次。

【0171】 在某些實施例中，HIF-2α抑制劑之劑量含於「單位劑型」中。片語「單位劑型」係指物理離散單位，各單位含有足以產生所需效果之單獨或與一或多種其他藥劑組合之預定量的HIF-2α抑制劑。應瞭解，單位劑型之參數將視特定藥劑及待達成之效果而定。

實驗

【0172】 提出以下實例以向一般熟習此項技術者提供關於如何製造及使用本發明的完整揭示及描述，且並不意欲限制本發明人視作其發明之範疇。本發明範疇之額外化合物可使用基於此等實例中所說明之方法或基於此項技術中已知之其他方法的方法製得。已努力確保關於所使用之數字(例如量、溫度等)的準確性，但應考慮存在一些實驗性誤差及偏差。

【0173】 所有反應在指示溫度下使用塗佈鐵氟龍(Teflon)之磁攪拌棒進行，且在陳述時在惰性氛圍下進行。所有化學品按原樣使用。反應藉由TLC (具有螢光F254之矽膠60，用短波/長波UV燈視覺化)及/或LCMS (Agilent 1100或1200系列LCMS，UV偵測在254或280 nm處，使用二元溶劑系統[含0.1%甲酸之MeCN/含0.1%甲酸之H_2O]，使用以下管柱之

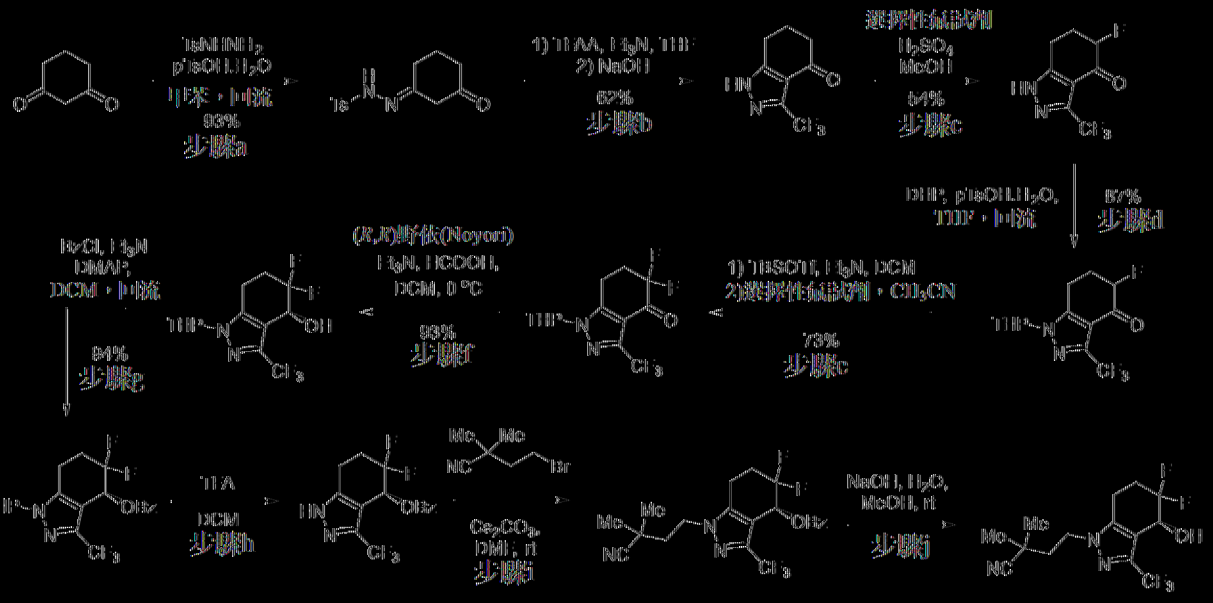
一：Agilent Eclipse Plus C18 [3.5 μm，4.6 mm i.d.×100 mm]、Waters XSelect HSS C18 [3.5 μm，2.1 mm i.d.×75 mm])監測。急驟層析使用自動化系統(由Teledyne ISCO製造之CombiFlash RF+)在矽膠上進行，偵測波長為254及280 nm，且視情況配備有蒸發光散射偵測器。在Agilent 1260或1290 Infinity系列HPLC上進行逆相製備型HPLC。樣品使用二元溶劑系統(MeCN/H_2O，視需要具有酸改質劑，例如0.1% TFA或0.1%甲酸)溶離，在可變波長偵測下在Gemini C18 110 Å管柱(21.2 mm i.d.×x 250 mm)上進行梯度溶離。經由製備型HPLC獲得之最終化合物經由凍乾濃縮。所有報告產率均為分離產率。所有分析化合物均純化至≥95%純度，此藉由^{1}H NMR或LCMS (Agilent 1100或1200系列LCMS，UV偵測在254或280 nm處，使用二元溶劑系統[含0.1%甲酸之MeCN/含0.1%甲酸之H_2O]，使用以下管柱之一：Agilent Eclipse Plus C18 [3.5 μm，4.6 mm i.d.×100 mm]、Waters XSelect HSS C18 [3.5 μm，2.1 mm i.d.×75 mm])確定，1H NMR譜在配備有Oxford AS400磁體之Varian 400 MHz NMR譜儀或Bruker AVANCE NEO 400 MHz NMR上記錄。化學位移(δ)以係相對於作為內部參考物之殘留非氘化溶劑之百萬分率(ppm)形式報告。縮寫s、br s、d、t、q、dd、dt、ddd、dddd、dddt及m分別表示單峰、寬單峰、二重峰、三重峰、四重峰、雙重二重峰、雙重三重峰、雙重雙重二重峰、雙重雙重雙重三重峰、雙重雙重雙重二重峰及多重峰。

【0174】 除非另外指示，否則溫度係攝氏度(℃)為單位，且壓力係在大氣壓下或其附近。使用標準縮寫，包括以下：rt或r.t.=室溫；min=分鐘；h或hr=小時；ng=奈克；μg=微克；mg=毫克；g=公克；kg=公斤；μl或μL=微升；ml或mL=毫升；l或L=公升；μM=微莫耳；mM=毫莫耳；

M=莫耳；mol=莫耳；mmol=毫莫耳；aq.=水溶液；calcd=計算值；sat.或satd.=飽和；equiv.=當量；psi=磅/平方吋；mbar=毫巴；DCM及CH_2Cl_2=二氯甲烷；$CDCl_3$=氯仿-d；CCl_4=四氯化碳；MTBE=甲基三級丁基醚；THF=四氫呋喃；THP=四氫哌喃；Et_2O=乙醚；EtOAc=乙酸乙酯；DCE=1,2-二氯乙烷；DME=二甲氧基乙烷；ACN及CH_3CN=乙腈；NMP=N-甲基-2-吡咯啶酮；DMF=N,N-二甲基甲醯胺；DMSO=二甲亞碸；EtOH=乙醇；MeOH=甲醇；H_2=氫氣；N2=氮氣；PPh_3=三苯基膦；AIBN=偶氮二異丁腈；CAN=硝酸鈰銨；DIBAL-H=氫化二異丁基鋁；DAST=三氟化二乙基胺基硫=DIAD=偶氮二甲酸二異丙酯；BzCl=苯甲醯氯；AgOTf=三氟甲磺酸銀；$AgClO_4$=過氯酸銀；TBSOTf=三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯；TFAA=三氟乙酸酐；DHP=3,4-二氫哌喃；$TMSCHN_2$=三甲基矽烷基重氮甲烷；$TMSCF_3$=三氟甲基三甲基矽烷；$TMSCF_2H$=二氟甲基三甲基矽烷；$TMSCF_2Br$=(溴二氟甲基)三甲基矽烷；TBDPSCl=三級丁基(氯)二苯基矽烷；TBAF=氟化四正丁基銨；3HF.TEA=三乙胺三氫氟酸鹽；*m*CPBA=間氯過氧苯甲酸；NBS=N-溴丁二醯亞胺；Na_2SO_4=硫酸鈉；$MgSO_4$=硫酸鎂；CsF=氟化銫；Cs_2CO_3=碳酸銫；$NaHCO_3$=碳酸氫鈉；NH_4OH=氫氧化銨；NH_3=氨；Et_3N=三乙胺；KOH=氫氧化鉀；NaOH=氫氧化鈉；$Na_2S_2O_3$=硫代硫酸鈉；NaBH4=硼氫化鈉；$LiOH•H_2O$=單水合氫氧化鋰；KOAc=乙酸鉀；$TsOH·H_2O$=單水合對甲苯磺酸；$TsNHNH_2$=對甲苯磺醯肼；*p*TsOH.H_2O=單水合對甲苯磺酸；HBF_4=四氟硼酸(tetrafluoroboric acid)；OsO_4=四氧化鋨；TFA=三氟乙酸；HCO_2H=甲酸；SiO_2=二氧化矽；DMAP=4-二甲胺基吡啶；DMP=戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷；

NFSI：*N*-氟苯磺醯亞胺；H_2SO_4：硫酸；CuCl：氯化銅(I)；CuSCN：硫氰酸銅(I)；(CyCAAC)Rh(COD)Cl：[2-[2,6-雙(1-甲基乙基)苯基]-3,3-二甲基-2-氮雜螺[4.5]癸-1-亞基]氯[(1,2,5,6-η)-1,5-環辛二烯]銠；[RuCl((*R*)-BINAP)(對異內基甲苯)]Cl：氯[(*R*)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘](對異內基甲苯)釕(II)氯化物；RuCl(對異內基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN]：[*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(胺基-κ*N*)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺-κ*N*]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]釕；PMB：對甲氧基苯甲基；MHz：百萬赫茲；Hz：赫茲；ppm：百萬分率；ESI MS：電灑游離質譜法；NMR：核磁共振；TLC：薄層層析；LCMS：液相層析-質譜法。

實例1：4-[(*4S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-1-基]-2,2-二甲基丁腈。



[0175] 步驟a：將環己烷-1,3-二酮(5 g，44.6 mmol，1.0當量)、$TsNHNH_2$ (8.3 g，44.6 mmol，1.0當量)及*p*-TsOH.H_2O (85 mg，0.45 mmol，0.01當量)溶解於甲苯(297 mL，0.15 M)中，且將混合物在110℃下攪拌30分鐘。在冷卻至rt後，過濾反應混合物且用MTBE洗滌固體，得到4-甲基-*N*-[(*E*)-(3-側氧基環己亞基)胺基]苯磺醯胺(11.63 g，93%)。

【0176】 **步驟b**：將步驟a之產物(11.4 g，40.7 mmol，1.0當量)懸浮於THF (204 mL，0.2 M)中，且添加Et_3N (14 mL，102 mmol，2.5當量)，接著添加TFAA (5.7 mL，40.7 mmol，1.0當量)，且將混合物在50℃下攪拌3 h。在冷卻至rt後，添加40 mL 1 M NaOH水溶液及40 mL MeOH，且將混合物在rt下攪拌隔夜。反應物用飽和NH_4Cl水溶液淬滅，分離有機相，且用EtOAc萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至60%)純化，得到3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氫吲唑-4-酮(5.19 g，62%產率)。

【0177】 **步驟c**：向含步驟b之產物(5.05 g，24.7 mmol，1.0當量)的MeOH (124 mL，0.2 M)中添加選擇性氟試劑(Selectfluor) (9.63 g，27.2 mmol，1.1當量)及濃H_2SO_4 (0.1 mL)。在回流下加熱所得混合物3 h。冷卻至室溫之後，將0.3 M H_2SO_4水溶液(10 mL)添加至反應混合物中。在回流下加熱所得混合物1 h。在冷卻至室溫後，反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，30%至60%)純化，得到5-氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氫吲唑-4-酮(2.94 g，54%產率)。

【0178】 **步驟d**：向5-氟-3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氫吲唑-4-酮(2.90 g，13.1 mmol，1.0當量)於THF (131 mL，0.1 M)中之溶液中添加DHP (1.8 mL，19.6 mmol，1.5當量)及*p*TsOH.H_2O (248 mg，1.31 mmol，0.1當量)，且使混合物回流隔夜。反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，且用EtOAc萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至60%)純化，得到5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*5H*-吲唑-4-酮(3.49 g，87%產率)。

【0179】 **步驟e**：在0℃下向來自步驟d之產物(3.40 g，11.1 mmol，1.0當量)及Et_3N (9.1 mL，66.6 mmol，6.0當量)於DCM (28 mL，0.4 M)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (5.1 mL，22.2 mmol，2.0當量)。將所得溶液在0℃下攪拌1.5 h，且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且用DCM萃取水相，隨後合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (55 mL，0.2 M)中，且在室溫下逐份添加選擇性氟試劑(5.90 g，16.7 mmol，1.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加水及DCM，且用DCM萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，30%至60%)純化，得到5,5-二氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫吲唑-4-酮(2.63 g，73%產率)。

【0180】 **步驟f**：向來自步驟e之產物(1.70 g，5.24 mmol，1.0當量)於DCM (26 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (0.59 mL，15.7 mmol，3.0當量)及Et_3N (1.4 mL，10.5mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (100 mg，0.16 mmol，0.03當量)且將所得混合物保持在冰箱中隔夜。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，10%至40%)純化，得到(*4S*)-5,5-二氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇(1.58 g，93%產率)。

【0181】 **步驟g**：將來自步驟f之產物(1.53 g，4.69 mmol，1.0當量)溶解於DCM (31 mL，0.15 M)中，且添加Et_3N (1.3 mL，9.38 mmol，2當量)、BzCl (0.82 mL，7.04 mmol，1.5當量)及DMAP (57 mg，0.47

mmol，0.1當量)。使反應混合物回流隔夜且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至40%)純化，得到苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-基]酯(1.90 g，94%產率)。

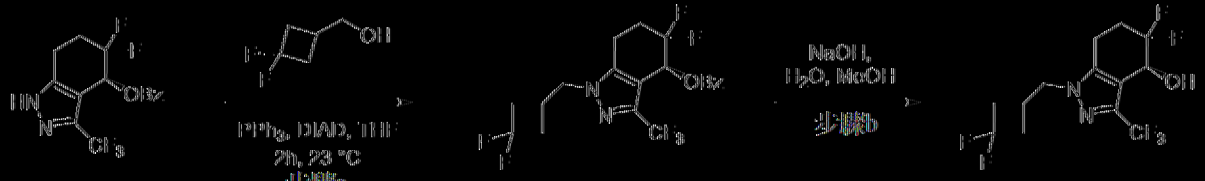
【0182】 **步驟h**：將步驟g之產物(1.85 g，4.30 mmol，1.0當量)溶解於DCM:TFA (5:1，21.5 mL，0.2 M)中，且將反應混合物在rt下攪拌4 h。反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至50%)純化，得到苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(1.26 mg，85%產率)。

【0183】 **步驟i**：將來自步驟h之產物(85 mg，0.245 mmol，1.0當量)溶解於DMF (1.2 mL)中。向此溶液中添加4-溴-2,2-二甲基丁腈(52 mg，0.294 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3 (160 mg，0.490 mmol，2.0當量)。將反應物在環境室溫下攪拌48 h，或直至LCMS指示起始物質完全耗盡。反應物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。分離水層且用另外EtOAc反萃取。合併有機層，用水、鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下濃縮且藉由急驟層析(SiO_2，己烷/30% EtOAc)純化，得到苯甲酸[(*4S*)-1-(3-氰基-3-甲基丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-基]酯(63 mg，58%產率)。

【0184】 **步驟j**：將來自步驟i之產物(60 mg，0.136 mmol，1.0當量)溶解於MeOH (1.4 mL)中。向此混合物中添加1 M NaOH水溶液(0.68 mL，0.68 mmol，5.0當量)且將反應物攪拌1 h，或直至藉由LCMS測得起

始物質已消耗。將反應物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅，用EtOAc稀釋。分離水層，用另外EtOAc反萃取。合併有機層，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥。在減壓下濃縮，藉由急驟層析(SiO_2，己烷/40% EtOAc)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(10.7 mg，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H)。$C_{14}H_{16}F_5N_3O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值338.1，實驗值338.0。

實例2：(4*S*)-1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇。

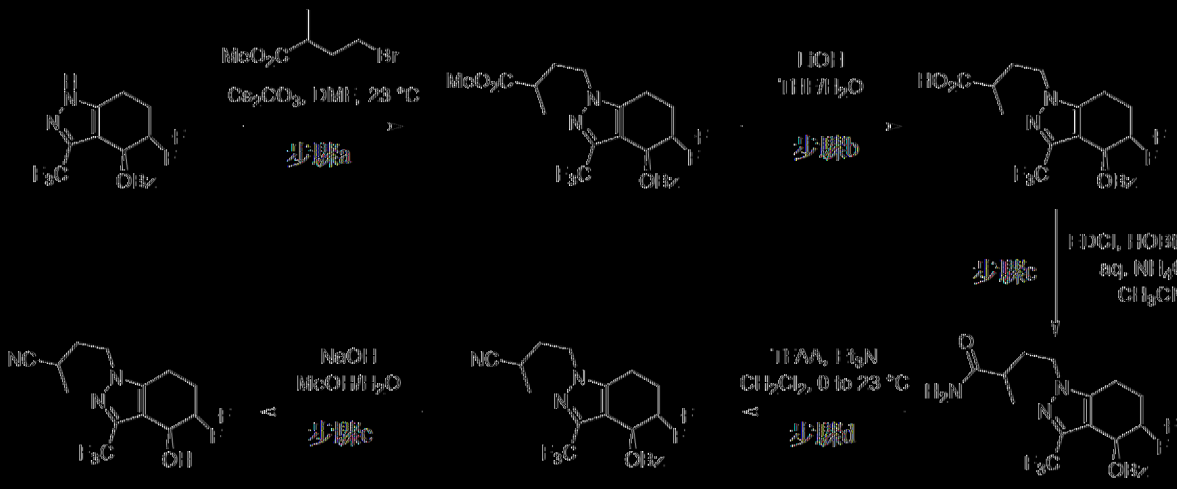


[0185] 步驟a：向苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(200 mg，0.578 mmol，1.0當量)於THF (5.8 mL)中之溶液中添加PPh_3 (273 mg，1.04 mmol，1.8當量)，隨後添加(3,3-二氟環丁基)甲醇(141 mg，1.15 mmol，2.0當量)。隨後逐滴添加DIAD (0.23 mL，1.15 mmol，2.0當量)且將混合物在23℃下攪拌2 h。在濃縮之後，粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至35%)純化，得到所需化合物(92 mg，35%產率)。

[0186] 步驟b：如針對實例1所描述進行脫除保護基步驟，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 4H), 2.61 – 2.41 (m, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 3H)。$C_{13}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值

347.1，實驗值347.0。

實例3：4-[(4*S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-1-基]-2-甲基丁腈。



[0187] 步驟a：根據針對實例1，步驟i所描述之一般方案，使用苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(1.0 g，2.9 mmol)及4-溴-2-甲基丁酸甲酯(0.7 g，3.6 mmol)作為烷基化試劑製備苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-1-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-基]酯(1.0 g，2.17 mmol，77%產率)。

[0188] 步驟b：將來自步驟a之酯(200.0 mg，0.43 mmol)溶解於THF (2.0 mL)中，且在環境溫度下添加$LiOH·H_2O$ (91.0 mg，2.2 mmol)於水(1 mL)中之溶液。劇烈攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測。在起始物質完全耗盡後，用1 M鹽酸水溶液將反應物酸化至pH約3且用EtOAc (3×7 mL)萃取產物。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，產生呈無色油狀之所需羧酸(194.0 mg，0.43 mmol，100%產率)。

[0189] 步驟c：將*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(108.0 mg，0.57 mmol)及1-羥基苯并三唑水合物(95.0 mg，0.57 mmol，

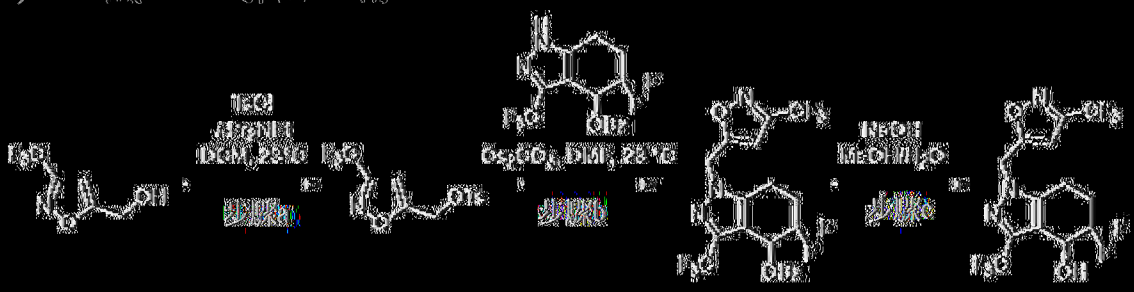
含有20 wt.%水)添加至來自步驟b之羧酸(194.0 mg，0.43 mmol)於CH_3CN (2.2 mL)中之溶液中。攪拌所得溶液1 h，隨後一次性添加NH_4OH水溶液(1.0 mL，28.0%-30.0%，基於NH_3)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，隨後分配於EtOAc (10.0 mL)與水(10.0 mL)之間。分離水相且另外用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮至乾燥。所得粗一級醯胺不經另外純化即用於下一步驟。

【0190】 **步驟d**：將來自步驟c之醯胺溶解於二氯甲烷中，添加三乙胺(300 μL，2.15 mmol)，且將反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加三氟乙酸酐(180 μL，1.3 mmol)，且將所得無色溶液在0℃下攪拌1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則將反應物用二氯甲烷(20.0 mL)稀釋，用1 M鹽酸水溶液(15.0 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(15.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需腈(155.0 mg，0.37 mmol，87%產率)。

【0191】 **步驟e**：在環境溫度下向來自步驟d之腈(155.0 mg，0.37 mmol)於MeOH (7.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.9 mL，1.9 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (35.0 mL)及1 M NaOH水溶液(40.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×20.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(64.0 mg，55%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (br. s, 1H), 4.29

– 4.08 (m, 2H), 3.08 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.67 – 2.42 (m, 2H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_5N_3O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值324.1，實驗值324.2。

實例4：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[3-(三氟甲基)-1,2-吡唑-5-基]甲基-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



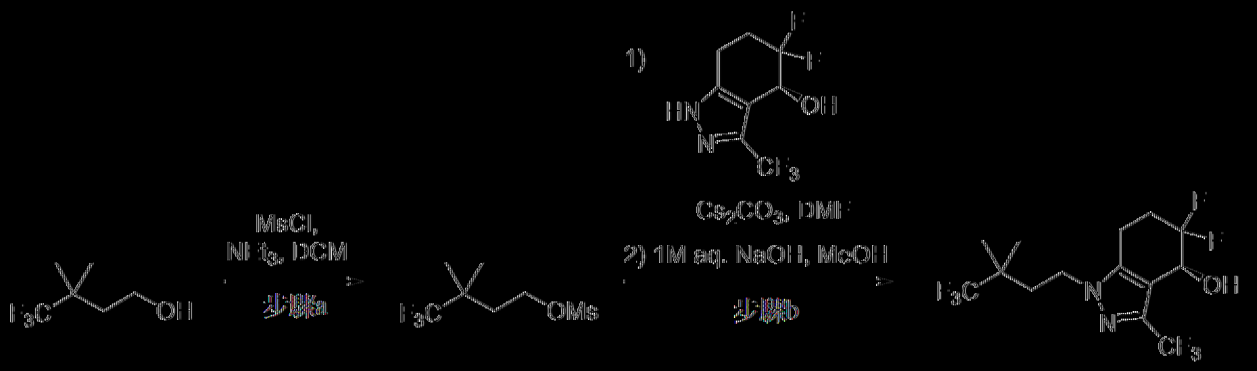
[0192] 步驟a：在室溫下將甲苯磺醯氯(290.0 mg，1.5 mmol)添加至[3-(三氟甲基)-1,2-吡唑-5-基]甲醇(0.25 g，1.5 mmol)及iPr_2NEt (0.5 mL，3 mmol)於二氯甲烷(7.5 mL)中之混合物中。攪拌所得混合物3 h。隨後將反應物用二氯甲烷(20.0 mL)稀釋，用1 M鹽酸水溶液(30.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，產生呈無色油狀之4-甲基苯磺酸[3-(三氟甲基)-1,2-吡唑-5-基]甲酯(250.0 mg，0.78 mmol，92%產率)。

[0193] 步驟b：在環境溫度下將來自步驟a之甲苯磺酸酯(250.0 mg，0.78 mmol)添加至苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(225.0 mg，0.65 mmol)及Cs_2CO_3 (420.0 mg，1.3 mmol)於DMF (3.3 mL)中之混合物中。劇烈攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示烷基化試劑完全耗盡，則將反應物用EtOAc (30.0 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液(20.0 mL)、水(2x20.0 mL)及鹽水(20.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷

/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，產生呈無色油狀之對應烷基化產物(210.0 mg，0.42 mmol，65%產率)。

[0194] 步驟c：在環境溫度下向步驟b之產物(210.0 mg，0.42 mmol)於MeOH (8.4 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2.1 mL，2.1 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (40.0 mL)及1 M NaOH水溶液(40.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×30.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(160.0 mg，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.54 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.02 – 4.70 (m, 1H), 3.12 – 2.73 (m, 3H), 2.73 – 2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 1H)。$C_{13}H_9F_8N_3O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值392.1，實驗值392.1。

實例5：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。

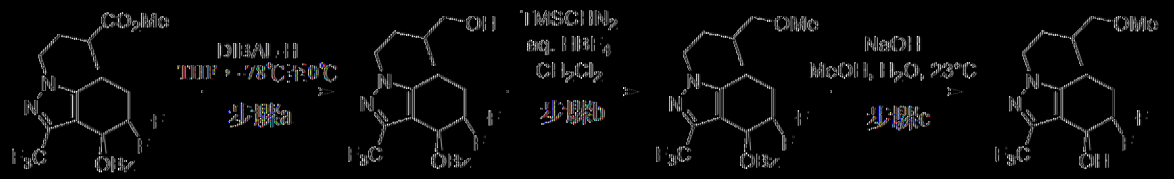


[0195] 步驟a：將2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(44 mg，0.29 mmol，1.0當量)溶解於DCM (1.5 mL，0.2 M)中。添加三乙胺(80 µL，0.57 mmol，2.0當量)，接著添加甲磺醯氯(34 µL，0.44 mmol，1.5當量)。將反應物在室溫下攪拌1小時，此時藉由TLC確定其完成。將反應物用1.0 M HCl (10 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經

Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物不經進一步純化即直接用於後續烷基化中。

[0196] 步驟b：如針對實例1所描述使用步驟a中製備的甲磺酸酯進行烷基化。苯甲醛基脫除保護基亦如針對實例1所描述進行。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.87 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.74 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 1.06 – 0.94 (m, 2H), 0.64 – 0.48 (m, 2H)。$C_{14}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值379.1，實驗值379.1。

實例6：(*4S*)-5,5-二氟-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0197] 根據實例3之合成中所描述之方案製備起始物質。

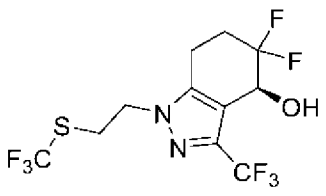
[0198] 步驟a：將甲酯(0.8 g，1.74 mmol)溶解於THF (17.4 mL)中，且在氮氣氛圍下使所得溶液冷卻至-78℃。歷經10 min逐滴添加1 M DIBAL-H於THF中之溶液(7.7 mL，7.7 mmol)。將所得混合物在-78℃下攪拌2 h，隨後升溫至0℃且再攪拌2 h。藉由在0℃下添加MeOH (1.0 mL)來淬滅反應物。將所得溶液用EtOAc (40.0 mL)及飽和羅謝鹽(Rochelle's salt)水溶液(20.0 mL)稀釋，隨後劇烈攪拌2 h。分離有機相，且再用EtOAc (2×20 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離粗殘餘物，得到呈無色油狀之所需醇(460.0 mg，1.1 mmol，63%產率)。

[0199] 步驟b：將來自步驟a之醇(100.0 mg，0.24 mmol)溶解於二

氯甲烷(2.4 mL)，且添加48% HBF_4水溶液(31.0 μL，0.24 mmol)。將混合物冷卻至0℃，隨後將2 M $TMSCHN_2$於Et_2O中之溶液(1.0 mL，1.92 mmol)添加至反應混合物中。移除冷卻浴，且在環境溫度下攪拌殘餘物隔夜。所得溶液用二氯甲烷(15.0 mL)稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液(20.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應甲基醚(55.0 mg，0.12 mmol，51%產率)。

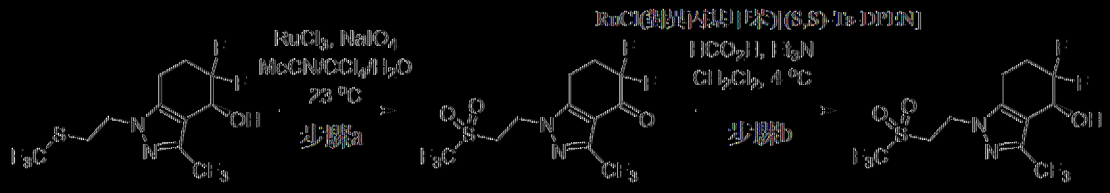
【0200】**步驟c**：在環境溫度下向步驟b之產物(55.0 mg，0.12 mmol)於MeOH (2.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.6 mL，0.6 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (15.0 mL)及1 M NaOH水溶液(15.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(43.0 mg，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 3H), 2.62 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H)。$C_{14}H_{19}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值343.1，實驗值343.3。

實例7：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[2-(三氟甲基硫基)乙基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0201] 以與針對實例5所描述類似之方式由2-(三氟甲基硫基)乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93 – 4.79 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 1H), 2.39 – 2.21 (m, 1H)。$C_{11}H_{10}F_8N_2OS$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值370.0，實驗值370.1.

實例8：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[2-(三氟甲磺醯基)乙基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。

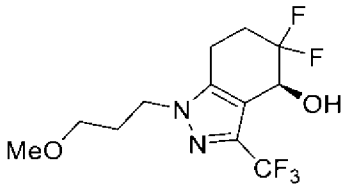


[0202] 步驟a：將三氯化釕(4 mg，0.016 mmol)及過碘酸鈉(0.15 g，0.68 mmol)添加至(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[2-(三氟甲基硫基)乙基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇(61 mg，0.14 mmol)於MeCN (0.6 mL)、CCl_4 (0.6 mL)及水(1.3 mL)之混合物中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌1 h，隨後將其用二氯甲烷(5.0 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(5.0 mL)稀釋。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水溶液。合併之有機溶液用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(EtOAc/己烷，0至70%)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之對應三氟甲基酮(63 mg，0.16 mmol，95%產率)。

[0203] 步驟b：將步驟a之產物(63 mg，0.16 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (0.8 mL)中，且使溶液冷卻至0℃。依序添加甲酸(18 μL，0.47 mmol)及三乙胺(44 μL，0.31 mmol)，且用氮氣吹掃溶液10 min。添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (3 mg, 0.0047 mmol)且將所得混合物在4℃下攪拌16 h。在完成(TLC監測)後，反應混合物用二氯甲烷(5.0 mL)稀釋，

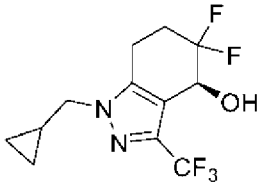
用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)及鹽水(5.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。使用矽膠管柱層析(EtOAc/己烷，0至50%)進行管柱層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之最終產物(52 mg，0.13 mmol，82%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.05 - 2.79 (m, 2H), 2.67 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H)。$C_{11}H_{10}F_8N_2O_3S$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值402.0，實驗值402.0。

實例9：(*4S*)-5,5-二氟-1-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0204】以與實例1類似之方式由1-溴-3-甲氧基丙烷製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 16.6, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 16.7, 10.7, 6.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (tddd, *J* = 6.9, 6.1, 5.3, 0.8 Hz, 2H)。$C_{12}H_{15}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值314.1，實驗值314.1。

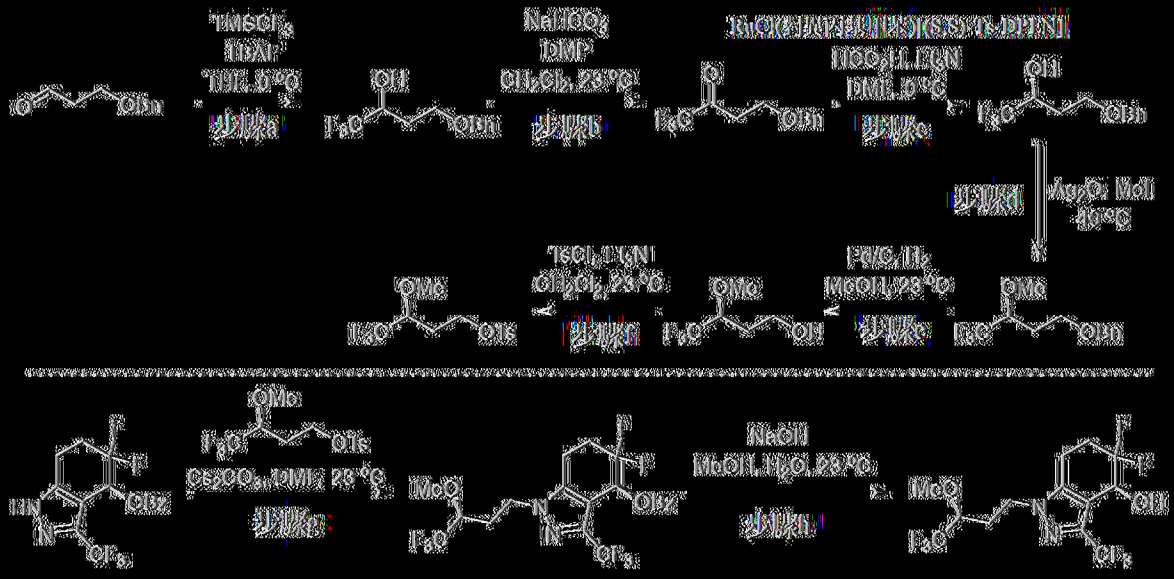
實例10：(*4S*)-1-(環丙基甲基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0205】以與實例1類似之方式由溴甲基環丙烷製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m,

2H), 2.99 – 2.70 (m, 3H), 2.67 – 2.41 (m, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 1.33 – 1.14 (m, 1H), 0.72 – 0.54 (m, 2H), 0.46 – 0.28 (m, 2H)。$C_{12}H_{13}F_5N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值296.1，實驗值296.0。

實例11：(*4S*)-5,5-二氟-1-[(3*S*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基]基]-3-(二氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0206] 步驟a：在0℃下將$TMSCF_3$ (13.5 mL，91.35 mmol)及TBAF (1 M THF溶液，60.9 mL，60.9 mmol)依序添加至3-苯基甲氧基丙醛(10.0 g，60.9 mmol)於THF (300.0 mL)中之溶液中。將所得混合物在0℃下攪拌且藉由TLC分析監測。在起始物質完全耗盡後，將反應物用EtOAc (300.0 mL)稀釋，用水(3×200.0 mL)洗滌，隨後用鹽水(200.0 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需醇(13.1 g，51.8 mmol，85%產率)。

[0207] 步驟b：在0℃下將戴斯-馬丁過碘烷(20.1 g，47.4 mmol)分兩份緩慢添加至來自步驟a之醇(10.1 g，43.1 mmol)及$NaHCO_3$ (7.9 g，94.8 mmol)於CH_2Cl_2 (216.0 mL)中之溶液中。在添加完成後，使反應物

升溫至23℃且攪拌1 h。隨後藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(100.0 mL)及飽和Na_2SO_3水溶液(100.0 mL)淬滅反應物。劇烈攪拌所得雙相混合物20 min。分離有機層，且另外用CH_2Cl_2 (2×100.0 mL)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應三氟甲基酮(9.0 g，38.8 mmol，90%產率)。

【0208】 **步驟c**：將來自步驟b之三氟甲基酮(5.40 g，23.3 mmol)溶解於DMF (116.0 mL)中且冷卻至0℃。隨後依序添加三乙胺(12.9 mL，93.0 mmol)及甲酸(5.30 mL，0.14 mmol)。藉由用氮氣鼓泡10 min使溶液脫氣，接著添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*S*,*S*)-Ts-DPEN] (0.59 g，0.93 mmol)。在4℃下攪拌所得溶液16 h。一旦TLC分析指示起始物質完全轉化，則將混合物用EtOAc (150.0 mL)稀釋，用水(3×100.0 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(100.0 mL)及鹽水(100.0 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應對掌性醇(4.76 g，20.3 mmol，87%產率)。

【0209】 **步驟d**：在0℃下將碘甲烷(12.0 mL，0.19 mmol)添加至來自步驟c之醇(4.50 g，19.2 mmol)及Ag_2O (13.4 g，57.6 mmol)於1,2-二氯乙烷(19.0 mL)中之懸浮液中。在60℃下攪拌所得懸浮液48 h。使反應混合物冷卻至環境溫度且經由矽藻土墊過濾。矽藻土墊另外用EtOAc (20.0 mL)洗滌且經合併之濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至35%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需甲基醚(1.50 g，6.04 mmol，31%產率)。

【0210】 **步驟e**：將來自步驟d之苯甲基醚(1.50 g，6.0 mmol)溶解於MeOH (60.0 mL)中，且將所得溶液置放在氮氣氛圍下。向反應小瓶中添加鈀/碳(0.15 g，10 wt%，10% Pd)且使用橡膠氣球(1 atm)用氫氣替換氮氣氛圍。在氫氣氛圍下劇烈攪拌混合物16 h。所得懸浮液經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌且在減壓下濃縮至乾燥。所得粗一級醇(0.94 g)不經進一步純化即用於下一步驟。

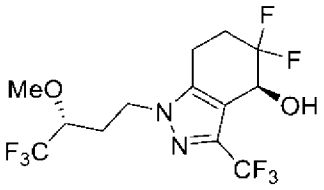
【0211】 **步驟f**：在0℃下將甲苯磺醯氯(1.10 g，5.65 mmol)添加至步驟e之產物(0.94 g)及三乙胺(1.10 mL，5.94 mmol)於CH_2Cl_2 (29.0 mL)中之溶液中。使反應物升溫至23℃且攪拌16 h。隨後添加50 μL味啉以便淬滅殘餘甲苯磺醯氯。溶液用1 M HCl (5.0 mL)洗滌。分離有機相，且另外用CH_2Cl_2 (2×10.0 mL)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈白色固體狀之對應甲苯磺酸酯(0.62 g，2.0 mmol，2步產率33%)。

【0212】 **步驟g**：使用步驟f之產物(4-甲基苯磺酸[(*3S*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]酯)作為烷基化試劑，以針對實例1所描述類似之方式製備甲基醚(0.26 g，0.534 mmol，67%產率)。

【0213】 **步驟h**：在環境溫度下向來自步驟g之甲基醚(0.26 g，0.534 mmol)於MeOH (11.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2.70 mL，2.70 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.19

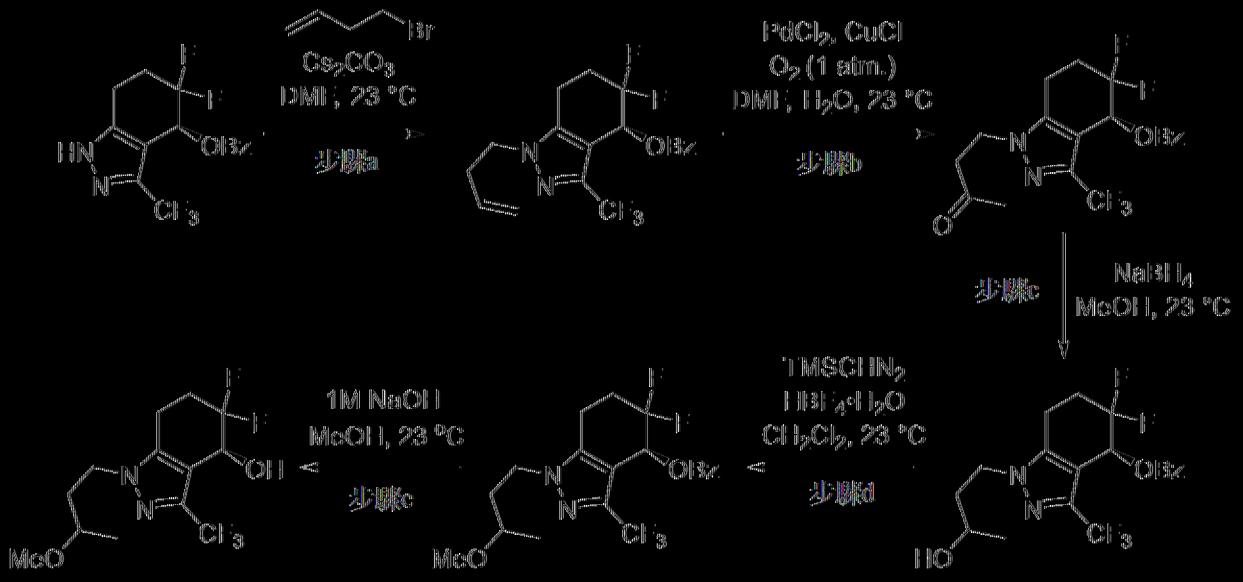
g，0.497 mmol，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 14.9, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (ddt, *J* = 14.5, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 4H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 2.28 (dddd, *J* = 18.0, 10.6, 8.6, 4.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值382.1，實驗值382.2。

實例12：(*4S*)-5,5-二氟-1-[(*3R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0214】根據針對實例11所描述之方案，在步驟c中使用RuCl(對異丙基甲苯)[(*R,R*)-Ts-DPEN]製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 15.0, 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 13.2, 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 4H), 2.97 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值382.1，實驗值382.1。

實例13：(*4S*)-5,5-二氟-1-(3-甲氧基丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0215] 步驟a：以與針對實例1所描述類似之方式使用4-溴丁-1-烯作為烷基化試劑製備烯烴。

[0216] 步驟b：在氮氣氛圍下向30 mL螺旋蓋小瓶中裝入$PdCl_2$ (47.0 mg，0.265 mmol)及CuCl (0.26 g，2.65 mmol)。添加DMF/H_2O (3.5 mL/0.5 mL)之混合物且在劇烈攪拌1 h時使氧氣鼓泡通過懸浮液。將來自步驟a之烯烴(1.06 g，2.65 mmol)添加至反應物中且使氧氣再鼓泡通過反應混合物0.5 h。隨後移除鼓泡針且在密封小瓶中攪拌溶液3 h。將混合物用EtOAc (10.0 mL)稀釋且用飽和NH_4Cl水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/庚烷，0至80%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需酮(0.63 g，1.51 mmol，57%產率)。

[0217] 步驟c：在0℃下將硼氫化鈉(46.0 mg，1.2 mmol)添加至來自步驟b之酮(0.50 g，1.20 mmol)於MeOH (6.0 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且再攪拌15 min。隨後將其用水(1.0 mL)稀釋，且在減壓下蒸發MeOH。將殘餘物與EtOAc (10.0 mL)混合且用水(5.0 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層

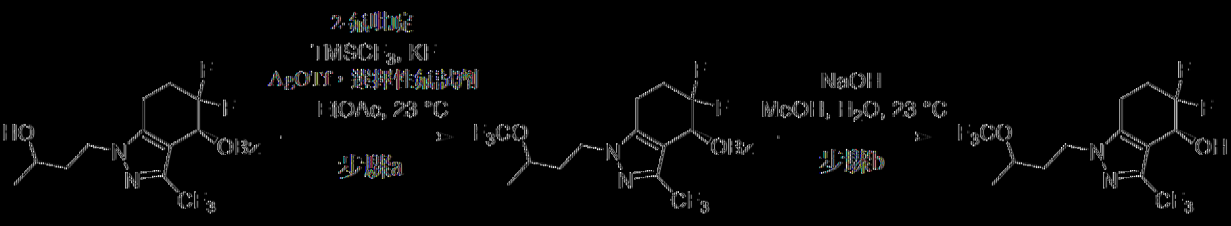
析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至100%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需醇(0.45 g，1.08 mmol，90%產率)。

【0218】 **步驟d**：在0℃下將三氟硼酸水溶液(48 wt.%水溶液，44.0 μL，0.239 mmol)及$TMSCHN_2$ (1.40 mL，2.87 mmol，2 M己烷溶液)添加至來自步驟c之醇(0.1 g，0.239 mmol)於CH_2Cl_2 (2.4 mL)中之溶液中。一旦反應物升溫至室溫，則TLC分析指示完全反應。將混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(2.0 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (2×5.0 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需甲基醚(91 mg，0.21 mmol，88%產率)。

【0219】 **步驟e**：在環境溫度下向來自步驟d之甲基醚(91.0 mg，0.21 mmol)於MeOH (4.2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.1 mL，1.10 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至70%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(55 mg，0.167 mmol，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (h, *J* = 5.7, 5.0 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 3H), 3.19 (dtt, *J* = 15.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.42 (m, 2H), 2.27 (q, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (dddd, *J* = 16.0, 8.8, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 3H)。$C_{13}H_{17}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值328.1，實驗值328.0。

實例14：(*4S*)-5,5-二氟-1-[3-(三氟甲氧基)丁基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-

4H-吲唑-4-醇。



[0220] 根據針對實例13之合成所描述之方案製備醇起始物質。

[0221] 步驟a：將2-氟吡啶(74 μL，0.86 mmol)及$TMSCF_3$ (0.13 mL，0.86 mmol)依序添加至醇起始物質(0.12 g，0.29 mmol)、AgOTf (0.22 g，0.86 mmol)、選擇性氟試劑(0.15 g，0.43 mmol)及KF (67 mg，1.15 mmol)於EtOAc (1.5 mL)中之懸浮液中。將反應物在23℃下攪拌16 h，隨後在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需醚(20 mg，0.041 mmol，14%產率)。

[0222] 步驟b：在環境溫度下向來自步驟a之三氟甲基醚(20.0 mg，0.041 mmol)於MeOH (0.8 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.21 mL，0.21 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×3.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(EtOAc/己烷，0至40%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(11.0 mg，0.0029 mmol，70%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 9.6, 4.7, 3.5 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 – 2.73 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.28 (dtd, *J* = 15.6, 7.9, 3.1 Hz, 2H), 2.12 (h, *J* = 6.7, 5.3 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$之ESI MS [M+H]+，計算值328.1，實驗值328.0。

實例15：(*4S*)-1-[3-(二氟甲氧基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-

4H-吡唑-4-醇。

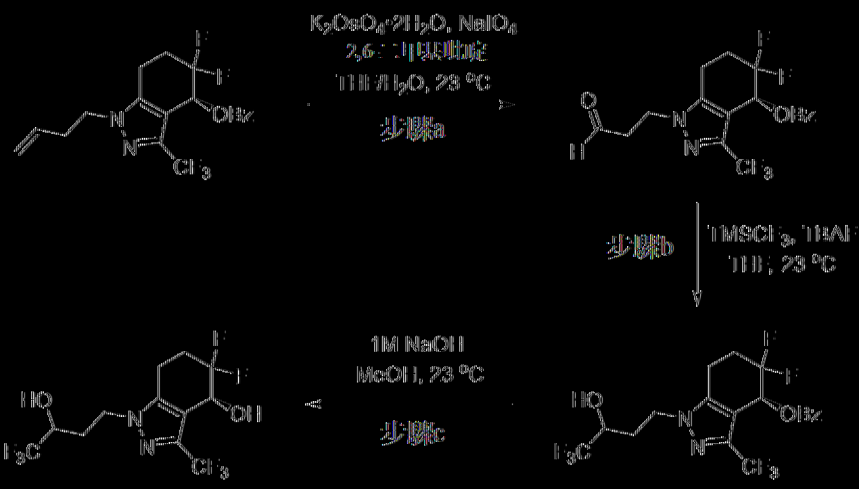
[0223] 根據針對實例13之合成所描述之方案製備醇起始物質。

[0224] 步驟a：將$TMSCF_2Br$ (0.18 mL，1.15 mmol)及KOAc (0.22 g，2.3 mmol)添加至醇(0.12 g，0.29 mmol)於CH_2Cl_2 (0.14 mL)及水(0.14 mL)中之溶液中。在23℃下攪拌反應物2 h。隨後將其用CH_2Cl_2 (2.0 mL)稀釋且用水(2×4 mL)洗滌。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至40%)純化，得到呈無色油狀之最終產物(0.13 g，0.278 mmol，97%產率)。

[0225] 步驟b：在室溫下將1 M NaOH水溶液(1.40 mL，1.40 mmol)添加至來自步驟a之二氟甲基醚(0.13 mg，0.278 mmol)於MeOH (5.60 mL)中之溶液中。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(90 mg，0.247 mmol，89%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 12.1, 4.5, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.01 – 2.70 (m, 2H), 2.65 – 2.42 (m, 2H), 2.37 – 2.14 (m, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 1.32 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 3H)。$C_{13}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值364.1，實驗值364.1。

實例16：(*4S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟-3-羥丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-

4H-吡唑-4-醇。



[0226] 以與針對實例1所描述類似之方式使用4-溴丁-1-烯作為烷基化試劑製備烯烴起始物質。

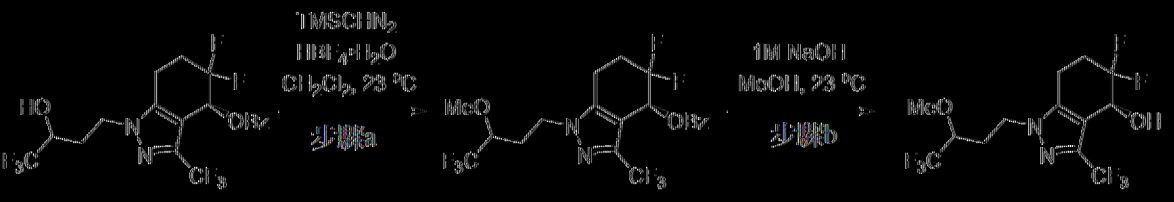
[0227] 步驟a：將二水合鋨酸鉀(VI) (67 mg，0.18 mmol)、$NaIO_4$ (1.5 g，7.2 mmol)及2,6-二甲基吡啶(0.42 mL，3.6 mmol)添加至烯烴(0.70 g，1.8 mmol)於THF (9.0 mL)及水(9.0 mL)中之溶液中。在23℃下攪拌溶液1 h。在完成(TLC分析)後，反應物用CH_2Cl_2 (20.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(5.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/庚烷，0至70%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應醛(0.41 g，1.02 mmol，56%產率)。

[0228] 步驟b：在0℃下將$TMSCF_3$ (0.20 mL，1.34 mmol)及TBAF (1 M THF溶液，0.89 mL，0.89 mmol)依序添加至來自步驟a之產物(0.36 g，0.89 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中。將所得混合物在0℃下攪拌且藉由TLC分析監測。30 min後，將反應物用EtOAc (15.0 mL)稀釋，用水(3×5.0 mL)及鹽水(5.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/庚烷，0至60%)

分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需醇(0.26 g，0.55 mmol，62%產率)。

[0229] 步驟c：在環境溫度下向來自步驟b之產物(50.0 mg，0.106 mmol)於MeOH (2.1 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.53 mL，0.53 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×3 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(EtOAc/己烷，0至100%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(30 mg，0.082 mmol，77%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (s, 1H), 4.29 (dddd, *J* = 12.1, 9.5, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 14.1, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.99 – 2.71 (m, 3H), 2.66 – 2.43 (m, 1H), 2.31 (ddddd, *J* = 18.8, 12.7, 9.3, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 2.10 (dqd, *J* = 15.0, 5.2, 3.5 Hz, 1H)。$C_{12}H_{12}F_8N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值368.1，實驗值368.2。

實例17：(*4S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇。



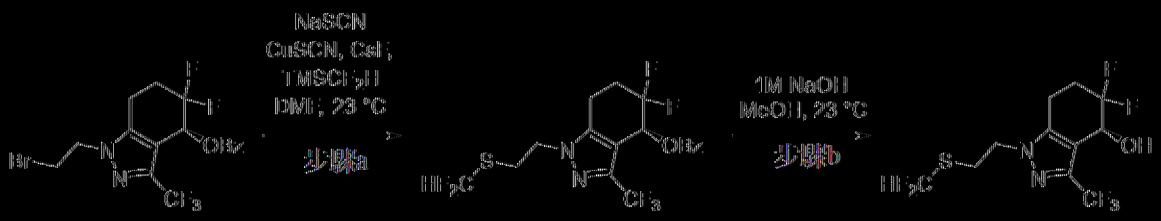
[0230] 根據針對實例16所描述之方案製備醇起始物質。

[0231] 步驟a：在0℃下將三氟硼酸(48 wt.%水溶液，50 μL，0.275 mmol)及$TMSCHN_2$ (1.1 mL，2.2 mmol，2 M己烷溶液)添加至醇(0.13 g，0.275 mmol)於CH_2Cl_2 (2.75 mL)中之溶液中。隨後移除冷卻浴且使反應物以在23℃下攪拌20 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，

則用飽和$NaHCO_3$水溶液(2.0 mL)淬滅混合物，且用CH_2Cl_2 (2×5.0 mL)萃取產物。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至70%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應醚(22.0 mg，0.045 mmol，16%產率)。

[0232] 步驟b：在環境溫度下向來自步驟a之甲基醚(22 mg，0.045 mmol)於MeOH (0.90 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.23 mL，0.23 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×2.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至80%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(13.3 mg，0.035 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 15.0, 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 13.2, 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.43 (m, 4H), 2.97 – 2.74 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.39 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值382.1，實驗值382.0。

實例18：(*4S*)-1-[2-(三氟甲基硫基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



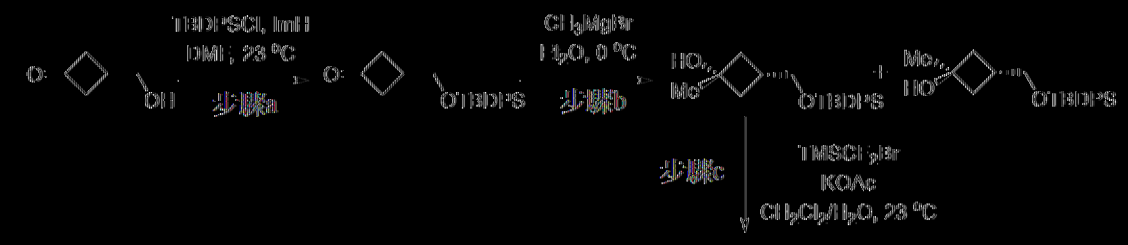
[0233] 以與針對實例1所描述類似之方式使用大量過量之1,2-二溴乙烷(20當量)作為NMP中之烷基化試劑製備烷基溴起始物質。

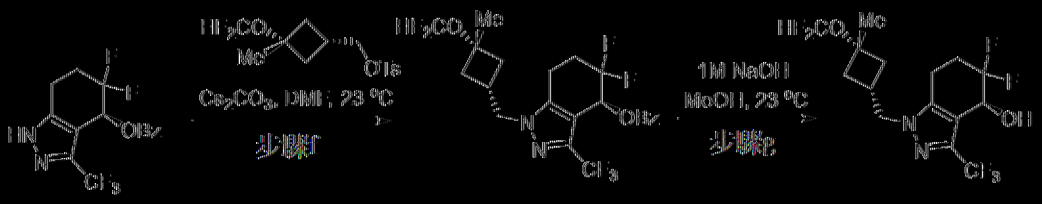
[0234] 步驟a：將疏氣酸鈉(0.17 g，2.14 mmol)添加至烷基溴起始物質(0.65 g，1.43 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中。在60℃下攪拌

所得混合物2 h。一旦冷卻至室溫，則添加CuSCN (0.24 g，1.90 mmol)、CsF (1.20 g，7.60 mmol)及$TMSCF_2H$ (0.32 mL，3.80 mmol)，且將反應物再攪拌24 h。將反應物用EtOAc (5.0 mL)稀釋，用水(3×5.0 mL)及鹽水(5.0 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至70%)純化，得到呈無色油狀之硫化物(0.15 g，0.33 mmol，34%產率)。

【0235】 **步驟b**：在環境溫度下向來自步驟a之產物(0.15 g，0.33 mmol)於MeOH (8.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2.2 mL，2.2 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物。分離有機相，且用EtOAc (2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(87 mg，0.24 mmol，72%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.44 (m, 2H), 2.39 - 2.20 (m, 1H)。$C_{11}H_{11}F_7N_2OS$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值352.0，實驗值352.1。

實例19：(*4S*)-1-[[3-(二氟甲氧基)-3-甲基環丁基]甲基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。





[0236] 步驟a：在0℃下將TBDPSCl (7.80 mL，30 mmol)添加至3-(羥甲基)環丁-1-酮(2.50 g，25 mmol)及咪唑(3.9 g，57.4 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中。5 min後，使反應物升溫至室溫且攪拌1 h。完成後，反應物用CH_2Cl_2 (30.0 mL)稀釋，用水(3×10.0 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(20.0 mL)及鹽水(20.0 mL)洗滌。有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至15%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之所需矽基醚(3.0 g，8.90 mmol，35%產率)。

[0237] 步驟b：在0℃下將溴化甲基鎂(3.40 mL，11.5 mmol，3.40 M 2-甲基四氫呋喃溶液)添加至來自步驟a之環丁酮(3.0 g，8.90 mmol)於乙醚(44.0 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液1 h。在藉由TLC分析完成後，反應物藉由添加飽和NH_4Cl水溶液(10.0 mL)淬滅且用EtOAc (100.0 mL)稀釋。分離各層，且有機相用鹽水(70.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至20%)分級分離乾燥殘餘物，得到呈無色油狀之對應三級醇(1.8 g，5.08 mmol，57%產率)。

【0238】 **步驟c**：將$TMSCF_2Br$ (5.6 mL，36 mmol)及KOAc (3.5 g，36 mmol)添加至來自步驟b之三級醇(1.6 g，4.5 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)及水(3.0 mL)之混合物中之溶液中。在23℃下劇烈攪拌反應物3天。隨後將其用二氯甲烷(5.0 mL)稀釋，且分離有機層。溶液用水(2×5.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至20%)純化粗產物，得到呈無色油狀之二氟甲基醚(1.64 g，4.05 mmol，90%產率)。

【0239】 **步驟d**：在0℃下將TBAF (6.0 mL，6.0 mmol，1 M THF溶液)添加至來自步驟c之產物(1.76 g，4.35 mmol)於THF (20.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物30 min。完成後，將混合物分配於Et_2O與水之間。有機層用水(3×30.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。乾燥殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

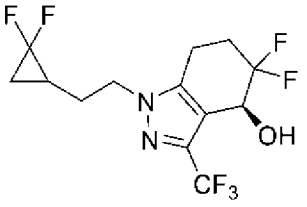
【0240】 **步驟e**：在0℃下將甲苯磺醯氯(0.79 g，4.35 mmol)添加至步驟d之產物及三乙胺(0.60 mL，4.35 mmol)於CH_2Cl_2 (22.0 mL)中之溶液中。使反應物升溫至23℃且攪拌隔夜。完成後，添加50 μL味啉以淬滅剩餘甲苯磺醯氯。10 min後，將反應混合物用二氯甲烷(20.0 mL)稀釋且用1 M HCl水溶液(20.0 mL)洗滌。分離各層，且另外用CH_2Cl_2 (2×10.0 mL)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)分級分離乾燥殘餘物，得到三級丁基二苯基矽醇與所需甲苯磺酸酯之不可分離混合物(1.30 g)，其不經另外純化即用於下一步驟。

【0241】 **步驟f**：以與針對實例1所描述類似之方式使用來自步驟e之

產物作為烷基化試劑製備二氟甲基醚(0.17 g，0.34 mmol，44%產率)。

【0242】 **步驟g**：在環境溫度下向來自步驟f之產物(0.17 g，0.34 mmol)於MeOH (6.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.7 mL，1.7 mmol)。攪拌所得混合物3 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物。分離有機相，且另外用EtOAc (2×10.0 mL)萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.10 g，0.26 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (t, *J* = 75.8 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 3H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 2.15 (dtd, *J* = 12.3, 6.8, 2.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H)。$C_{15}H_{17}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值390.1，實驗值390.0。

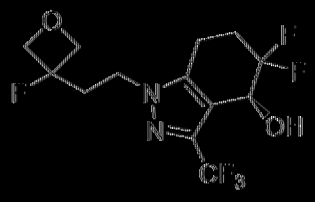
實例20：(*4S*)-1-[2-(2,2-二氟環丙基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇。



【0243】 以與針對實例1所描述類似之方式由2-(2-溴乙基)-1,1-二氟環丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.86 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 0.90 (td, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.0。

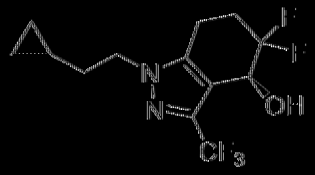
實例21：(*4S*)-5,5-二氟-1-[2-(3-氟氧環丁-3-基)乙基]-3-(三氟甲基)-

4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。



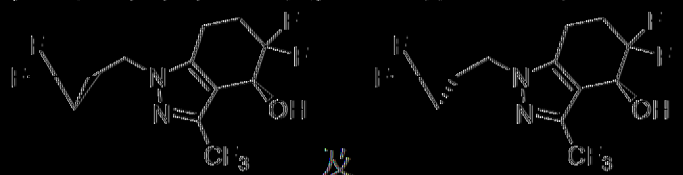
[0244] 以與針對實例2所描述類似之方式由2-(3-氟氧環丁-3-基)乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.54 (m, 2H), 4.38 – 4.10 (m, 4H), 2.92 – 2.70 (m, 2H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.63 – 2.40 (m, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_6N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值345.1，實驗值345.0。

實例22：(*4S*)-1-(2-環丙基乙基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。



[0245] 以與針對實例1所描述類似之方式使用2-溴乙基環丙烷作為烷基化試劑製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.00 (m, 2H), 2.93 – 2.74 (m, 2H), 2.61 – 2.42 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 2H), 0.64 – 0.51 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.03 – -0.10 (m, 2H)。$C_{13}H_{15}F_5N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值311.1，實驗值311.1。

實例23及24：(*4S*)-1-{[(*1R*)-2,2-二氟環丙基]甲基}-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇及(4*S*)-1-{[(1*S*)-2,2-二氟環丙基]甲基}-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-醇。



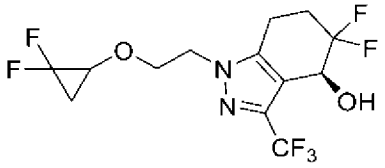
及

【0246】 以與針對實例1所描述類似之方式使用2-(溴甲基)-1,1-二氟環丙烷作為烷基化試劑製備標題化合物。非鏡像異構物可藉由急驟層析(SiO_2，己烷/30% EtOAc)分離。

【0247】 第一溶離異構物(**DIAST-1**)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 16.7, 10.8, 6.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (tt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 1H)。$C_{12}H_{11}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值333.1，實驗值333.1。

【0248】 第二溶離異構物(**DIAST-2**)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.98 - 4.75 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (td, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)。$C_{12}H_{11}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值333.1，實驗值333.1。

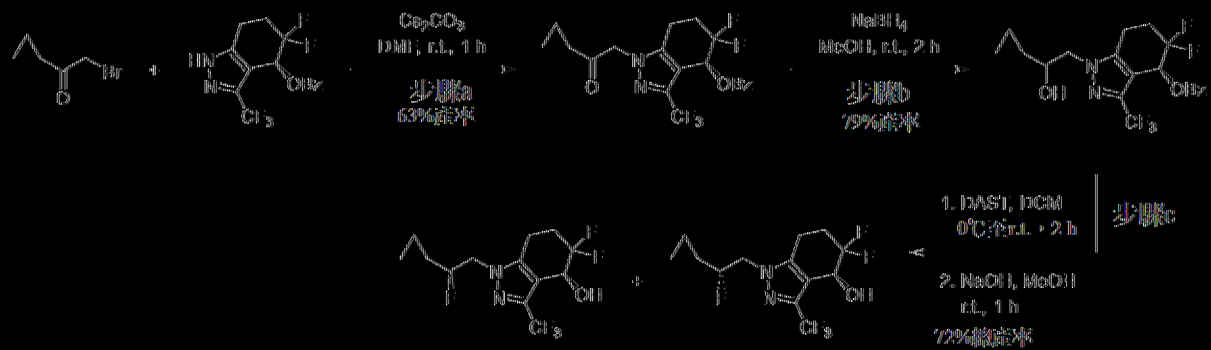
實例25：(*4S*)-1-[2-(2,2-二氟環丙氧基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇。



【0249】 以與針對實例1所描述類似之方式由2-(2-溴乙氧基)-1,1-二氟環丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.54 (tq, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.31 -

2.16 (m, 1H), 1.45 (ddd, J = 16.9, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 1.22 – 1.09 (m, 1H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]+，計算值363.1，實驗值363.0。

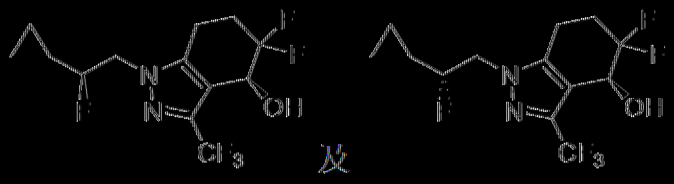
實例26及27：(*4S*)-1-[(2*S*)-2-環丙基-2-氟乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇及(*4S*)-1-[(2*R*)-2-環丙基-2-氟乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇



[0250] 步驟a：向2-溴-1-環丙基乙酮(142 mg，0.87 mmol，1.5當量)及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(200 mg，0.58 mmol，1.0當量)於DMF (4.0 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (378 mg，1.16 mmol，2.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h且隨後用EtOAc及H_2O稀釋。分離有機相且依序用H_2O洗滌兩次且用鹽水洗滌。有機溶液隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，0至50% EtOAc/庚烷)純化，得到呈無色油狀之酮產物(157 mg，0.37 mmol，63%產率)。

[0251] 步驟b：在0℃下向來自步驟a之產物(178.3 mg，0.183 mmol，1.0當量)於甲醇(1.8 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (27.6 mg，0.731 mmol，4.0當量)。將所得溶液在室溫下攪拌2 h，且隨後用H_2O淬滅且用EtOAc萃取兩次。有機溶液用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，0至40% EtOAc/庚烷)純化，得到呈無色油狀之醇產物(dr 1:1，61.4 mg，0.142 mmol，79%產率)。

[0252] 步驟c：在0℃下向來自步驟b之產物(61.4 mg，0.143 mmol，1.0當量)於DCM (1.4 mL)中之溶液中添加DAST (27.1 mg，22 μL，0.168 mmol，1.2當量)。隨後將所得溶液在室溫下攪拌2 h，且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。隨後用DCM萃取混合物兩次。合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。隨後將粗物質再溶解於甲醇(2 mL)中且用NaOH (1 M水溶液，1 mL)處理。將所得混合物在室溫下攪拌1 h，隨後用EtOAc萃取且濃縮。隨後藉由急驟層析(SiO_2，0至40% EtOAc/庚烷)純化粗產物，得到兩種經分離之非鏡像異構物：(*4S*)-1-[(2*S*)-2-環內基-2-氟乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇(17.0 mg，51.8 μmol，2步產率36%)及(*4S*)-1-[(2*R*)-2-環內基-2-氟乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇(16.7 mg，50.9 μmol，2步產率36%)。

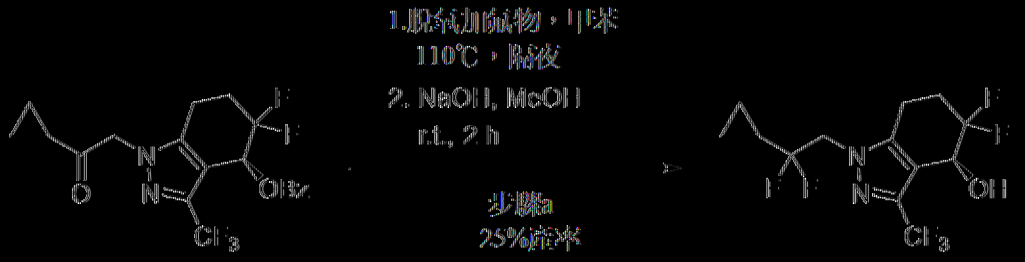


[0253] 第一溶離異構物(DIAST-1)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.88 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.45 – 4.06 (m, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 16.5, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 16.7, 10.9, 6.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 2H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 1.02 (dd, *J* = 14.3, 10.9, 5.4 Hz, 1H), 0.76 – 0.61 (m, 2H), 0.58 – 0.49 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_6N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值329.1，實驗值329.1。

[0254] 第二溶離異構物(DIAST-2)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.06 (m, 3H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 2.27 (dt, *J* = 18.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J* = 11.8,

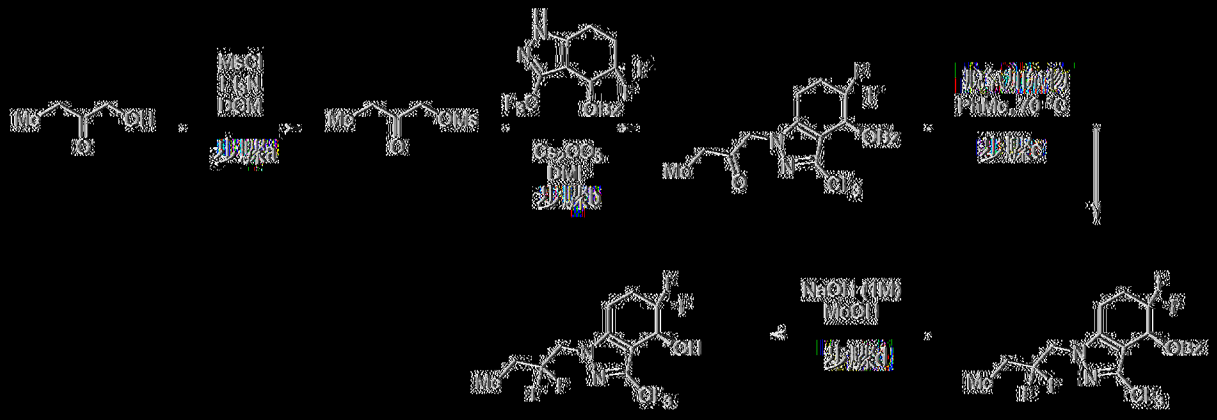
8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.75 – 0.61 (m, 2H), 0.59 – 0.49 (m, 1H), 0.45 – 0.36 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_6N_2O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值329.1，實驗值329.1。

實例28：(*4S*)-1-(2-環丙基-2,2-二氟乙基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-*1H*-吲唑-4-醇。



[0255] 步驟a：向在實例26之製備期間製備的酮產物(43.0 mg，0.10 mmol)於甲苯(0.20 mL)中之溶液中添加脫氧加氟物(deoxofluor) (2.7 M甲苯溶液，0.19 mL，0.50 mmol，5.0當量)。隨後將所得溶液在110℃下加熱隔夜，且隨後冷卻至室溫，且用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。隨後用EtOAc萃取混合物兩次。合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，0至30% EtOAc/Hex)純化粗物質，得到二氟化中間物(14.9 mg)。隨後將中間物溶解於甲醇(2 mL)中，且用NaOH (1 M水溶液，1 mL)處理。將所得混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用EtOAc萃取且濃縮。隨後藉由急驟層析(SiO_2，0至30% EtOAc/己烷)純化粗物質，得到標題化合物(8.7 mg，25 μmol，2步產率25%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (td, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 2H), 3.00 – 2.77 (m, 2H), 2.64 – 2.41 (m, 2H), 2.28 (dt, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 1H), 0.70 – 0.46 (m, 4H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值347.1，實驗值347.1。

實例29：(*4S*)-1-(2,2-二氟丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



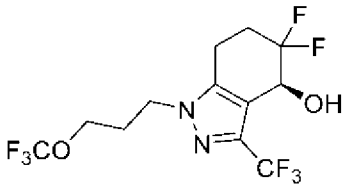
[0256] 步驟a：以與針對實例5所描述類似之方式製備甲磺酸酯中間物。

[0257] 步驟b：以與針對實例1所描述類似之方式製備胺中間物。

[0258] 步驟c：向100 mg苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-1-(2-側氧基丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-基]酯中添加1 mL脫氧加氟物(50 wt.%甲苯溶液)，且將反應混合物在70℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液小心地淬滅反應物，且用EtOAc稀釋混合物。在分離各層之後，再用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。粗物質藉由管柱層析使用0至50% EtOAc/己烷之梯度純化，得到48 mg苯甲酸[(4*S*)-1-(2,2-二氟丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-基]酯。

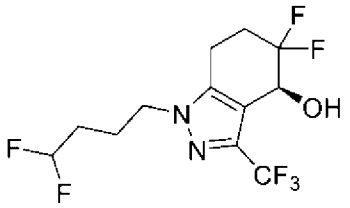
[0259] 步驟d：以與針對實例1所描述類似之方式進行脫除保護基步驟。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (app q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.77 (m, 2H), 2.67 – 2.36 (m, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.79 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。$C_{12}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值335.1，實驗值335.1。

實例30：(*4S*)-5,5-二氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



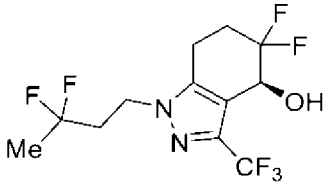
【0260】 以與針對實例5所描述類似之方式由3-(三氟甲氧基)丙-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.92 - 4.85 (m, 1H), 3.95 (td, *J* = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.30 (m, 3H)。$C_{12}H_{13}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值369.1，實驗值369.1。

實例31：(*4S*)-1-(4,4-二氟丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0261】 以與針對實例2所描述類似之方式由4,4-二氟丁-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.85 (tdd, *J* = 56.4, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 3.96 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.43 (m, 1H), 2.28 (dq, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.88 (ttd, *J* = 18.0, 10.4, 9.6, 5.3 Hz, 2H)。$C_{12}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值335.1，實驗值335.1。

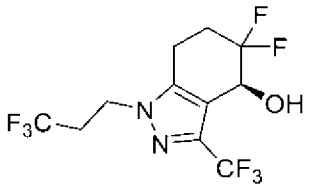
實例32：(*4S*)-1-(3,3-二氟丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0262】 以與實例5類似之方式由3,3-二氟丁-1-醇製備標題化合

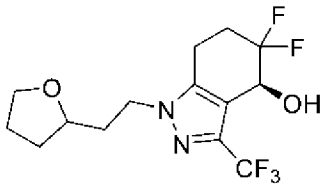
物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.19 (m, 4H), 1.62 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H)。$C_{12}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值335.1，實驗值335.1。

實例33：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



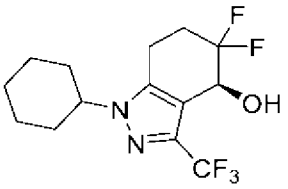
【0263】 以與針對實例2所描述類似之方式由3,3,3-三氟丙-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.44 (m, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 1H)。$C_{11}H_{11}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值339.1，實驗值339.1。

實例34：(*4S*)-5,5-二氟-1-[2-(氧戊環-2-基)乙基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



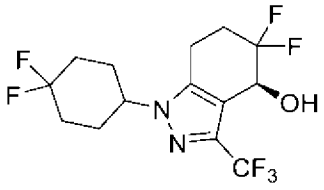
【0264】 以與實例2類似之方式由2-(氧戊環-2-基)乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)。$C_{14}H_{17}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值341.1，實驗值341.1。

實例35：(*4S*)-1-環己基-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



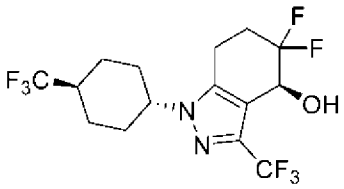
【0265】 以與實例2類似之方式由環己醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.90 (qd, *J* = 10.4, 9.2, 3.6 Hz, 6H), 1.42 - 1.22 (m, 4H)。$C_{14}H_{17}F_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值325.1，實驗值325.1。

實例36：(*4S*)-1-(4,4-二氟環己基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0266】 以與實例2類似之方式由4,4-二氟環己-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.87 (s, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 5H), 2.02 - 1.76 (m, 4H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值361.1，實驗值361.0。

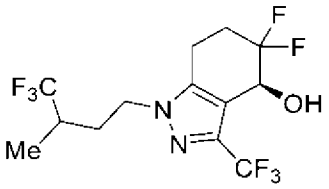
實例37：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)環己基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0267】 以與實例2類似之方式由(順)-4-(三氟甲基)環己-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.87 (s, 1H), 3.92 (ddd, *J* =

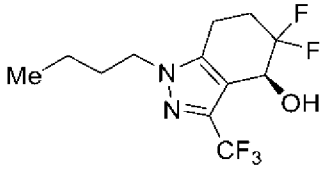
15.8, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H)。$C_{15}H_{16}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值393.1，實驗值393.0。

實例38：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



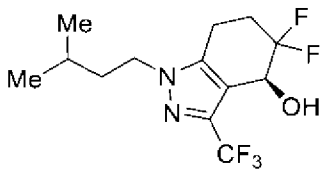
【0268】以與實例5類似之方式由4,4,4-三氟-3-甲基丁-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.86 (s, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.44 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值367.1，實驗值367.0。

實例39：(*4S*)-1-丁基-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



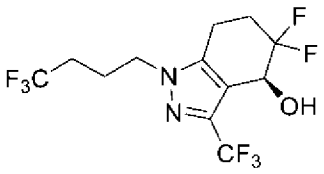
【0269】以與實例1類似之方式由1-溴丁烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。$C_{12}H_{15}F_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值299.1，實驗值299.2。

實例40：(*4S*)-5,5-二氟-1-(3-甲基丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



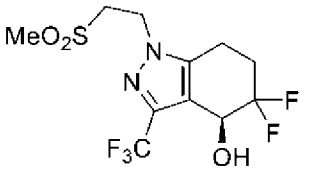
【0270】以與實例1類似之方式由1-溴-3-甲基丁烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 1.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。$C_{13}H_{17}F_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值313.1，實驗值313.2。

實例41：(*4S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0271】以與實例1類似之方式由(1,1,1-三氟-4-碘丁烷)製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 4H)。$C_{12}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值353.1，實驗值353.2。

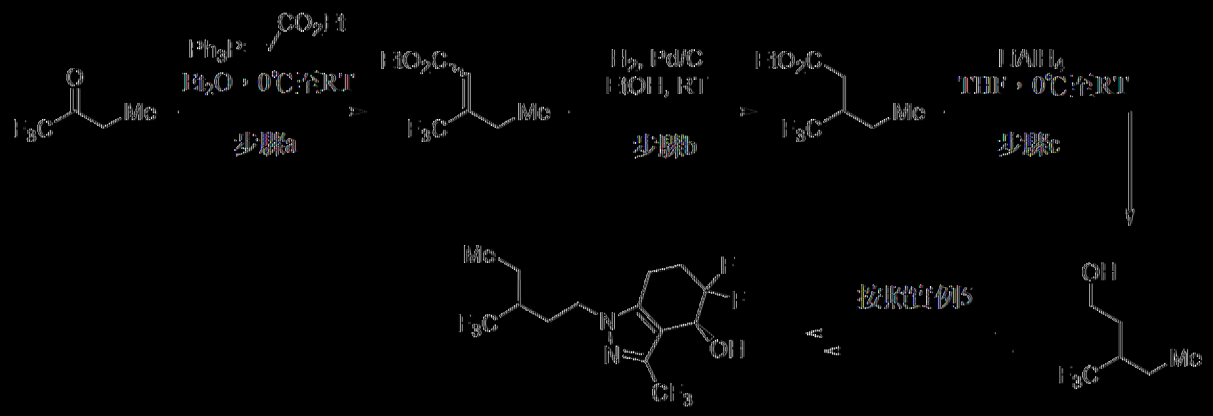
實例42：(*4S*)-5,5-二氟-1-(2-甲基磺醯基乙基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



【0272】以與針對實例1所描述類似之方式由1-溴-2-甲基磺醯基乙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 6.9, 6.0, 0.7 Hz, 2H), 3.06

(ddd, *J* = 16.8, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 17.0, 10.7, 6.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.58 – 2.34 (m, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 1H)。$C_{11}H_{13}F_5N_2O_3S$之ESI MS [M+H]⁺，計算值349.1，實驗值349.1。

實例43：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[3-(三氟甲基)戊基]-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇。



[0273] 步驟a：將(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(25 g，71.8 mmol，1.02當量)溶解於Et_2O (140 mL)中。將溶液冷卻至0℃。逐滴添加1,1,1-三氟丁-2-酮(8.9 g，70.4 mmol，1.0當量)。將反應物在室溫下攪拌72小時。將反應混合物過濾。直接真空濃縮(700 mbar，40℃)。藉由真空蒸餾純化粗殘餘物，得到產物(4.86 g, 35%產率)。

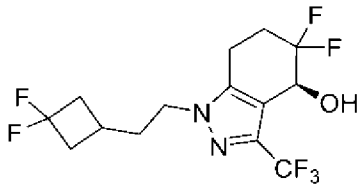
[0274] 步驟b：將(*E*,*Z*)-3-(三氟甲基)戊-2-烯酸乙酯(4.86 g，24.8 mmol，1.0當量)溶解於EtOH (100 mL，0.25 M)中。添加Pd/C (500 mg，10 wt%)。將反應物在50 psi H_2下振盪16小時。將反應混合物用N_2鼓泡，經矽藻土過濾。真空濃縮(200 mbar，40℃)。粗殘餘物不經進一步純化即用於後續步驟中。

[0275] 步驟c：將3-(三氟甲基)戊酸乙酯(1.36 g，6.87 mmol，1.0當量)溶解於THF (34 mL，0.2 M)中。將溶液冷卻至0℃。逐滴添加$LiAlH_4$ (2.0 M THF溶液，6.9 mL，13.7 mmol，2.0當量)。將反應物在室

溫下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至0℃且用水(1.5 mL)淬滅。添加1.0 M NaOH (5 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加$MgSO_4$，且將反應混合物在室溫下再攪拌15分鐘。隨後反應混合物經矽藻土過濾，且產物醇於THF中之粗溶液不經進一步純化即直接用於後續甲磺酸化。

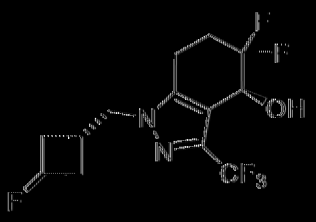
【0276】 以與針對實例5所描述類似之方式以3個額外步驟製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。$C_{14}H_{16}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值381.1，實驗值381.1。

實例44：(*4S*)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



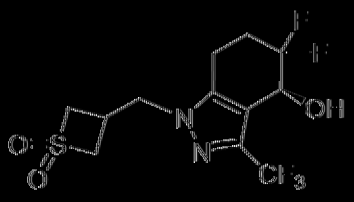
【0277】 以與實例5類似之方式由2-(3,3-二氟環丁基)乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.44 (m, 4H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 5H)。$C_{14}H_{16}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值361.1，實驗值361.0。

實例45：(*4S*)-5,5-二氟-1-[(3-氟環丁基)甲基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0278] 以與實例5類似之方式由(3-氟環丁基)甲醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21 – 5.00 (m, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 3H)。$C_{13}H_{15}F_6N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值329.1，實驗值329.0。

實例46：(*4S*)-1-[(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



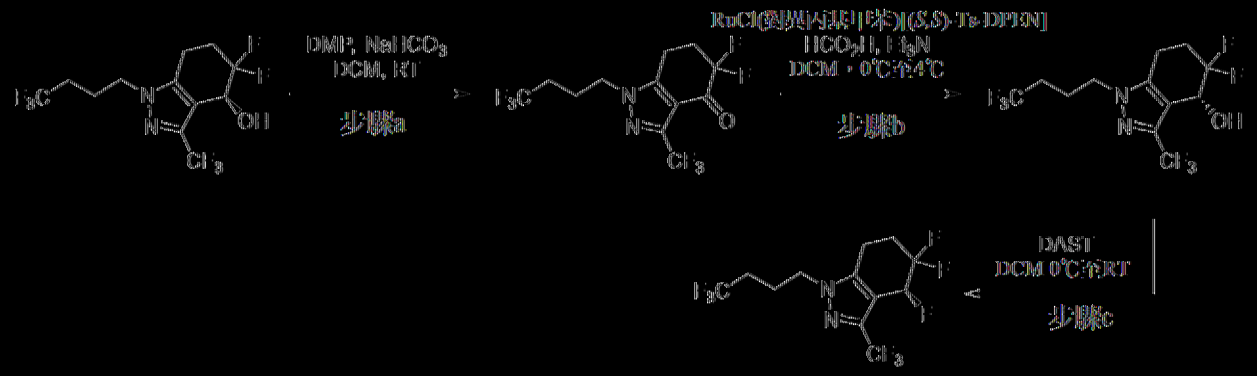
[0279] 以與實例5類似之方式由(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 4H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 2.64 – 2.43 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 1H)。$C_{12}H_{14}F_5N_2O_3S$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值361.1，實驗值361.0。

實例47：(*4S*)-5,5-二氟-4-甲氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑。

[0280] 步驟a：將(*4S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇(17 mg，0.05 mmol，1.0當量)溶解於THF (0.5

mL，0.1 M)中且將溶液冷卻至0℃。添加NaH (5 mg，0.21 mmol，4.2當量)且將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘。隨後添加MeI (17 μL，0.25 mmol，5.0當量)且將反應物在室溫下攪拌16小時。將反應物用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠，25% EtOAc/庚烷)純化粗殘餘物，得到標題化合物(15 mg，82%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 2.64 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 4H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值367.1，實驗值367.2。

實例48：(*4S*)-4,5,5-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑。



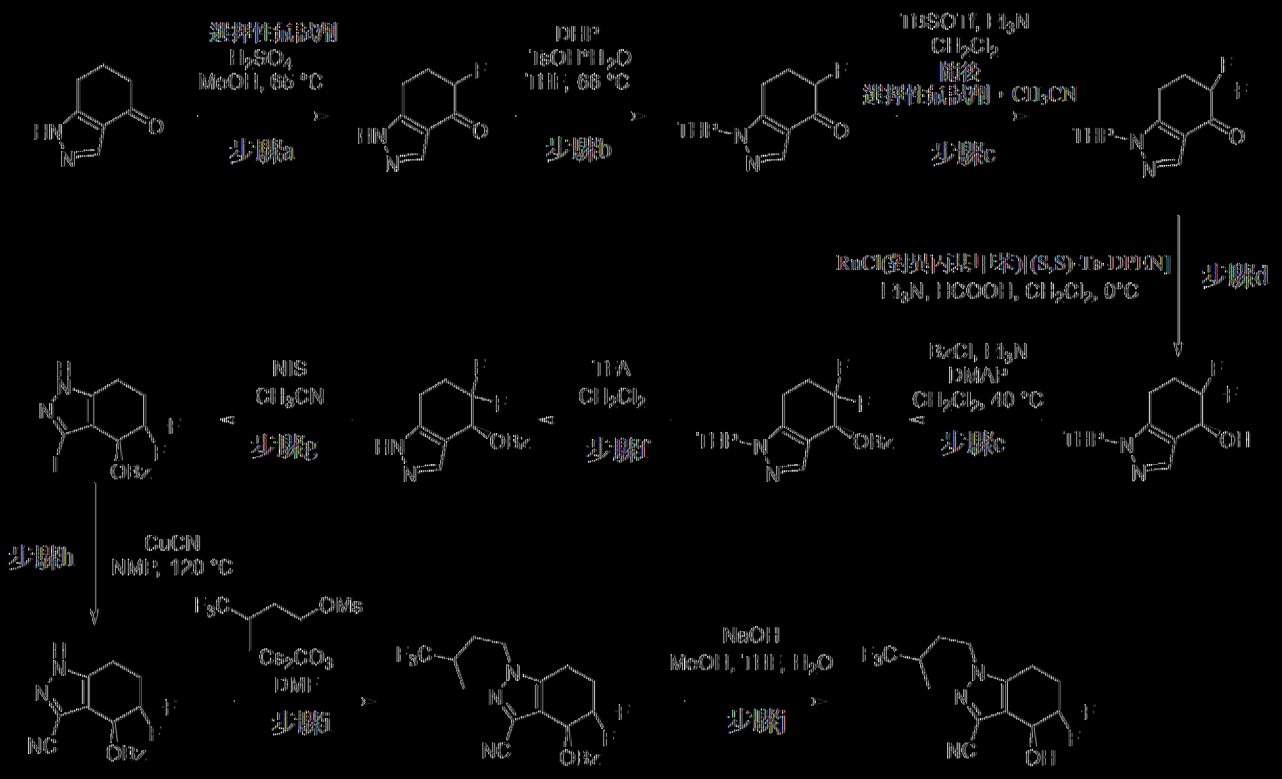
[0281] 步驟a：將(*4S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇(50 mg，0.14 mmol，1.0當量)溶解於DCM (0.7 mL，0.2 M)中且添加$NaHCO_3$ (46 mg，0.56 mmol，4.0當量)，接著添加DMP (180 mg，0.42 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應物4小時。將反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物不經進一步純化即直接移動至步驟b中。

[0282] 步驟b：將來自步驟a之粗殘餘物(假定0.14 mmol)溶解於

DCM (1.4 mL，0.1 M)中且使溶液冷卻至0℃。依序添加HCO_2H (16 μL，0.42 mmol，3.0當量)、Et_3N (39 μL，0.28 mmol，2.0當量)及RuCl(對異丙基甲苯)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (5 mg，0.007 mmol，0.05當量)，且將反應物在4℃下在N_2下攪拌16小時。將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(15 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠，0→50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(35 mg，2步71%)。

【0283】 **步驟c**：將(*4R*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇(19 mg，0.05 mmol，1.0當量)溶解於DCM (0.5 mL，0.1 M)中且將溶液冷卻至0℃。添加DAST (33 μL，0.25 mmol，5.0當量)且將反應物在室溫下攪拌16小時。將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(15 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(25% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(10 mg，56%產率)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.47 (dt, *J* = 52.9, 5.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.00 - 2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H)。$C_{12}H_{11}F_9N_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值355.1，實驗值355.1。

實例49：(*4S*)-5,5-二氟-4-羥基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-3-甲腈。



[0284] 步驟a：向1,5,6,7-四氫吲哚-4-酮(1.16 g，8.5 mmol)於MeOH (43.0 mL)中之溶液中添加選擇性氟試劑(3.32 g，9.4 mmol)及濃H_2SO_4 (50.0 μL)。在回流下加熱所得混合物3 h。冷卻至室溫之後，將0.3 M H_2SO_4水溶液(10 mL)添加至反應混合物中。在回流下加熱所得溶液1 h。冷卻至室溫後，將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(100.0 mL)小心地淬滅且用二氯甲烷(100.0 mL)稀釋。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到對應的α-氟化酮化合物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

[0285] 步驟b：向來自步驟a之粗α-氟化酮於THF (85.0 mL)中之溶液中添加DHP (1.2 mL，12.8 mmol)及$TsOH·H_2O$ (162 mg，0.85 mmol)，且使反應混合物回流隔夜。將所得溶液用EtOAc (150.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(100.0 mL)洗滌。分離有機相，且另外用EtOAc

(2×70.0 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(690.0 mg，2.9 mmol，兩步產率34%)。

【0286】 **步驟c**：在0℃下向來自步驟b之產物(630.0 mg，2.6 mmol)及Et_3N (2.2 mL，15.8 mmol)於二氯甲烷(13.0 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (1.2 mL，5.3 mmol)。將所得溶液在0℃下攪拌1.5 h，隨後用二氯甲烷(30.0 mL)稀釋，且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×10.0 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(50.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到粗矽基烯醇醚。將此物質溶解於乙腈(13.0 mL)中且在室溫下歷經5 min逐份添加選擇性氟試劑(1.4 g，4.0 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5 h，隨後添加水(20.0 mL)及二氯甲烷(40.0 mL)。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×15.0 mL)萃取水相。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之對應α,α-二氟酮化合物(660.0 mg，2.57 mmol，97%產率)。

【0287】 **步驟d**：向來自步驟c之α,α-二氟酮(520.0 mg，2.6 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加甲酸(230.0 μL，6.1 mmol)及三乙胺(560.0 μL，4.1 mmol)。將所得溶液冷卻至0℃，一次性添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (39.0 mg, 0.06 mmol)，且將所得混合物維持在+4℃下隔夜。一旦TLC分析指示起始物質完全消失，則將混合物用二氯甲烷(30.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到粗α,α-二氟醇。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

【0288】 **步驟e**：將來自步驟d之醇溶解於二氯甲烷(20.0 mL)中，隨後依序添加Et_3N (560.0 μL，4.1 mmol), DMAP (24 mg，0.2 mmol)及苯甲醯氯(350.0 μL，3.1 mmol)。使反應混合物回流隔夜。在藉由TLC確認完全反應後，將混合物用二氯甲烷(30.0 mL)稀釋且用飽和NH_4Cl水溶液(20.0 mL)淬滅。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化粗殘餘物，得到對應的苯甲醯化醇(0.77 g，2.1 mmol，兩步產率95%)。

【0289】 **步驟f**：將步驟e之產物(0.75 g，2.1 mmol)溶解於三氟乙酸/二氯甲烷混合物(1:5，10.0 mL)中，且將溶液在環境溫度下攪拌4 h。在完全的THP基團移除(TLC對照)後，將反應物用二氯甲烷(30.0 mL)稀釋，用水(50.0 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(30.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到對應的苯甲醯化醇(0.43 g，1.55 mmol，74%產率)。

【0290】 **步驟g**：將來自步驟f之四氫吲哚(0.40 g，1.4 mmol)及N-碘丁二醯亞胺(0.42 g，1.9 mmol)溶解於乙腈(7.2 mL)中，且使反應混合物回流隔夜。隨後將混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc (25.0 mL)稀釋且用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(15.0 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化粗殘餘物，得到對應的碘四氫吲哚(0.49 g，1.21 mmol，84%產率)。

【0291】 **步驟h**：將碘四氫吲哚(160.0 mg，0.40 mmol)及氰化銅(I) (71.0 mg，0.80 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(1.0 mL)中之混合物置放於配備有磁攪拌棒及隔墊之1打蘭小瓶中。將混合物在真空下脫氣且用氮氣回填

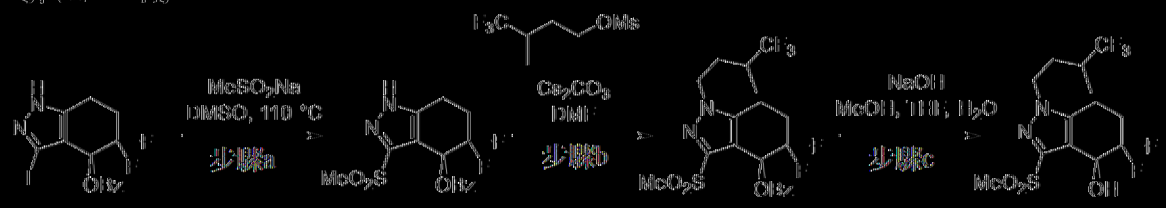
兩次且在120℃下加熱14 h。在完全反應(TLC監測)後，將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (20.0 mL)稀釋且用飽和NH_4Cl水溶液(15.0 mL)、水(15.0 ml)及鹽水(15.0 mL)洗滌。分離有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化粗殘餘物，得到對應的氰基四氫吲唑(69.0 mg，0.23 mmol，58%產率)。

【0292】 **步驟i**：在環境溫度下將烷基化試劑甲磺酸(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)酯(以與實例5中所描述類似之方式由4,4,4-三氟-3-甲基丁-1-醇製備) (60.0 mg，0.27 mmol)添加至來自步驟h之氰基四氫吲唑(69.0 mg，0.23 mmol)及Cs_2CO_3 (150.0 mg，0.45 mmol)於DMF (1.0 mL)中之混合物中。劇烈攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示烷基化試劑完全耗盡，則將反應物用EtOAc (20.0 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液(20.0 mL)、水(2×15.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，產生呈白色固體狀之對應烷基化產物(48.0 mg，0.11 mmol，49%產率)。

【0293】 **步驟j**：在環境溫度下向步驟i之烷基化產物(48.0 mg，0.11 mmol)於MeOH (2.2 mL)及THF (1.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.6 mL，0.56 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (15.0 mL)及1 M NaOH水溶液(15.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(2.1 mg，0.006 mmol，6%產率)。另外，分離衍生自

脂水解之對應酯產物(25.0 mg，0.07 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 2.93 – 2.70 (m, 3H), 2.63 – 2.38 (m, 1H), 2.37 – 2.09 (m, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_5N_3O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值324.1，實驗值324.2。

實例50：(*4S*)-5,5-二氟-3-甲醯基-1-(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



[0294] 根據實例49之合成中所描述之方案製備起始物質。

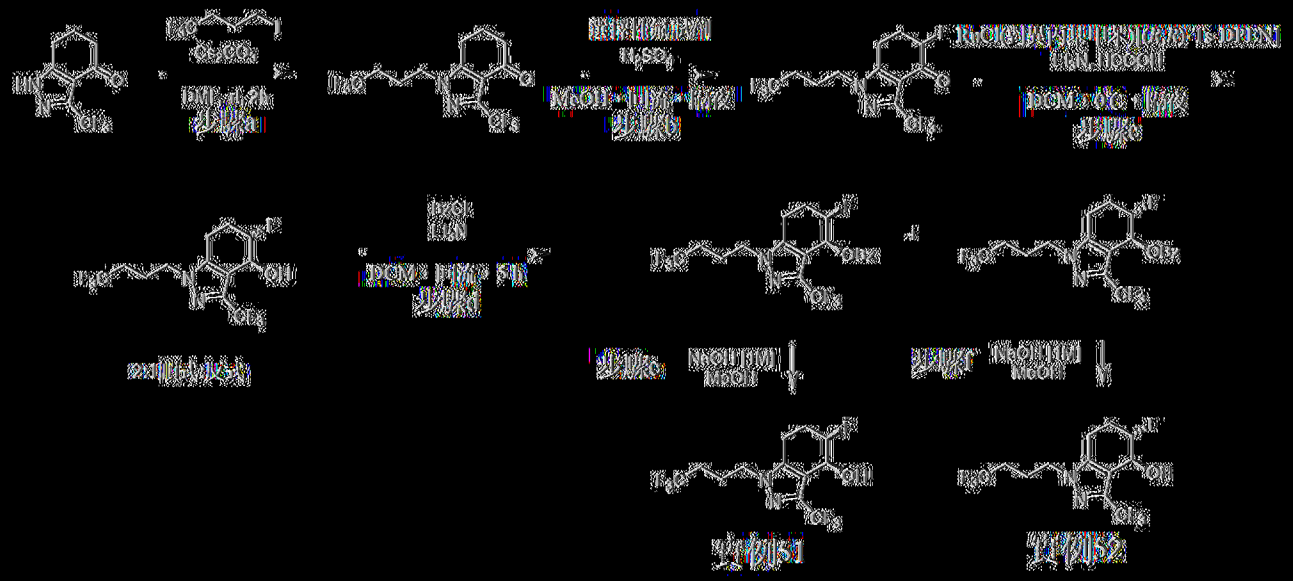
[0295] 步驟a：將碘吡唑起始物質(100.0 mg，0.25 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(76.0 mg，0.74 mmol)及碘化銅(I) (140.0 mg，0.74 mmol)一起混合於二甲亞碸(1.0 mL)中且置放於1打蘭小瓶中。將容器在真空下脫氣且用氮氣回填兩次。在100°C下加熱反應混合物2.5 h。一旦等分試樣之TLC分析指示起始物質完全耗盡，則將反應物冷卻至環境溫度。將所得溶液用EtOAc (20.0 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液(10.0 mL)、水(15.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，CH_2Cl_2/EtOAc梯度)分級分離粗殘餘物，得到呈白色固體狀之所需碘(34.0 mg，0.1 mmol，39%產率)。

[0296] 步驟b：在環境溫度下將烷基化試劑甲磺酸(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)酯(以與實例5中所描述類似之方式由4,4,4-三氟-3-甲基丁-1-醇製備) (25.0 mg，0.11 mmol)添加至來自步驟a之碘(34.0 mg，0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (62.0 mg，0.19 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物中。劇烈攪

拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示烷基化試劑完全耗盡，則將反應物用EtOAc (15.0 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液(15.0 mL)、水(2×10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌。有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，產生呈無色油狀之對應烷基化產物(35.0 mg，0.07 mmol，76%產率)。

【0297】 **步驟c**：在環境溫度下向步驟b之烷基化產物(35.0 mg，0.07 mmol)於MeOH (1.5 mL)及THF (1.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.4 mL，0.36 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (15.0 mL)及1 M NaOH水溶液(15.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(25.0 mg，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (ddd, *J* = 7.5, 5.8, 1.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00 - 2.72 (m, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 3H)。$C_{13}H_{17}F_5N_2O_3S$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例51：(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇



[0298] 步驟a：在室溫下向含3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氫吲哚-4-酮(2.04 g，10.0 mmol，1.0當量)之DMF (0.5 M，20 mL)中添加Cs_2CO_3 (4.89 g，15.0 mmol，1.5當量)，隨後添加1,1,1-三氟-4-碘丁烷(1.47 mL，12.0 mmol，1.2當量)。將混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅，用乙酸乙酯稀釋。分離各層，用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用水洗滌(2次)，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 40 g管柱，0-100% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈紅色油狀之1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-吲哚-4-酮(2.25 g，72%)。

[0299] 步驟b：在室溫下向含步驟a之產物(2.00 g，6.37 mmol，1.0當量)的MeOH (0.4 M，16 mL)中添加選擇性氟試劑(2.48 g，7.01 mmol，1.1當量)，接著添加濃H_2SO_4 (34 μL，0.64 mmol，0.1當量)。將混合物加熱至回流隔夜。完成後，將反應物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$淬滅，用乙酸乙酯稀釋。分離各層，用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用水洗滌(2次)，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到呈紅色油狀之5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-吲哚-4-酮(1.72 g，

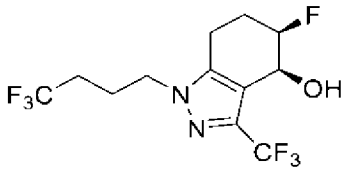
82%)。

【0300】 **步驟c**：在室溫下向含步驟b之產物(332 mg，1.00 mmol，1.0當量)的DCM (0.1 M，10 mL)中添加Et_3N (277 μL，2.00 mmol，2.0當量)，接著添加甲酸(113 μL，3.00 mmol，3.0當量)。使混合物脫氣約10分鐘，冷卻至0℃，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (32 mg，0.050 mmol，0.05當量)，且將混合物在0℃下攪拌隔夜。完成後，將反應物濃縮且經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 12 g管柱，0−60% EA/Hex梯度)純化，得到作為非鏡像異構物之不可分離混合物(約2:1順式:反式)的(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇及(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇(247 mg，74%)。

【0301】 **步驟d**：在室溫下向含步驟c之產物(100 mg，0.30 mmol，1.0當量)及DMAP (9.0 mg，0.075 mmol，0.25當量)的DCM (0.1 M，3.0 mL)中添加Et_3N (83 μL，0.60 mmol，2.0當量)，接著添加苯甲醯氯(42 μL，0.36 mmol，1.2當量)，且將混合物加熱至回流5小時。完成後，將反應物冷卻至室溫且用1 M HCl淬滅。分離各層，且用DCM萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 12 g管柱，0−60% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈透明油狀之苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(61 mg，47%)及呈透明油狀之苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(35 mg，27%)。

【0302】 **步驟e**：在室溫下向含苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(61 mg，0.14 mmol，1.0當

量)之MeOH (2.25 mL，總共約0.05 M)中添加1 M NaOH (0.75 mL，0.75 mmol，5.4當量)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO (ELS)，Redisep 4 g管柱，0−60% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇(41 mg，88%)。

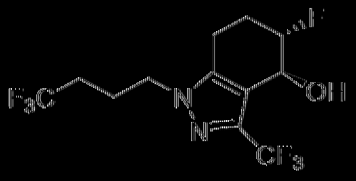


^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.86 (ddt, *J* = 47.2, 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.84 (dddd, *J* = 16.4, 6.0, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.2, 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 5H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.41, -66.01, -195.35。$C_{12}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值335.1，實驗值335.1。

實例52：(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇。

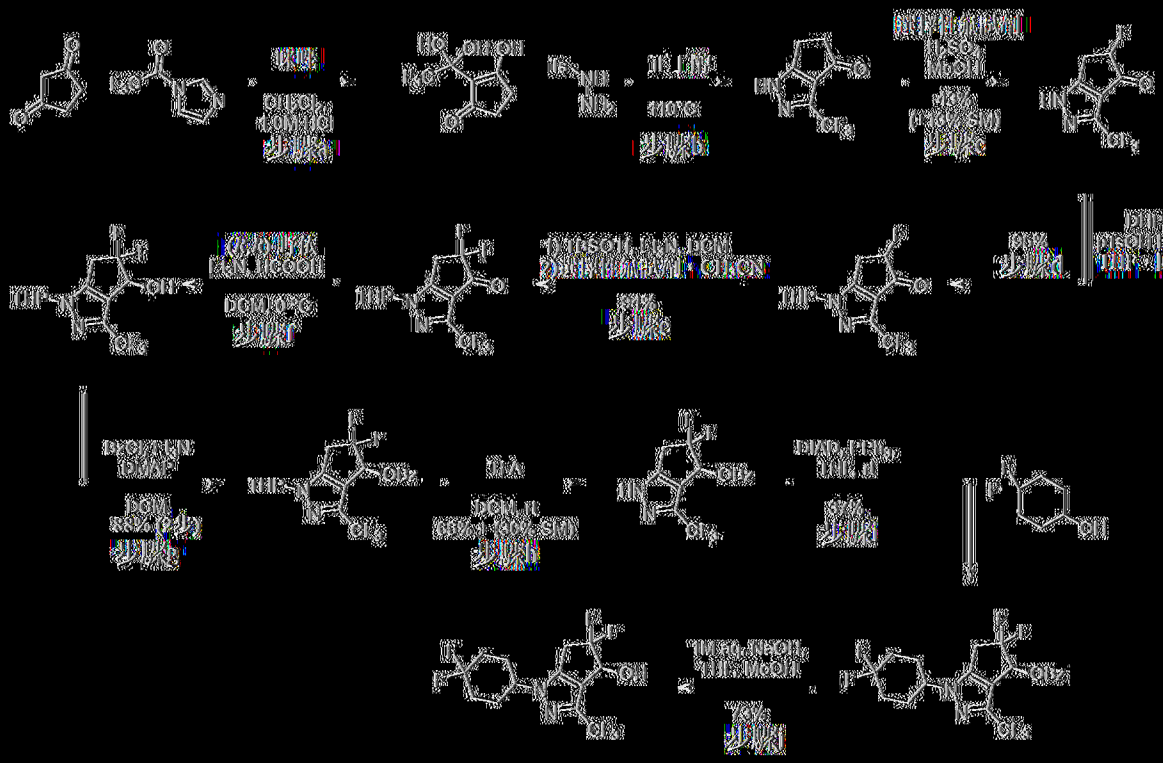
【0303】 **步驟f：**在室溫下向含苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(35 mg，0.080 mmol，1.0當量)之MeOH (2.25 mL，總共約0.025 M)中添加1 M NaOH (0.75 mL，0.75 mmol，9.4當量)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離合併之層，且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析

(ISCO (ELS)，Redisep 4 g管柱，0→60% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈透明油狀之(*4S*,5*S*)-5-氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇(6 mg，22%)。



^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.05 - 4.84 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.07 (m, 7H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.19, -65.99, -192.87。$C_{12}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值335.1，實驗值335.1。

實例53：(*4S*)-1-(4,4-二氟環丁基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0304] 步驟a.向3公升3頸圓底燒瓶中添加二氯甲烷(1.02 L)，接著添加環戊二酮(40.0 g，408 mmol)。經由加料漏斗逐滴添加1-(三氟乙醯基)哌啶(27.8 g，408 mmol)，保持內部溫度低於25°C。再攪拌4小時之

後，用1.0 M HCl (800 mL)淬滅反應物。過濾所形成之沈澱且用水洗滌。將濾餅抽吸乾燥，隨後在高真空下進一步乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(66.46 g，77%)。

【0305】 **步驟b.**將來自步驟a之產物(66.46 g，313 mmol)於正丁醇(782 mL，0.4 M)中之懸浮液加熱至110℃兩小時。冷卻至室溫後，將反應物濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，0-20% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(23 g，39%)。

【0306】 **步驟c**：向來自步驟b之產物(24.0 g，126.2 mmol，1.0當量)於MeOH (500 mL，0.25 M)中之溶液中添加選擇性氟試劑(67.1 g，189.3 mmol，1.5當量)及濃H_2SO_4 (0.3 mL)。在回流下加熱所得混合物15 h。冷卻至室溫之後，將0.3 M H_2SO_4 (50 mL)添加至反應混合物中。在回流下加熱所得混合物1 h。在冷卻至室溫後，反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/DCM，0至30%)純化，得到2-F茚酮產物(11.28 g，43%產率)。

【0307】 **步驟d**：向來自步驟c之產物(11.0 g，52.9 mmol，1.0當量)於THF (350 mL，0.15 M)中之溶液中添加DHP (7.2 mL，79.3 mmol，1.5當量)及*p*TsOH.H_2O (1.0 g，5.29 mmol，0.1當量)且使混合物回流隔夜。反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，且用EtOAc萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至60%)純化，得到受THP保護之吡唑(14.7 g，95%產率)。

【0308】 **步驟e**：在0℃下向來自步驟d之產物(13.5 g，46.2 mmol，1.0當量)及Et_3N (25.0 mL，185.0 mmol，4.0當量)於DCM (153 mL，0.3

M)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (21.0 mL，92.4 mmol，2.0當量)。將所得溶液在0℃下攪拌1.5 h，且隨後用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅。分離有機相，且用DCM萃取水相，隨後合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (231 mL，0.2 M)中，且在室溫下逐份添加選擇性氟試劑(24.6 g，69.3 mmol，1.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌30 min，隨後添加水及DCM，且用DCM萃取水相。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，10%至40%)純化，得到二氟-茚酮產物(13.6 g，94%產率)。

【0309】**步驟f**：向二氟-茚酮(13.2 g，42.5 mmol，1.0當量)於DCM (212 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (4.8 mL，127.5 mmol，3.0當量)及Et_3N (11.6 mL，85.0 mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (811 mg，1.28 mmol，0.03當量)且將所得混合物保持在冰箱中隔夜(4℃)。反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，分離有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物不經純化即使用。

【0310】**步驟g**：將來自步驟f之粗殘餘物溶解於DCM (212 mL，0.2 M)中，且添加Et_3N (11.6 mL，85.0 mmol，2當量)、BzCl (7.4 mL，63.8 mmol，1.5當量)及DMAP (519 mg，4.25 mmol，0.1當量)。使反應混合物回流隔夜且用飽和NH_4Cl淬滅。分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化，得到受苯甲醯基保護之茚醇產物(15.6 g，2步產率88%)。

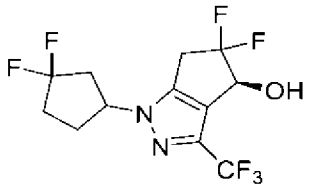
【0311】 **步驟h**：將來自步驟g之產物(15.5 g，37.2 mmol，1.0當量)溶解於DCM:TFA (9:1，180 mL，0.2 M)中，且將反應混合物在rt下攪拌4 h。用飽和$NaHCO_3$淬滅反應物，分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(EtOAc/己烷，20%至50%)純化，得到苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(8.24 g，66%產率)及4.74 g回收之起始物質。

【0312】 **步驟i**：向苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(70 mg，0.211 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (100 mg，0.381 mmol，1.8當量)及DIAD (75 µL，0.38 mmol，1.8當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將反應物濃縮於矽藻土上且直接藉由急驟層析(SiO_2，己烷/40% EtOAc)純化，得到烷基化產物(34.9 mg，37%)。

【0313】 **步驟j**：將步驟i之產物(34.9 mg，0.077 mmol，1.0當量)溶解於THF (0.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.40 mL，0.40 mmol，5.0當量)且將反應物攪拌30 min，直至LCMS指示起始物質完全耗盡。將反應物用EtOAc稀釋且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。分離水層且用另外EtOAc萃取。有機層經合併且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下濃縮且藉由急驟層析(SiO_2，己烷/40% EtOAc)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(19.5 mg，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (tt, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.24 (m, 2H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 2.02 - 1.81 (m, 2H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

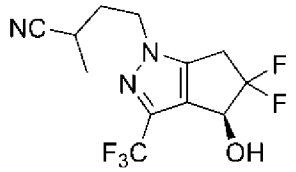
實例54：(*4S*)-1-(3,3-二氟環戊基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并

[*c*]吡唑-4-醇。



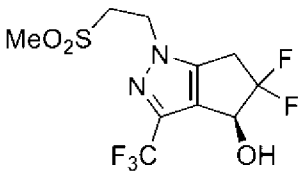
【0314】 以與針對實例5所描述類似之方式，經由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯與衍生自3,3-二氟環戊-1-醇之甲磺酸酯的反應製備標題化合物。化合物分離為α-分支鏈環戊基次甲基處之非鏡像異構物之1:1混合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.07 (m, 4H)。$C_{12}H_{11}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值333.1，實驗值333.1。

實例55：4-[(*4S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-1-基]-2-甲基丁腈。



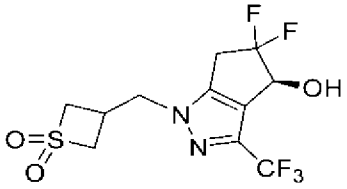
【0315】 以與實例3類似之方式由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (ddd, *J* = 11.9, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.11 (m, 2H), 3.65 - 3.22 (m, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 11.1, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H), 1.37 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H)。$C_{12}H_{12}F_5N_3O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值310.1，實驗值310.3。

實例56：(*4S*)-5,5-二氟-1-(2-甲基磺醯基乙基)-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



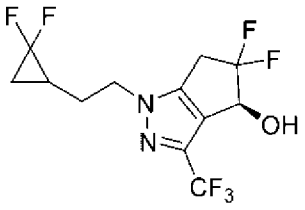
【0316】 以與實例1類似之方式由1-溴-2-甲基磺醯基乙烷及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (dd, *J* = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。$C_{10}H_{11}F_5N_2O_3S$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值335.1，實驗值335.0。

實例57：(*4S*)-1-[(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



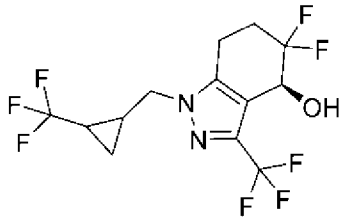
【0317】 以與針對實例5所描述類似之方式，使用衍生自(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲醇之甲磺酸酯與苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯的反應製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H)。$C_{11}H_{11}F_5N_2O_3SNa$之ESI MS $[M+Na]^+$，計算值369.0，實驗值369.0。

實例58：(*4S*)-1-[2-(2,2-二氟環丙基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



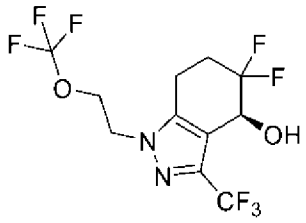
【0318】 以與針對實例1所描述類似之方式由2-(2-溴乙基)-1,1-二氟環丙烷及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.07 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 2H), 3.59 - 3.08 (m, 2H), 2.48 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.00 - 0.76 (m, 1H)。$C_{12}H_{11}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值333.1，實驗值333.1。

實例59：(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[[2-(三氟甲基)環丙基]甲基]-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



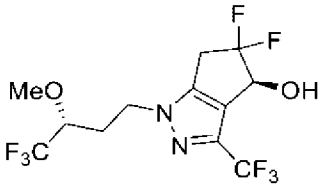
【0319】 以與針對實例2所描述類似之方式由[2-(三氟甲基)環丙基]甲醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.89 (s, 1H), 4.18 - 3.83 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.81 - 1.43 (m, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例60：(*4S*)-5,5-二氟-1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-*4H*-吲唑-4-醇。



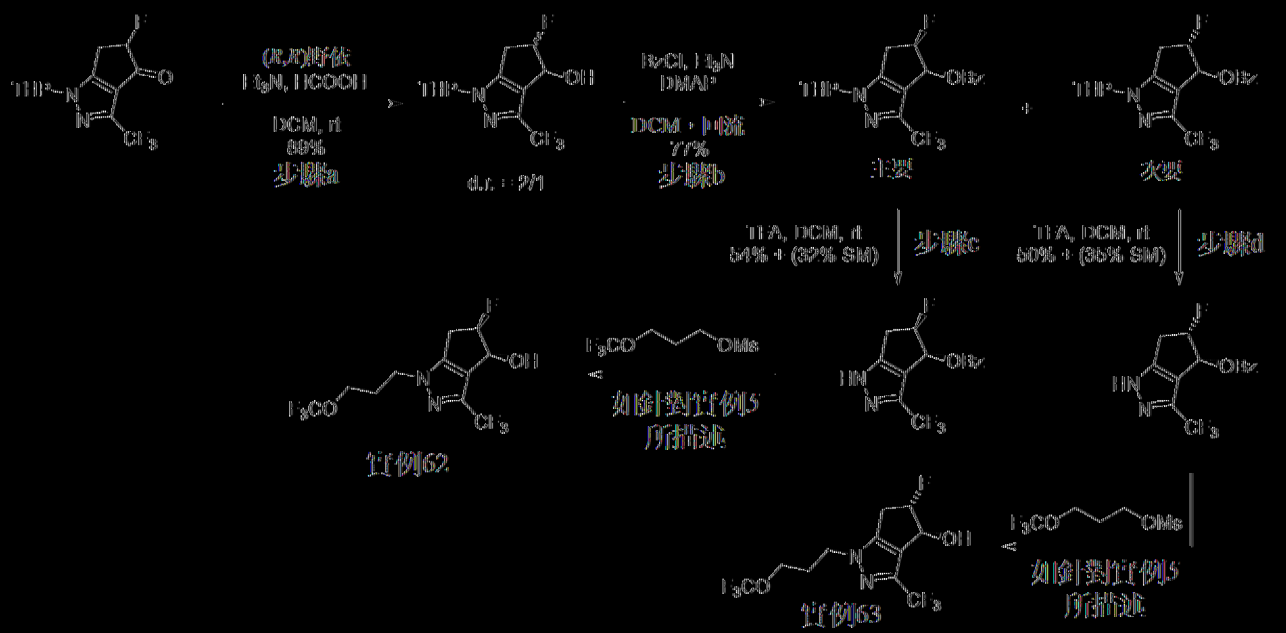
【0320】 以與針對實例2所描述類似之方式由2-(三氟甲氧基)乙醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.99 - 4.76 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 3.04 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.39 (m, 2H), 2.41 - 2.13 (m, 1H)。$C_{11}H_{10}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值355.1，實驗值355.0。

實例61：(*4S*)-5,5-二氟-1-[(*3R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0321】 以與實例12類似之方式由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 4H), 3.47 - 3.20 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (dddd, *J* = 15.2, 8.6, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.10 (dddd, *J* = 14.7, 9.6, 6.4, 5.1 Hz, 1H)。$C_{12}H_{15}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值368.1，實驗值368.0。

實例62：(*4S*,*5R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0322] 步驟a：向5-氟-1-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-酮(1.80 g，6.16 mmol，1.0當量)於DCM (30 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (0.70 mL，18.5 mmol，3.0當量)及Et_3N (1.7 mL，12.3 mmol，2.0當量)。在室溫下，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (196 mg，0.31 mmol，0.05當量)且將所得混合物在rt下攪拌3天。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/DCM，0至10%)純化，得到醇產物(1.61 g，89%產率，2:1 d.r.)。

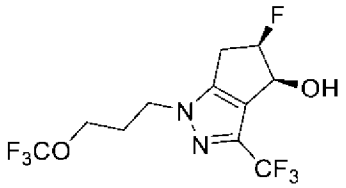
[0323] 步驟b：將來自步驟a之產物(1.50 g，5.1 mmol，1.0當量)溶解於DCM (25 mL，0.2 M)中，且添加Et_3N (1.4 mL，10.2 mmol，2當量)、BzCl (0.89 mL，7.65 mmol，1.5當量)及DMAP (62 mg，0.51 mmol，0.1當量)。使反應混合物回流隔夜且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅。分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至20%)純化，得到苯甲酸

[(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(1.11 g, 55%)及苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(456 mg, 22%)。

【0324】 **步驟c**：將苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(1.05 g，2.64 mmol，1.0當量)溶解於DCM:TFA (9:1，13 mL，0.2 M)中且將反應混合物在rt下攪拌4 h。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至50%)純化，得到苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(411 mg，50%產率)及367 mg回收之起始物質。

【0325】 **步驟d**：將苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(440 mg，1.10 mmol，1.0當量)溶解於DCM:TFA (9:1，5.5 mL，0.2 M)中且將反應混合物在rt下攪拌4 h。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離有機相，用DCM萃取水層，合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，20%至50%)純化，得到苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(188 mg，54%產率)及141 mg回收之起始物質。

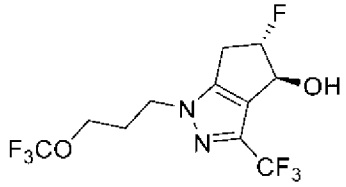
【0326】 以與針對實例5所描述類似之方式由苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯及衍生自3-(三氟甲氧基)丙-1-醇之甲磺酸酯製備(*4S*,*5R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0327】 ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.43 (ddt, *J* = 50.1, 6.1, 4.7 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 3H)。$C_{11}H_{11}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值337.1，實驗值337.0。

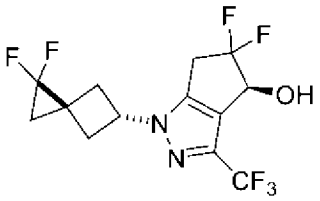
實例63：(*4S*,*5S*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。

【0328】 以與針對實例5所描述類似之方式由苯甲酸[(*4S*,*5S*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯及衍生自3-(三氟甲氧基)丙-1-醇之甲磺酸酯製備(*4S*,*5S*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



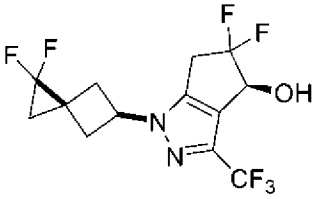
【0329】 ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.55 - 5.38 (m, 1H), 5.19 (dd, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 5.6, 6.0 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 20.2, 16.9, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 24.0, 17.0, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。$C_{11}H_{11}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值337.1，實驗值337.0。

實例64：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(3r,5r)-1,1-二氟螺[2.3]己-5-基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



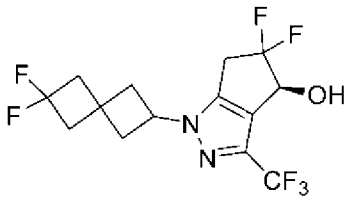
【0330】 以與針對實例53所描述類似之方式由(3s,5s)-2,2-二氟螺[2.3]己-5-醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.96 (tt, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.53 - 3.26 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H)。$C_{13}H_{12}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值345.1，實驗值345.1。

實例65：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(3s,5s)-1,1-二氟螺[2.3]己-5-基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



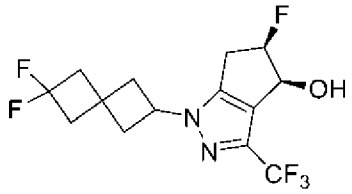
【0331】 以與針對實例53所描述類似之方式由(3r,5r)-2,2-二氟螺[2.3]己-5-醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.75 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H)。$C_{13}H_{12}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值345.1，實驗值345.1。

實例66：(4*S*)-1-{6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基}-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



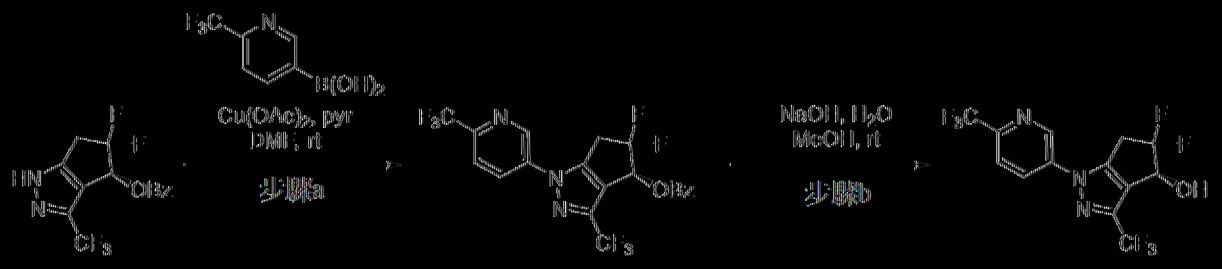
【0332】 以與針對實例53所描述類似之方式，由2,2-二氟螺[3.3]庚-6-醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環-戊[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.20 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 6H), 2.32 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H)。$C_{14}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值359.1，實驗值359.1。

實例67：(4*S*,5*R*)-1-{6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基}-5-氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0333】 以與針對實例53所描述類似之方式由2,2-二氟螺[3.3]庚-6-醇及苯甲酸[(4*S*,5*R*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環-戊[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42 (ddt, *J* = 50.7, 6.3, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 6H), 2.28 (dd, *J* = 6.2, 3.8 Hz, 1H)。$C_{14}H_{15}F_6N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值341.1，實驗值341.1。

實例68：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇

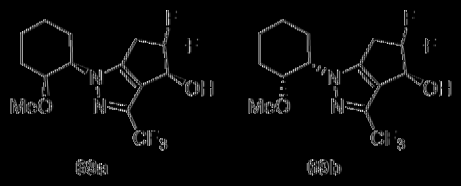


[0334] 步驟a：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯(107 mg，0.32 mmol，1.0當量)於DMF (2.1 mL，0.15 M)中之溶液中添加[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸([6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]boronic acid) (122 mg，0.64 mmol，2當量)、$Cu(OAc)_2$ (87 mg，0.48 mmol，1.5當量)及吡啶(51 μL，0.64 mmol，2.0當量)。將反應混合物在室溫下在空氣下攪拌16小時，此時將其用DCM稀釋，經矽藻土過濾，且在真空下濃縮。經由矽膠急驟層析(0至80% EtOAc/庚烷)純化粗殘餘物，得到產物(70 mg，46%產率)。

[0335] 步驟b：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-基]酯(70 mg，0.15 mmol，1.0當量)於MeOH (3 mL，0.05 M)中之溶液中添加1.0 M NaOH (0.75 mL，0.75 mmol，5.0當量)。將反應物在室溫下攪拌2小時，此時將其用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟層析(0至80% EtOAc/庚烷)純化粗殘餘物，得到產物(19 mg，34%產率)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.52 (m, 2H), 2.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H)。$C_{13}H_7F_8N_3O$之ESI MS [M+H]+，計算值374.1，實驗值374.1。

實例69a及69b：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丙基]-3-(三氟甲

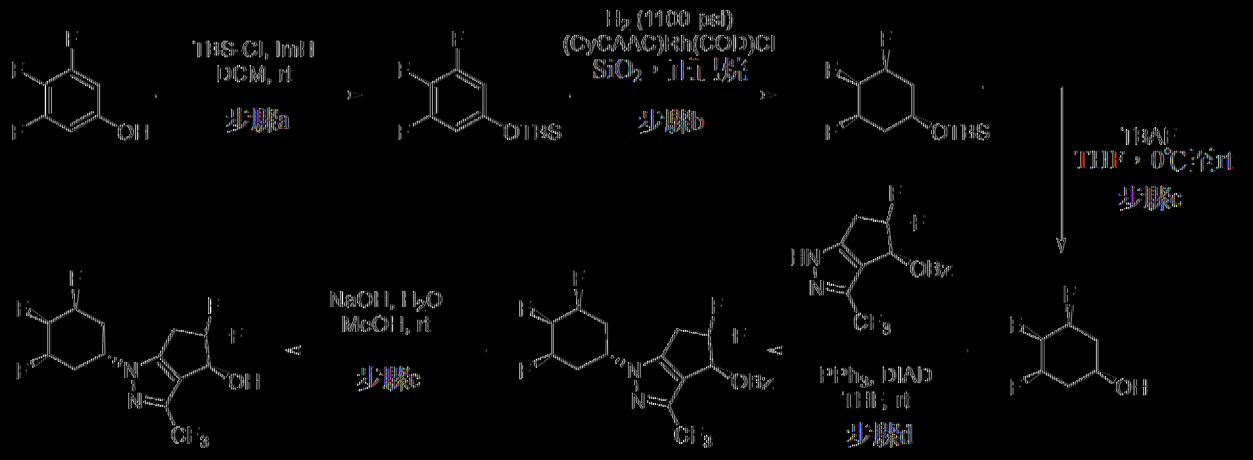
其)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丙基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



66a 66b

[0336] 以與針對實例53所描述類似之方式由反-2-甲氧基環丙-1-醇製備呈非鏡像異構物之不可分離混合物形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.29 (m, 10H)。$C_{14}H_{17}F_5N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值341.1，實驗值341.2。

實例70：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



[0337] 步驟a：向3,4,5-三氟苯酚(5.5 g，37.1 mmol，1.0當量)於DCM (75 mL, 0.5 M)中之溶液中添加咪唑(5.1 g，74.3 mmol，2.0當量)，接著添加TBS-Cl (6.7 g，44.6 mmol，1.2當量)。將反應混合物在室溫下攪拌兩小時，此時將其用水(150 mL)淬滅且用DCM (100 mL)萃取。合併

之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(8.6 g，88%產率)。

【0338】 **步驟b**：在內襯有鐵氟龍嵌條且配備有機械攪拌器之鋼製巴氏高壓容器(Parr bomb)中，將三級丁基-二甲基-(3,4,5-三氟苯氧基)矽烷(3.4 g，13.0 mmol，1.0當量)溶解於正己烷(26 mL，0.5 M)中。添加SiO_2 (5.8 g, 0.45 g/mmol)，接著添加(CyCAAC)Rh(COD)Cl (150 mg，0.25 mmol，0.02當量)。巴氏高壓容器用500 psi H_2加壓且排氣三次，隨後加壓至1100 psi H_2。將反應混合物在1100 psi H_2下在約300 rpm下攪拌72小時，此時將其減壓且反應混合物經矽藻土過濾。濾液直接在真空下濃縮且粗殘餘物經由矽膠急驟層析(0至80% DCM/己烷)純化，得到產物(891 mg，26%產率)。

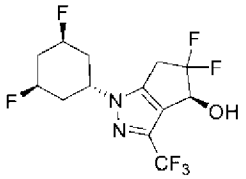
【0339】 **步驟c**：將三級丁基-二甲基-[順-3,4,5-三氟環己基]氧基矽烷(890 mg，3.32 mmol，1.0當量)於THF (17 mL，0.2 M)中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加TBAF (1.0 M THF溶液，5 mL，5 mmol，1.5當量)。在冰浴到期時，將反應混合物攪拌3小時且反應物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅，用EtOAc (100 mL)稀釋且分配。有機物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟層析(0至100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(380 mg，74%產率)。

【0340】 **步驟d**：向苯甲酸[(4S)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-基]酯(78 mg，0.23 mmol，1.0當量)於THF (2.3 mL，0.1 M)中之溶液中添加順-3,4,5-三氟環己-1-醇(71 mg，0.46 mmol，2.0當量)、PPh_3 (110 mg，0.42 mmol，1.8當量)及偶氮二甲酸二異丙酯

(91 μL，0.46 mmol，2.0當量)。將反應物在室溫下攪拌16小時，此時將其直接在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(49 mg，46%產率)。

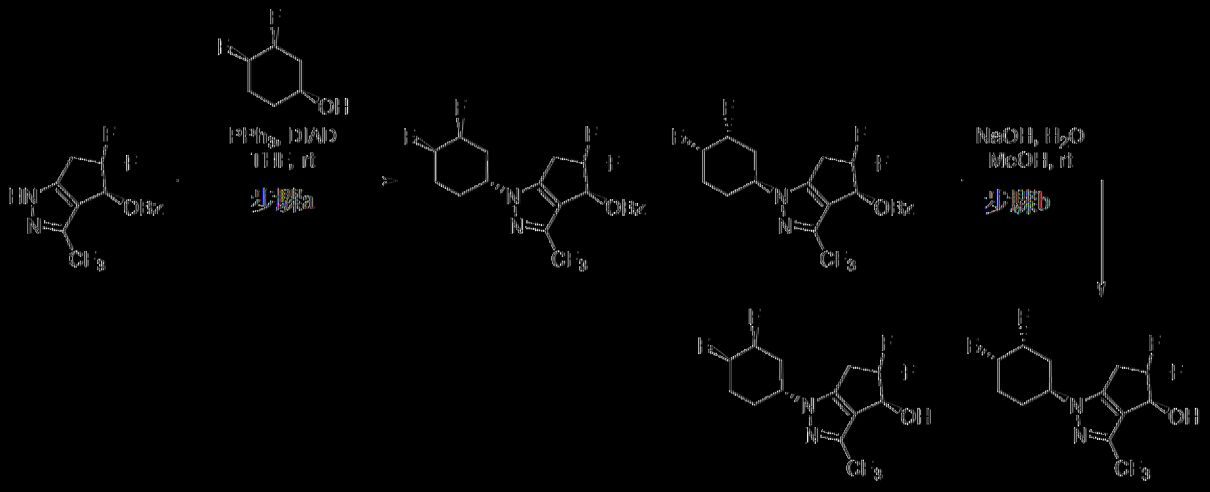
【0341】 **步驟e**：向苯甲酸[(4S)-5,5-二氟-1-[(3R,5S)-3,4,5-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-基]酯(49 mg，0.10 mmol，1.0當量)於MeOH (2 mL，0.05 M)中之溶液中添加1.0 M NaOH (0.5 mL，0.5 mmol，5.0當量)。將反應物在室溫下攪拌3小時，此時將其用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至80% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(26 mg，71%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.35 - 5.11 (m, 2H), 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.72 (m, 1H), 4.67 (tt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.24 (m, 2H), 2.66 - 2.23 (m, 4H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例71：(4*S*)-1-[(3*R*,5*S*)-3,5-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



【0342】 以與針對實例70所描述類似之方式由順-3,5-二氟環己-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.23 - 5.02 (m, 3H), 4.69 (tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.23 (m, 2H), 2.67 - 2.38 (m, 4H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 1.96 - 1.61 (m, 1H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

實例72及73：(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



[0343] 步驟a：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯(475 mg，1.43 mmol，1.0當量)於THF (14.3 mL，0.1 M)中之溶液中添加順-3,4-二氟環戊-1-醇(390 mg，2.86 mmol，2.0當量，以與針對實例70所描述類似之方式製備)、三苯基膦(676 mg，2.58 mmol，1.8當量)及偶氮二甲酸二異丙酯(0.56 mL，2.86 mmol，2.0當量)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，此時將其直接在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈約2:1之比的所需產物及對應的N2烷基化區位異構物之混合物。藉由反相製備型HPLC (Phenomenex C18管柱，20%至100% MeCN/H_2O)分離N1/N2區位異構物，得到呈非鏡像異構物之1:1混合物形式的所需N1區位異構物之純樣品(155 mg，24%產率)。非鏡像異構物之此混合物不經進一步純化即用於後續苯甲酸酯脫除保護其中。

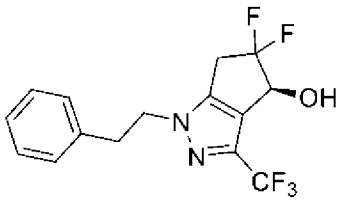
[0344] 步驟b：向苯甲酸[(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-基]酯及苯甲酸[(4*S*)-1-

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-基]酯(155 mg，0.34 mmol，1.0當量)於約13.5:1 MeOH/THF (約7.5 mL，約0.05 M)中之溶液中添加1.0 M NaOH (1.7 mL，1.7 mmol，5.0當量)。將反應物在室溫下攪拌1.5小時，此時將其用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟管柱層析(0至60% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈非鏡像異構物之1:1混合物形式之產物(100 mg，85%產率)。非鏡像異構物經正相製備型HPLC (Waters SunFire矽膠管柱，5% IPA/己烷)分離，得到(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4S)-1-[(1S,3R,4S)-3,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇之純樣品。

【0345】第一溶離非鏡像異構物(**DIAST-1**，30 mg，25%產率)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.23 - 5.03 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (tt, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.20 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.37 - 1.98 (m, 5H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

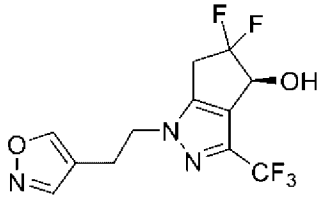
【0346】第二溶離非鏡像異構物(**DIAST-2**，30 mg，25%產率)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.24 - 5.03 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (tt, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.23 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 4H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

實例74：(4*S*)-5,5-二氟-2-(2-苯乙基)-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



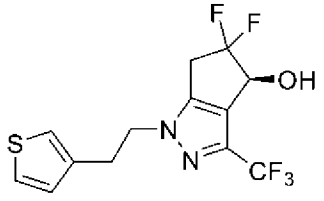
【0347】 以與針對實例1所描述類似之方式由(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及2-苯乙基溴製備標題化合物。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.22 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.08 (dd, *J*= 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.95 (td, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 3.27 (td, *J* = 16.5, 5.7 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H)。$C_{15}H_{13}F_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值= 333.1，實驗值333.1。

實例75：(4*S*)-5,5-二氟-1-[2-(1,2-噁唑-4-基)乙基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



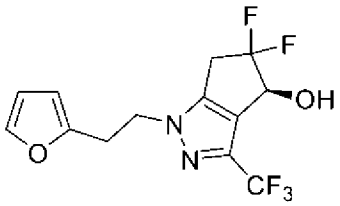
【0348】 以與針對實例1所描述類似之方式由(4S)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-醇及4-(2-溴乙基)異噁唑製備標題化合物。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 1H)。$C_{12}H_{10}F_5N_3O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值= 324.1，實驗值324.1。

實例76：(4*S*)-5,5-二氟-1-(2-噻吩-3-基乙基)-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



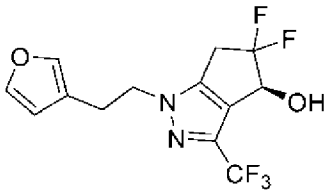
【0349】 以與針對實例1所描述類似之方式由(4S)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-醇及3-(2-溴乙基)噻吩製備標題化合物。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (td, *J* = 16.7, 15.1, 10.4 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 16.4, 15.5, 4.9 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 5.9, 2.1, 0.7 Hz, 1H)。$C_{13}H_{11}F_5N_2OS$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值= 339.1，實驗值339.1。

實例77：(4*S*)-5,5-二氟-1-[2-(呋喃-2-基)乙基]-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。



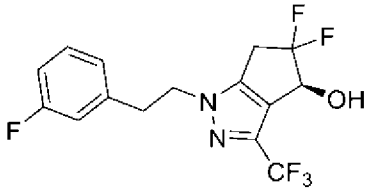
【0350】 以與針對實例53所描述類似之方式，經由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯與2-呋喃乙醇之反應製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (ddd, J = 16.5, 15.0, 10.4 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H)。$C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值323.2，實驗值323.1。

實例78：(4*S*)-5,5-二氟-1-[2-(呋喃-3-基)乙基]-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0351】 以與實例53類似之方式由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯與3-呋喃乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.12 - 5.87 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (td, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H)。$C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值323.2，實驗值323.1。

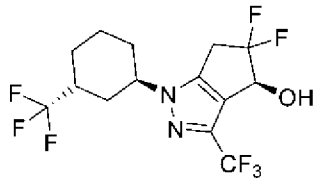
實例79：(4*S*)-5,5-二氟-1-[2-(3-氟苯基)乙基]-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0352】 以類似於實例1之方式由苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯及3-氟苯乙基溴製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 16.4, 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.56 (td, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H)。$C_{15}H_{12}F_6N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值351.3，實驗值351.1。

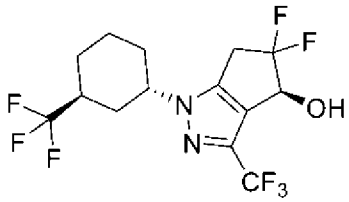
實例80：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(1*R*)-3-(三氟甲基)環己基]-

1H,4H,5H,6H-環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0353】以與針對實例53所描述類似之方式由*rel*-(1*R*,3*S*)-3-(三氟甲基)環己醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.18 (m, 2H), 2.80 (ddq, J = 13.4, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.01 (ddd, J = 13.8, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 1.89 (ddq, J = 13.1, 8.8, 4.6 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J = 16.3, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.66 (dtd, J = 12.6, 8.5, 3.7 Hz, 1H)。$C_{14}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值379.3，實驗值379.1。

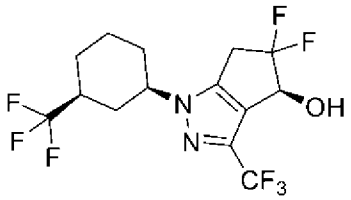
實例81：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(三氟甲基)環己基]-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0354】以與針對實例53所描述類似之方式由*rel*-(1*R*,3*S*)-3-(三氟甲基)環己醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.6, 15.1, 10.2 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J = 16.5, 15.6, 4.6 Hz, 1H), 2.75 (ddp, J = 13.8, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 18.7, 13.9, 9.5, 5.5 Hz, 2H), 1.89 (ddt, J = 13.4, 8.1, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (dddd, J = 41.8, 17.0, 8.8, 4.4 Hz, 2H)。$C_{14}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值

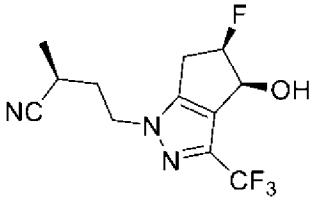
379.3，實驗值379.1。

實例82：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(1*R*,3*S*)-3-(三氟甲基)環己基]-1H,4H,5H,6H-環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0355】以與針對實例53所描述類似之方式由3-(三氟甲基)環己醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.06 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.13 (tt, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 16.6, 15.1, 10.2 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 16.5, 15.5, 4.7 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 2.23 (dtt, J = 11.6, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.46 (dt, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 1.38 (td, J = 12.7, 12.0, 2.9 Hz, 1H)。$C_{14}H_{14}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值379.3，實驗值379.1。

實例83：(2*S*)-4-[(4*S*,5*R*)-5-氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-1-基]-2-甲基丁腈。



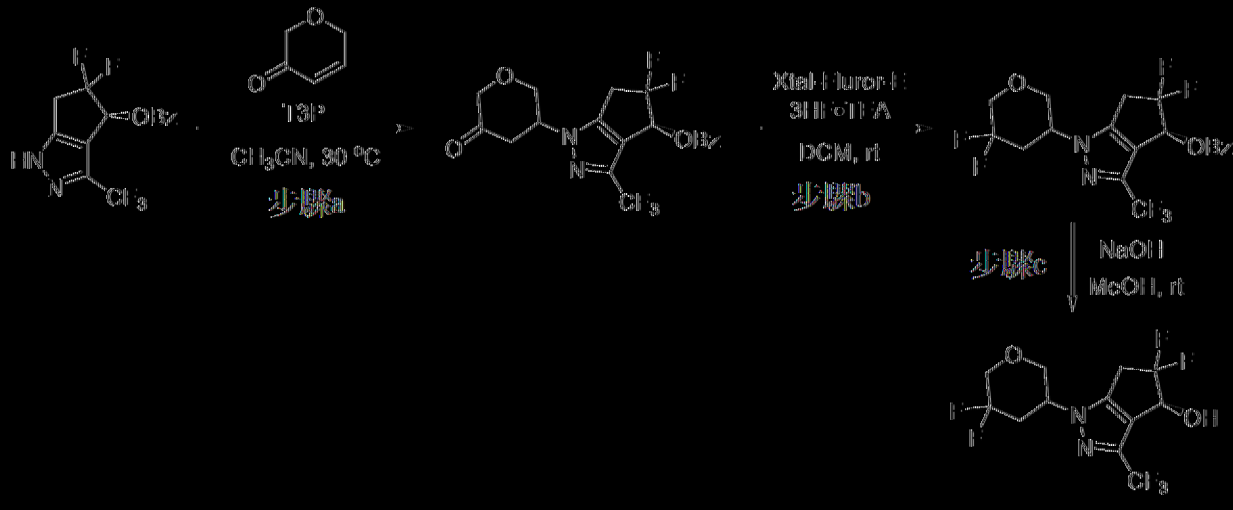
【0356】以與針對實例3所描述類似之方式由苯甲酸[(*4S*,*5R*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-*4H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.46 (ddt, J = 50.7, 6.3, 4.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 1H), 4.37 - 4.09 (m, 2H), 3.36 - 3.00 (m, 2H), 2.57 (dddd, J = 14.2, 12.1, 6.1, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 2.31

(ddd, J = 14.7, 9.5, 6.7, 5.2 Hz, 1H), 2.19 – 1.99 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{12}H_{13}F_4N_3O$之ESI MS [M+H]+，計算值292.3，實驗值292.1。

實例84：3-{[(4*S*,5*R*)-5-氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-1H,4H,5H,6H-環戊并[c]吡唑-1-基]甲基}-1λ⁶-硫環丁烷-1,1-二酮。

[0357] 以與實例62類似之方式由苯甲酸[(4*S*,5*R*)-5-氟-1-(噁烷-2-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47 (dq, J = 50.6, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 4H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H)。$C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$之ESI MS [M+H]+，計算值329.3，實驗值329.1。

實例85：(4*S*)-1-(5,5-二氟噁烷-3-yl)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1H,4H,5H,6H-環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0358] 步驟a：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(250 mg，0.75 mmol)於CH_3CN (2.5 mL)之溶液中添加2*H*-哌喃-3(6*H*)-酮(110 mg，1.12 mmol)及T3P (丙烷膦酸酐，360 mg，1.12

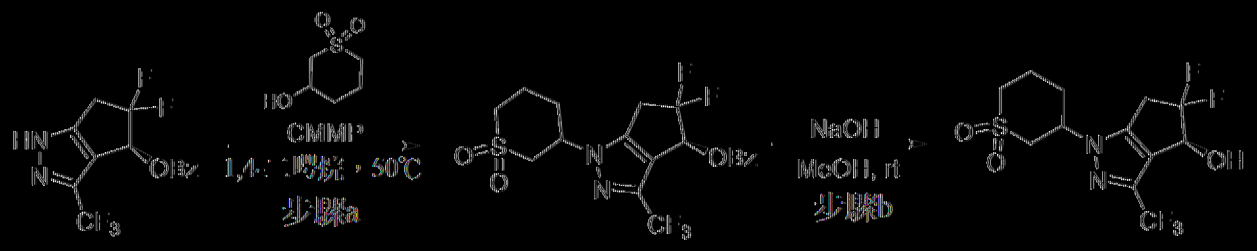
mmol)。將所得混合物加熱至30℃持續12 h。冷卻至室溫後，將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(10.0 mL)小心地淬滅且用二氯甲烷(10.0 mL)稀釋。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到對應的酮化合物。藉由急驟管柱層析(矽膠，己烷/EtOAc梯度)純化粗殘餘物，得到產物(199 mg，61%)。

【0359】 **步驟b**：向來自步驟a之酮(128 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液中添加XtalFluor-E (N,N-二乙基-(*S*,*S*)-二氟硫亞胺四氟硼酸鹽，133 mg，0.60 mmol)及3HF.TEA (98 mg，0.60 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得溶液用EtOAc (10.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10.0 mL)洗滌。分離有機相，且另外用EtOAc (2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥且粗產物藉由管柱層析(矽膠，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(46 mg，2.9 mmol，34%)。

【0360】 **步驟c**：在環境溫度下向步驟b之烷基化產物(25.0 mg，0.055 mmol)於MeOH (2.0 mL)及THF (1.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.6 mL，0.55 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (10.0 mL)稀釋反應物。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(矽膠，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(8.1 mg，0.023 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.47 (td, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.98 (ddt, J = 12.8, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.53 -

3.25 (m, 2H), 2.89 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.24 (m, 1H)。$C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$之ESI MS [M+H]⁺，計算值349.3，實驗值349.1。

實例86：3-[(4*S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-1-基]-1λ⁶-噻吩-1,1-二酮。



[0361] 步驟a：向苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吡唑-4-基]酯(160 mg，0.48 mmol)及四氫-2H-硫哌喃-3-醇1,1-二氧化物(145 mg，0.96 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加氰基亞甲基三甲基膦(CMMP) (1.9 ml，1 mol/L)。將所得混合物加熱至50℃持續12 h。冷卻至室溫後，將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(10.0 mL)小心地淬滅且用二氯甲烷(10.0 mL)稀釋。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到對應的酮化合物。藉由急驟管柱層析(矽膠，DCM/MeOH梯度)純化粗殘餘物，得到產物(42 mg，19%)。

[0362] 步驟b：在環境溫度下向步驟a之烷基化產物(42.0 mg，0.09 mmol)於MeOH (2.0 mL)及THF (1.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL，0.45 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (15.0 mL)稀釋反應物。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(矽膠，DCM/MeOH梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(12.6 mg，0.035 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.07 (dt, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H),

4.58 (ddt, J = 11.9, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 13.7, 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.23 (m, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 14.8, 12.3, 4.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.07 (m, 4H)。$C_{12}H_{13}F_5N_2O_3S$之ESI MS [M+H]+，計算值361.3，實驗值361.1。

實例87：(4*S*)-1-[(3*S*)-5,5-二氟哌啶-3-基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。

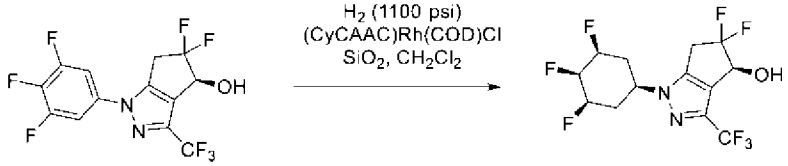
[0363] 根據實例85之合成中所描述之方案製備起始物質。

[0364] 步驟a：向酮(133 mg，0.31 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液中添加去脫氧加氟物(342 mg，1.54 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。所得溶液用二氯甲烷(10.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10.0 mL)洗滌。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥。向粗產物之溶液中添加*m*CPBA (54 mg，0.31 mmol)。所得溶液用二氯甲烷(10.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10.0 mL)洗滌。分離有機相，且另外用二氯甲烷(2×5.0 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

[0365] 步驟b：在環境溫度下向步驟b之烷基化產物於MeOH (4.0 mL)及THF (2.0 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.5 mL，1.5 mmol)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (15.0 mL)稀釋反應物。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(矽膠，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油

狀之標題化合物(2.1 mg，0.006 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98 (ddt, J = 12.8, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.63 (ddd, J = 27.0, 12.3, 2.2 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 16.0, 9.9 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 16.1, 4.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 2H)。$C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值349.3，實驗值349.1。

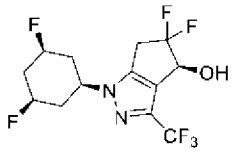
實例88：(4S)-5,5-二氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0366】類似於實例114製備(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇起始物質。在內襯有鐵氟龍嵌條且配備有機械攪拌器之不鏽鋼巴氏高壓釜(Parr autoclave)中，將此受質(0.23 g，0.64 mmol，1當量)溶解於二氯甲烷(1.5 mL，0.4 M)中。添加矽膠(0.29 g，在烘箱中在180℃下乾燥)，接著添加(CyCAAC)Rh(COD)Cl (7 mg，0.013 mmol，0.02當量)。高壓釜用500 psi H_2加壓且排氣三次，隨後加壓至1100 psi H_2。將反應混合物在1100 psi H_2下在約300 rpm下攪拌18小時，此時將其減壓且反應混合物經矽藻土過濾。直接在真空下濃縮濾液且粗殘餘物經由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到在環己烷部分處具有未知非鏡像異構物之混合物形式的產物(4 mg，2%產率，dr=2:1有利於所需產物)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34 - 5.12 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.78 - 4.41 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.56 -

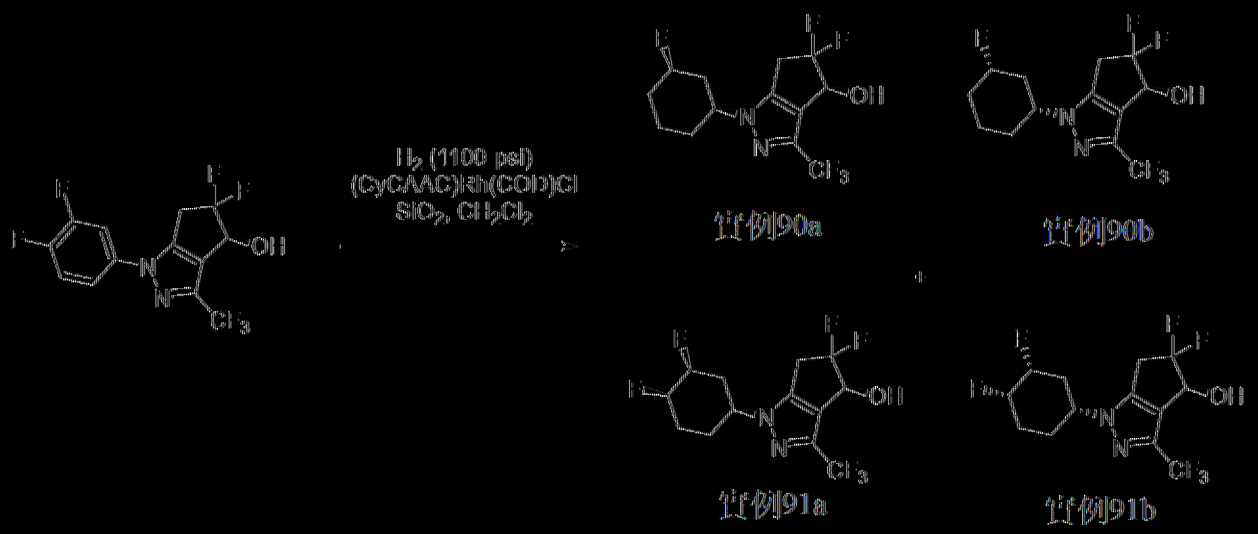
3.40 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 16.5, 15.4, 4.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.20 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$，主要差向異構物) δ -61.86, -95.32 (d, J = 235.1 Hz), -101.78 (d, J = 234.0 Hz), -193.04 (d, J = 14.7 Hz), -218.28 (d, J = 14.7 Hz)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例89：(4*S*)-1-[(3*R*,5*S*)-3,5-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0367】 以與針對實例88所描述類似之方式由對應芳族化合物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 16.5, 15.2, 10.1 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 16.5, 15.5, 4.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.8, -95.27 (d, J = 235.1 Hz), -101.73 (d, J = 235.1 Hz), -179.19。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.2。

實例90a及90b以及實例91a及91b：(4*S*)-1-[(rel-1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及**(4*S*)-5,5-二氟-1-[(rel-1*S*,3*R*)-3-氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。**



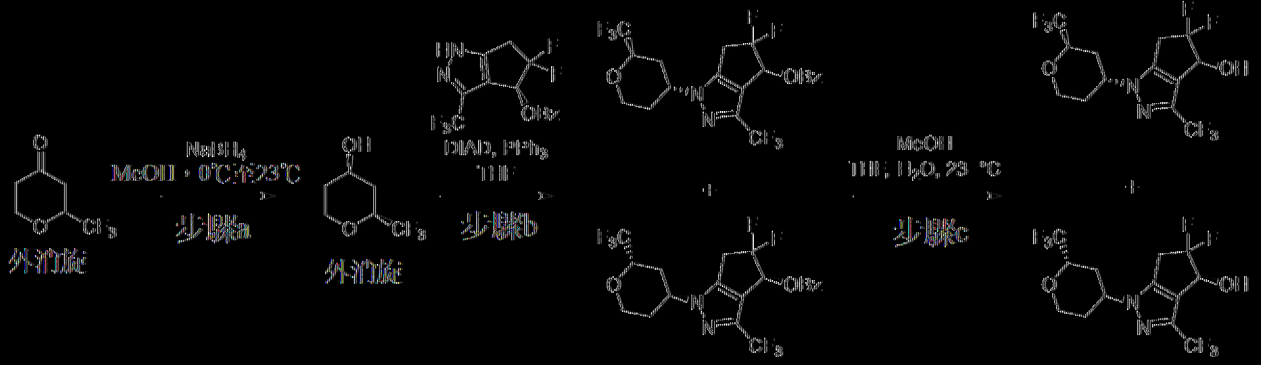
[0368] 類似於實例114製備(4*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇起始物質。在內襯有鐵氟龍攪拌條且配備有機械攪拌器之不鏽鋼巴氏高壓釜中，將此受質(125 mg，0.37 mmol，1當量)溶解於二氯甲烷(1.5 mL，0.25 M)中。添加矽膠(165 mg，在烘箱中在180℃下乾燥)，接著添加(CyCAAC)Rh(COD)Cl (4.2 mg，0.007 3 mmol，0.02當量)。高壓釜用500 psi H_2加壓且排氣三次，隨後加壓至1100 psi H_2。將反應混合物在1100 psi H_2下在約300 rpm下攪拌18小時，此時將其減壓且反應混合物經矽藻土過濾。直接在真空下濃縮濾液且粗殘餘物經由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，分別得到呈非鏡像異構混合物形式之兩種產物。

[0369] 第一溶離異構物(2) (實例90a/b，DIAST-1)：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(rel-1*S*,3*R*)-3-氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇(4 mg，0.012 mmol，3%產率，無色油)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.79 – 4.38 (m, 1H), 4.32 – 3.97 (m, 1H), 3.45 (dddd, J = 17.2, 15.3, 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.32 (td, J = 16.0, 4.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 3H), 1.79 – 1.63 (m, 1H), 1.55 – 1.29 (m, 2H)。^{19}F

NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.68, -95.29 (d, J = 234 Hz), -101.86 (d, J = 234 Hz), -171.00 (d, J = 10.5 Hz)。$C_{13}H_{14}F_6N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值329.1，實驗值329.0。

[0370] 第二溶離異構物(2) (實例91a/b，DIAST-2)：(4*S*)-1-[(rel-1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇(4 mg，0.012 mmol，3%產率，無色油)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.12 - 4.90 (m, 2H), 4.79 - 4.41 (m, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 3.56 - 3.28 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.47 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.75, -95.35 (dd, J = 235.1, 20.3 Hz), -101.89 (dd, J = 235.1, 13.0 Hz), -178.12 - -189.21 (m), -199.90 - -207.17 (m)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值347.1，實驗值347.1。

實例92及93：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*R*,4*R*)-2-(三氟甲基)哌烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)哌烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0371] 步驟a：將2-(三氟甲基)哌烷-4-酮(1.0 g，5.9 mmol，1當量)於無水甲醇(15 mL，0.4 M)中之溶液置放於配備有磁攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中。將反應混合物冷卻至0℃，且一次性添加NaBH4 (0.27 g，7.1 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌反應物1 h。一旦TLC分析指示初始酮完全

消失，則將反應物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 M鹽酸水溶液(20 mL)小心地淬滅。分離有機相，且另外用EtOAc (2×30 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，得到呈單一順式非鏡像異構物之2-(三氟甲基)喔烷-4-醇(0.73 g，4.3 mmol，72%產率)。

【0372】 **步驟b**：將苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(104.0 mg，0.31 mmol，1當量)、外消旋順式-2-(三氟甲基)喔烷-4-醇(64.0 mg，0.38 mmol，1.2當量)及PPh_3 (100.0 mg，0.38 mmol，1.2當量)於THF (1.5 mL，0.2 M)中之混合物置放於配備有磁攪拌棒之2打蘭小瓶中。在N_2氛圍下將混合物冷卻至0℃，且添加DIAD (75 μL，0.38 mmol，1.2當量)。使所得溶液升溫至環境溫度且攪拌隔夜。將溶液在減壓下濃縮至乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)直接分級分離，產生呈兩種非鏡像異構物之混合物形式之所需偶合產物(111.0 mg，0.23 mmol，74%產率)。

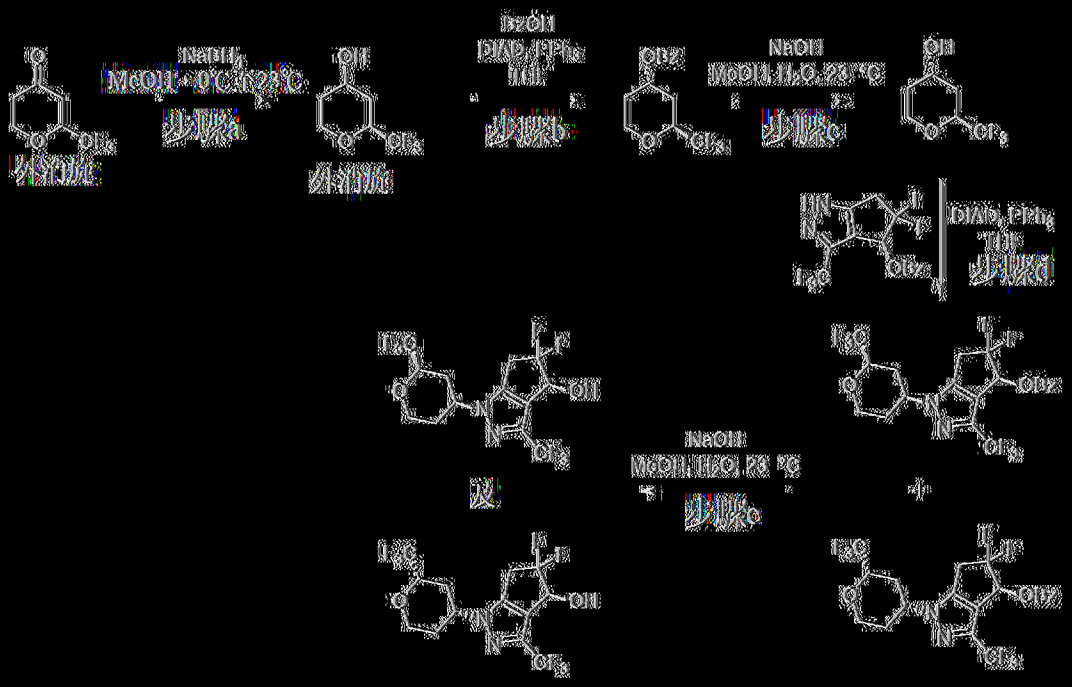
【0373】 **步驟c**：在環境溫度下向步驟b之差向異構物混合物(111.0 mg，0.23 mmol，1當量)於MeOH (4.6 mL，0.05 M)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.2 mL，1.2 mmol，5當量)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (25.0 mL)及1 M NaOH水溶液(25.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×15.0 mL)及鹽水(15.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，分別得到(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*R*,4*R*)-2-(三氟甲基)喔烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[2-(三氟

甲基)噁烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。

【0374】 第一溶離異構物(**DIAST-1**，35 mg，0.092 mmol，40%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.5, 15.3, 10.1 Hz, 1H), 3.29 (td, J = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.75, -77.47, -95.34 (d, J = 234.5 Hz), -101.73 (d, J = 235.1 Hz)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值381.1，實驗值381.1。

【0375】 第二溶離異構物(**DIAST-2**，32 mg，0.084 mmol，37%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.45 (m, 2H), 4.19 - 3.86 (m, 2H), 3.54 - 3.21 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.74, -77.52, -95.39 (d, J = 235.0 Hz), -101.66 (d, J = 234.6 Hz)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值381.1，實驗值381.2。

實例94及95：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*R*,4*S*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0376] 步驟a：根據實例92之方案進行。

[0377] 步驟b：將外消旋順式-2-(三氟甲基)哌烷-4-醇(0.67 mg，3.94 mmol，1.0當量)、苯甲酸(0.58 g，4.73 mmol，1.2當量)及PPh_3(1.24 g，4.73 mmol，1.2當量)於THF (20.0 mL，0.2 M)中之混合物置放於配備有磁攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中。在N_2氛圍下將混合物冷卻至0℃，且歷經10 min時段逐滴添加DIAD (0.93 mL, 4.73 mmol, 1.2當量)以維持反應溫度低於+10℃。使所得溶液升溫至環境溫度且攪拌2 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)直接分級分離，產生呈淡黃色油狀之所需偶合產物(1.02 g，0.23 mmol，3.72 mmol，94%產率)。

[0378] 步驟c：在環境溫度下向步驟b之苯甲酸酯(1.02 g，3.72 mmol，1當量)於MeOH (25.0 mL，0.15 M)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(18.0 mL，18.0 mmol，5當量)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則將反應混合物在減壓下濃縮至20 mL且用EtOAc (50 mL)稀釋。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2x20.0 mL)

及鹽水(20.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化為呈無色液體之所需醇(0.5 g，2.94 mmol，79%產率)。

【0379】 **步驟d**：將苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯(200.0 mg，0.6 mmol，1當量)、外消旋反式-2-(三氟甲基)噁烷-4-醇(100.0 mg，0.72 mmol，1.2當量)及PPh_3 (190.0 mg，0.72 mmol，1.2當量)於THF (3.0 mL，0.2 M)中之混合物置放於配備有磁攪拌棒之2打蘭小瓶中。在N_2氛圍下將混合物冷卻至0℃，且添加DIAD (140 μL，0.72 mmol，1.2當量)。使所得溶液升溫至環境溫度且攪拌4 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)直接分級分離，產生呈白色固體狀之呈兩種非鏡像異構物之混合物形式的所需烷基化產物(80 mg，0.17 mmol，27%產率)。

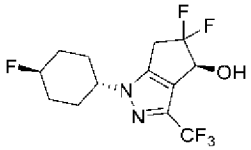
【0380】 **步驟e**：在環境溫度下向步驟d之差向異構物混合物(80.0 mg，0.17 mmol，1當量)於MeOH (3.3 mL，0.05 M)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.8 mL，1.2 mmol，5當量)。攪拌所得混合物1 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (20.0 mL)及1 M NaOH水溶液(20.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，分別得到(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(*2R,4S*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4S)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(*2S,4R*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。

【0381】 第一溶離異構物(**DIAST-1**，23 mg，0.060 mmol，36%產

率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (ddd, J = 12.1, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.6, 15.3, 10.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.79, -78.85, -95.34 (d, J = 235.3 Hz), -101.79 (d, J = 235.0 Hz)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值381.1，實驗值381.3。

【0382】 第二溶離異構物(**DIAST-2**，25 mg，0.066 mmol，40%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.30 (ddd, J = 12.1, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 3.87 (ddt, J = 11.8, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 15.9, 10.0 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 16.0, 4.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 1.97 (m, 2H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值381.1，實驗值381.1。

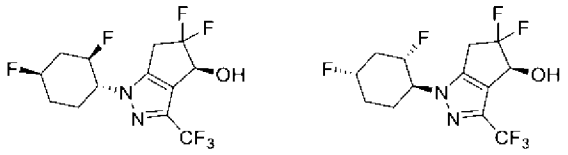
實例96：(4*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟環己基)-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0383】 以與針對實例1所描述類似之方式由順-4-氟環己-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 3.64 (m, 1H), 3.43 (td, J = 16.0, 10.2 Hz, 1H), 3.30 (td, J = 16.1, 4.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m,

2H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.64, -95.36 (d, J = 234.8 Hz), -101.82 (d, J = 235.0 Hz), -174.69。$C_{13}H_{14}F_6N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值329.1，實驗值329.1。

實例97及98：(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



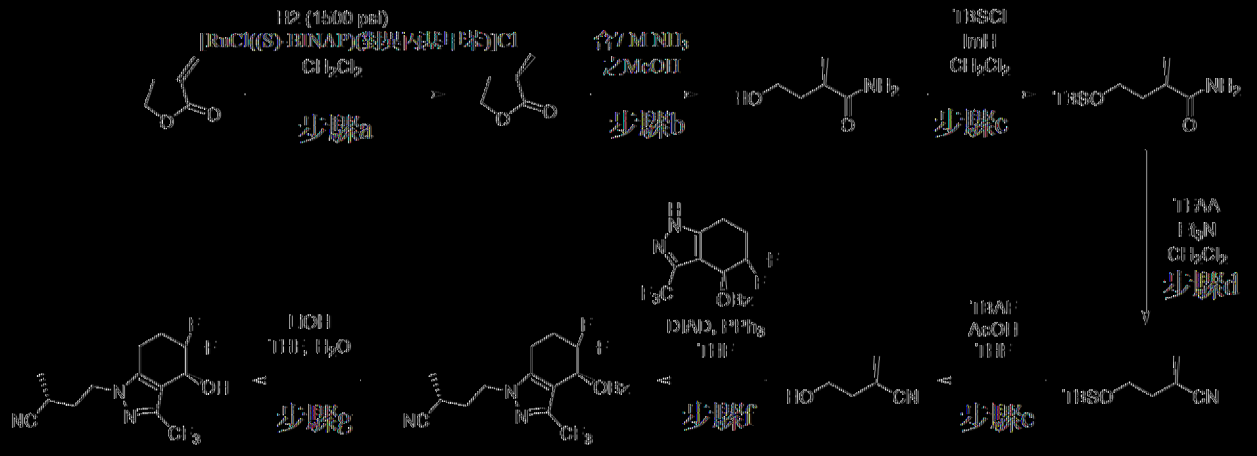
【0384】以與針對實例1所描述類似之方式由順-4-氟環己-1-醇製備標題化合物。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度，0至30%，歷經30分鐘)純化粗產物，分別得到(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2,4-二氟環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。

【0385】第一溶離異構物(**DIAST-1**)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.46 (m, 2H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 3.45 (td, J = 16.2, 10.2 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 16.7, 15.7, 4.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.74, -95.22 (d, J = 234.7 Hz), -101.77 (d, J = 234.9 Hz), -176.39, -179.25。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

【0386】第二溶離異構物(**DIAST-2**)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (ddd, J = 11.9, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.48 (m, 2H), 4.06 - 3.92

(m, 1H), 3.56 – 3.24 (m, 2H), 2.90 – 2.67 (m, 1H), 2.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 1H)。19F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.76, -95.17 (d, J = 234.1 Hz), -101.92 (d, J = 233.5 Hz), -176.41 (d, J = 4.1 Hz), -179.68 (d, J = 4.0 Hz)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值347.1，實驗值347.1。

實例99：(2*R*)-4-[(4*S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-1-基]-2-甲基丁腈。



[0387] 步驟a：將α-亞甲基-γ-丁內酯(10.0 g，0.1 mol，1當量)及[RuCl((*S*)-BINAP)(對異丙基甲苯)]Cl (0.95 g，1.0 mmol，0.01當量)於二氯甲烷(20 mL，5 M)中之混合物置放於配備有攪拌棒、浸沒至溶液中之氫氣入口針及在溶液上方之氫氣出口針的100 mL圓底燒瓶中。使氫氣鼓泡通過溶液20 min。隨後將所得均勻混合物轉移至不鏽鋼高壓釜中且在環境溫度下在氫氣氣圍(1500 psi)下攪拌48 h。一旦氫氣自高壓釜釋放，則物質直接藉由管柱層析(SiO_2，CH_2Cl_2/MTBE梯度)分級分離，得到所需產物(10.0 g，0.1 mol，100%產率)。藉由在步驟f中使醇與吡唑部分偶合後，對非鏡像異構混合物進行^{1}H NMR分析來確定還原之鏡像選擇性(80% *ee*)。

[0388] 步驟b：將步驟a之內酯(10.0 g，0.1 mol)與含7 M NH_3之

MeOH (100 mL)混合且在環境溫度下攪拌48 h。一旦^{1}H NMR分析指示起始物質完全耗盡，則在減壓下濃縮反應物，藉由與二氯甲烷(2×100 mL)共蒸發移除殘餘溶劑及氨，且真空乾燥殘餘物，得到呈無色蠟質油狀之所需一級醯胺(11.8 g，0.1 mol，97%產率)。

【0389】 **步驟c**：將步驟b之一級醯胺(1.0 g，8.5 mmol，1當量)及咪唑(17.9 mmol)於二氯甲烷(43.0 mL，0.2 M)中之溶液冷卻至0℃。隨後添加TBSCl (1.35 g，9.0 mmol，1.05當量)，且將反應物在環境溫度下攪拌2 h。所得溶液用二氯甲烷(50 mL)稀釋且用水(2×100 mL)洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。所得粗產物不經純化即直接用於下一步驟。

【0390】 **步驟d.**將步驟c之產物溶解於二氯甲烷(43 mL，0.2 M)中，添加三乙胺(5.9 mL，42.5 mmol，5當量)，且將所得溶液冷卻至0℃。歷經20 min時段逐滴添加三氟乙酸酐(3.5 mL，25.5 mmol，3當量)，且將反應混合物在0℃下再攪拌20 min。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則將反應物用二氯甲烷(40 mL)稀釋，用1 M HCl水溶液(2×70 mL)、水(70 ml)及飽和$NaHCO_3$水溶液(2×70 mL)洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化粗產物，得到呈無色液體狀之所需腈(1.1 g，5.2 mmol，兩步產率62%)。

【0391】 **步驟e.**向冷卻至0℃之AcOH (8.7 mL，0.152 mol，2.05當量)於THF (200 mL)中之溶液中添加TBAF於THF中之溶液(147 mL，0.147 mol，2.0當量，1 M溶液)。將混合物在0℃下攪拌5 min，隨後歷經20 min逐滴添加步驟d之TBS-醚溶液(15.7 g，7.4 mmol，1當量)。使所得溶液升溫至室溫且攪拌18 h。反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水

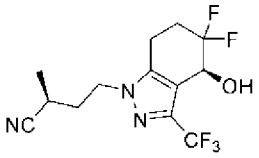
(2×200 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2×150 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離液體殘餘物，得到呈無色液體狀之所需醇(4.4 g，0.044 mol，60%產率)。

【0392】 **步驟f.**將苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(300.0 mg，0.87 mmol，1當量)、步驟e之醇(95.0 mg，0.95 mmol，1.1當量)及PPh_3 (250.0 mg，0.95 mmol，1.1當量)於THF(4.5 mL，0.2 M)中之混合物置放於配備有磁攪拌棒之2打蘭小瓶中。在N_2氛圍下將混合物冷卻至0℃，且添加DIAD (190 μL，0.95 mmol，1.1當量)。使所得溶液升溫至環境溫度且攪拌16 h。將溶液在減壓下濃縮至乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)直接分級分離，產生呈無色油狀之所需烷基化產物(151 mg，0.35 mmol，41%產率)。

【0393】 **步驟g**：在環境溫度下向來自步驟f之產物(150.0 mg，0.35 mmol，1當量)於THF (2.2 mL)及水(1.2 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(74 mg，1.8 mmol，5當量)。攪拌所得混合物2 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則用EtOAc (20.0 mL)及1 M NaOH水溶液(20.0 mL)稀釋反應物。分離有機相且再次用1 M NaOH水溶液(2×10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌以移除殘餘苯甲酸。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾燥，且粗產物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(94 mg，0.29 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 - 4.68 (m, 1H), 4.45 - 4.05 (m, 2H), 2.98 (ddd, J = 16.5, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_5N_3O$之ESI

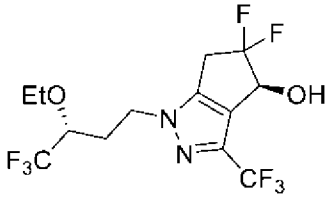
MS [M+H]$^+$，計算值324.1，實驗值324.3。

實例100：(2*S*)-4-[(4*S*)-5,5-二氟-4-羥基-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-1-基]-2-甲基丁腈。



【0394】以與針對實例99所描述類似之方式，使用[RuCl((R)-BINAP)(對異丙基甲苯)]Cl以還原α-亞甲基-γ-丁內酯來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.69 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_5N_3O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值324.1，實驗值324.1。

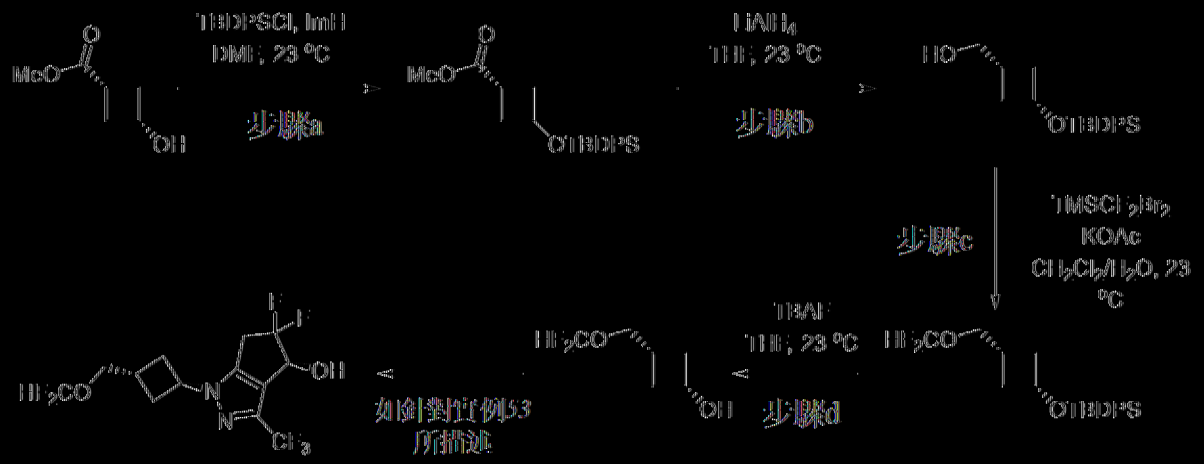
實例101：(4*S*)-1-[(3*R*)-3-乙氧基-4,4,4-三氟丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



【0395】根據針對實例61所描述之方案在步驟d中使用碘乙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (dtd, J = 12.8, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (dq, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.22 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (dtd, J = 15.2, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值383.1，實驗值383.1。

實例102：(4*S*)-1-[3-(二氟甲氧基甲基)環丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-

4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0396] 步驟a：在0℃下將TBDPSCl (12.0 mL，46.1 mmol)添加至順-甲基-3-羥基環丁烷-1-甲酸酯(5.0 g，38.4 mmol)及咪唑(6.0 g，88.4 mmol)於DMF (38 mL)中之溶液中。5 min後，使反應物升溫至室溫且攪拌1 h。完成後，反應物用CH_2Cl_2 (40.0 mL)稀釋，用水(3×15.0 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(30.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌。有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。粗殘餘物不經進一步純化即用於後續步驟中。

[0397] 步驟b：將來自步驟a之產物(17.0 g)溶解於THF (168 mL)中且將溶液冷卻至0℃。逐滴添加$LiAlH_4$ (2.0 M THF溶液，18.4 mL，36.9 mmol)且將反應物在室溫下攪拌15 min。將反應混合物冷卻至0℃且用水(10 mL)淬滅。添加1 M NaOH (35 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。添加$MgSO_4$，且將反應混合物在室溫下再攪拌15分鐘。反應混合物隨後經矽藻土過濾且在減壓下濃縮至乾燥。粗殘餘物不經進一步純化即用於後續步驟中。

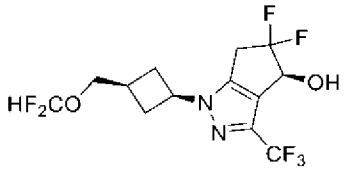
[0398] 步驟c：將TMSCF$_2$Br (3.40 mL，22.0 mmol)及KOAc (2.16 g，22.0 mmol)添加至來自步驟b之醇(1.50 g)於CH_2Cl_2 (2.20 mL)及

水(2.20 mL)中之溶液中。在23℃下攪拌反應物16 h。隨後將其用CH_2Cl_2(5.0 mL)稀釋且用水(2×8 mL)洗滌。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且粗殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0399】 **步驟d**：在0℃下將TBAF (6.20 mL，6.20 mmol，1 M THF溶液)添加至來自步驟c之產物於THF (22.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物30 min。完成後，將混合物分配於Et_2O與水之間。有機層用水(3×30.0 mL)及鹽水(30.0 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至60%)純化粗產物，得到呈無色油狀之醇(0.45 g，2.96 mmol，2步產率67%)。

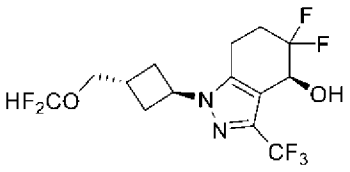
【0400】 以與針對實例53所描述類似之方式以2個額外步驟製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.46 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 4H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值363.1，實驗值363.1。

實例103：(4*S*)-1-[3-(二氟甲氧基甲基)環丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



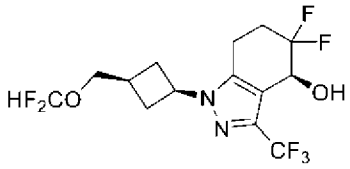
【0401】 以與實例102類似之方式使用反-3-羥基環丁烷甲酸甲酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.18 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.28 (m, 4H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值363.1，實驗值363.1。

實例104：(4*S*)-1-[3-(二氟甲氧基甲基)環丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇。



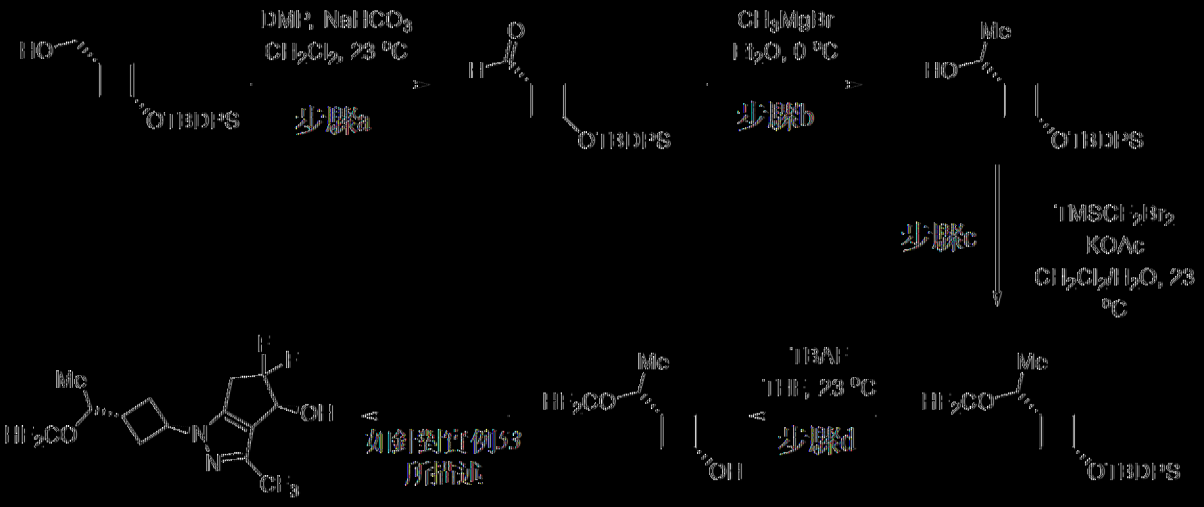
【0402】以與實例102類似之方式使用苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.28 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01 - 2.66 (m, 5H), 2.63 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例105：(4*S*)-1-[3-(二氟甲氧基甲基)環丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇。



【0403】以與實例102類似之方式使用反-3-羥基環丁甲酸甲酯及苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.18 (m, 2H), 2.60 (dddd, J = 11.3, 8.0, 5.3, 2.9 Hz, 2H), 2.44 (dddd, J = 15.5, 13.6, 11.9, 7.5 Hz, 4H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例106：(4*S*)-1-[3-[(1*S*)-1-(二氟甲氧基)乙基]環丁基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0404] 步驟a：使用來自實例102之合成的步驟a及b製備[3-(三級丁基(二苯基)矽基)氧基環丁基]甲醇。使[3-(三級丁基(二苯基)矽基)氧基環丁基]甲醇(2.0 g，5.87 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (30.0 mL)中且添加$NaHCO_3$ (0.54 g，6.46 mmol)，接著添加DMP (2.80 g，6.46 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。將反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(20 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅且用CH_2Cl_2 (2×20 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至25%)純化粗產物，得到呈無色油狀之醇(1.10 g，3.25 mmol，55%產率)。

[0405] 步驟b：在0℃下將溴化甲基鎂(0.70 mL，2.11 mmol，3.0 M乙醚溶液)添加至來自步驟a之醛(0.55 g，1.62 mmol)於乙醚(8.10 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌所得溶液10 min。在藉由TLC分析完成後，反應物藉由添加飽和NH_4Cl水溶液(4.0 mL)淬滅且用EtOAc (10.0 mL)稀釋。分離各層，且有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。粗殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

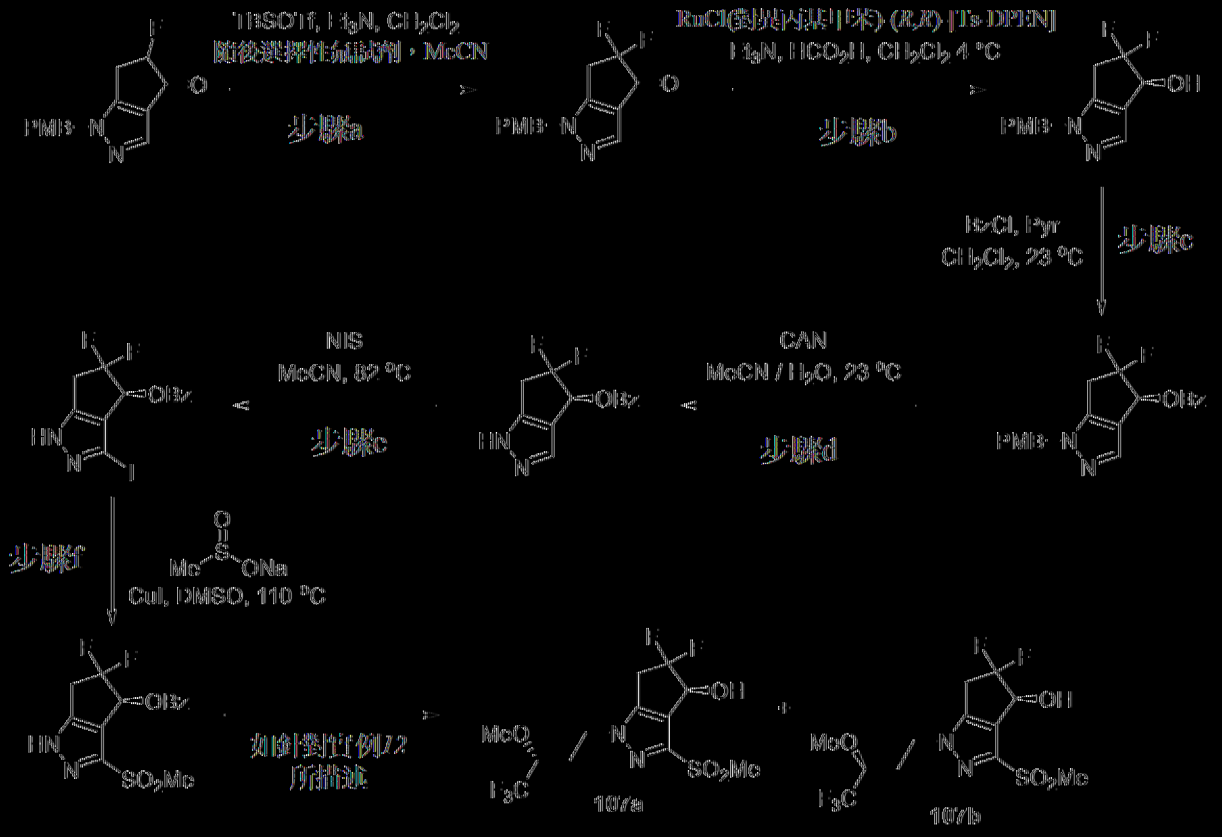
[0406] 步驟c：將$TMSCF_2Br$ (1.30 mL，8.10 mmol)及KOAc (0.80 g，8.10 mmol)添加至來自步驟b之醇(0.59 g)於CH_2Cl_2 (0.80 mL)及

水(0.80 mL)中之溶液中。在23℃下攪拌反應物16 h。隨後將其用CH_2Cl_2 (5 mL)稀釋且用水(2×3 mL)洗滌。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至30%)純化粗產物，得到呈無色油狀之醚(0.48 g，1.19 mmol，2步產率74%)。

【0407】 **步驟d**：在0℃下將TBAF (1.70 mL，1.67 mmol，1M THF溶液)添加至來自步驟c之產物(0.48 g，1.19 mmol)於THF (6.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物30 min。完成後，將混合物分配於Et_2O與水之間。有機層用水(3×10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至60%)純化粗產物，得到呈無色油狀之醇(0.16 g，0.96 mmol，81%產率)。

【0408】 以與針對實例53所描述類似之方式以2個額外步驟製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 3.53 - 3.13 (m, 2H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例107a及107b：(4*S*)-5,5-二氟-3-甲磺醯基-1-[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-5,5-二氟-3-甲磺醯基-1-[(3*S*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇。



[0409] 步驟a：在0℃下向5-氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-酮(6.07 g，23.3 mmol)及Et_3N (19.4 mL，0.14 mol)於二氯甲烷(117.0 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (21.5 mL，93.3 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1.5 h。在減壓下移除溶劑，得到粗矽基烯醇醚。將此物質溶解於乙腈(117.0 mL)中且在0℃下逐份添加選擇性氟試劑(16.5 g，46.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。反應物用EtOAc (150.0 mL)稀釋，用水(2×100 mL)洗滌，隨後用鹽水(100 ml)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮至乾燥且粗產物藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至60%)純化，得到對應α,α-二氟酮化合物(4.31 g，15.5 mmol，66%產率)。

[0410] 步驟b：向來自步驟a之α,α-二氟酮(4.86 g，17.5 mmol)於二氯甲烷(88.0 mL)中之溶液中添加甲酸(4.0 mL，0.105 mol)及三乙胺(9.70 mL，69.9 mmol)。將所得溶液冷卻至0℃，一次性添加RuCl(對異丙

基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (0.45 g，0.67 mmol)，且將所得混合物維持在+4℃下隔夜。一旦TLC分析指示起始物質完全消失，則將混合物用二氯甲烷(30.0 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(40.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，得到粗α,α-二氟醇。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至70%)純化粗產物，得到對應α,α-二氟酮化合物(2.73 g，9.74 mmol，55%產率)。

【0411】 **步驟c**：將來自步驟b之醇(1.53 g，5.46 mmol)溶解於二氯甲烷(55.0 mL)中，隨後在0℃下依序添加吡啶(1.10 mL，13.7 mmol)及苯甲醯氯(1.30 mL，10.9 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌6 h。在藉由TLC確認完全反應後，將混合物用二氯甲烷(20.0 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌，隨後用1 M HCl (20 mL)洗滌且最後用鹽水(20 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至40%)純化粗產物，得到對應的苯甲醯化醇(1.64 g，4.27 mmol，78%產率)。

【0412】 **步驟d**：將步驟c之產物(0.60 g，1.56 mmol)溶解於MeCN (6.40 mL)及水(1.6 mL)之混合物中，且添加CAN (3.42 g，6.24 mmol)。在室溫下攪拌反應物30 min。在完全的PMB基團移除(TLC對照)後，將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(2×10 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至70%)純化粗產物，得到對應四氫吲唑(0.30 g，1.13 mmol，73%產率)。

【0413】 **步驟e**：將來自步驟d之四氫吲唑(0.90 g，3.41 mmol)及N-碘丁二醯亞胺(2.30 g，10.2 mmol)溶解於DMF (17 mL)中，且將反應混合

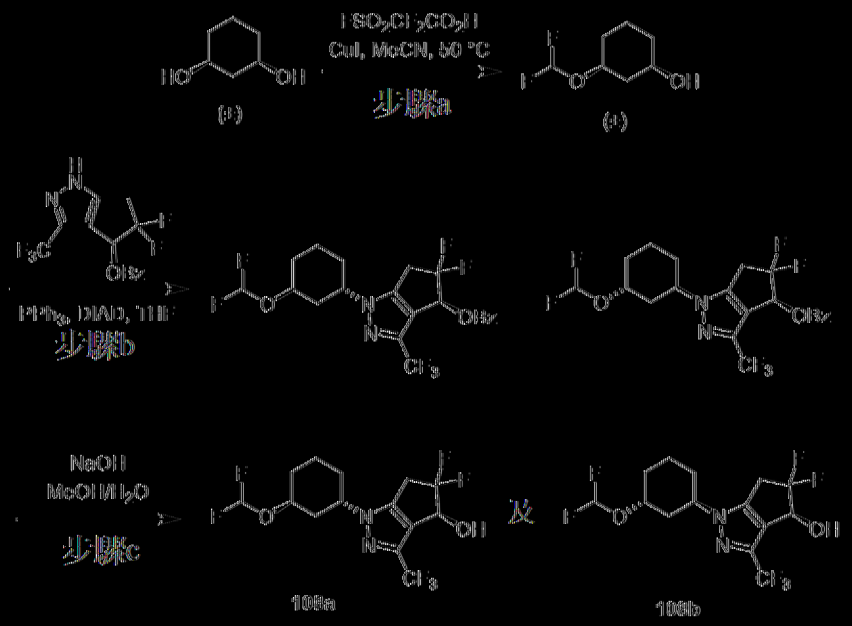
物在70℃下加熱16 h。隨後使混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc (15.0 mL)稀釋，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10.0 mL)洗滌，隨後用水(2×10 mL)洗滌，且最後用鹽水(10 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至80%)純化粗產物，得到對應碘四氫吲唑(1.10 g，2.82 mmol，83%產率)。

【0414】 **步驟f**：將來自步驟e之碘四氫吲唑(0.50 g，1.28 mmol)溶解於DMSO (5.10 mL)中，且添加甲烷亞磺酸鈉(0.39 g，3.84 mmol)及CuI (0.73 g，3.84 mmol)。將反應物加熱至110℃持續2.5 h，此時LCMS展示起始物質完全消耗。使反應物冷卻，用EtOAc (10 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(5 mL)稀釋。將其在室溫下攪拌2 h。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2 EtOAc/己烷，0至90%)純化粗產物，得到對應甲基碸(0.25 g，0.73 mmol，57%產率)。

【0415】 以與針對實例50所描述類似之方式使用來自步驟f之甲基碸以2個額外步驟製備標題化合物。其分離為非鏡像異構物之混合物(dr=1:1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (重疊ddt, J = 12.2, 3.3, 1.6 Hz, 2H), 4.63 (重疊td, J = 6.6, 6.1, 4.6 Hz, 4H), 3.65 (重疊dddp, J = 12.9, 9.6, 6.4, 3.2 Hz, 2H), 3.57 (重疊s, 6H), 3.48 - 3.29 (m, 4H), 3.27 (重疊s, 6H), 2.88 (重疊ddd, J = 4.5, 3.0, 1.5 Hz, 2H), 2.30 (重疊dddd, J = 20.5, 10.4, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (重疊m, 2H)。$C_{12}H_{15}F_5N_2O_4S$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值379.1，實驗值379.1。

實例108a及108b：(4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(二氟甲氧基)環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4S)-1-[(1*R*,3*R*)-3-(二氟甲氧基)環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-

醇。

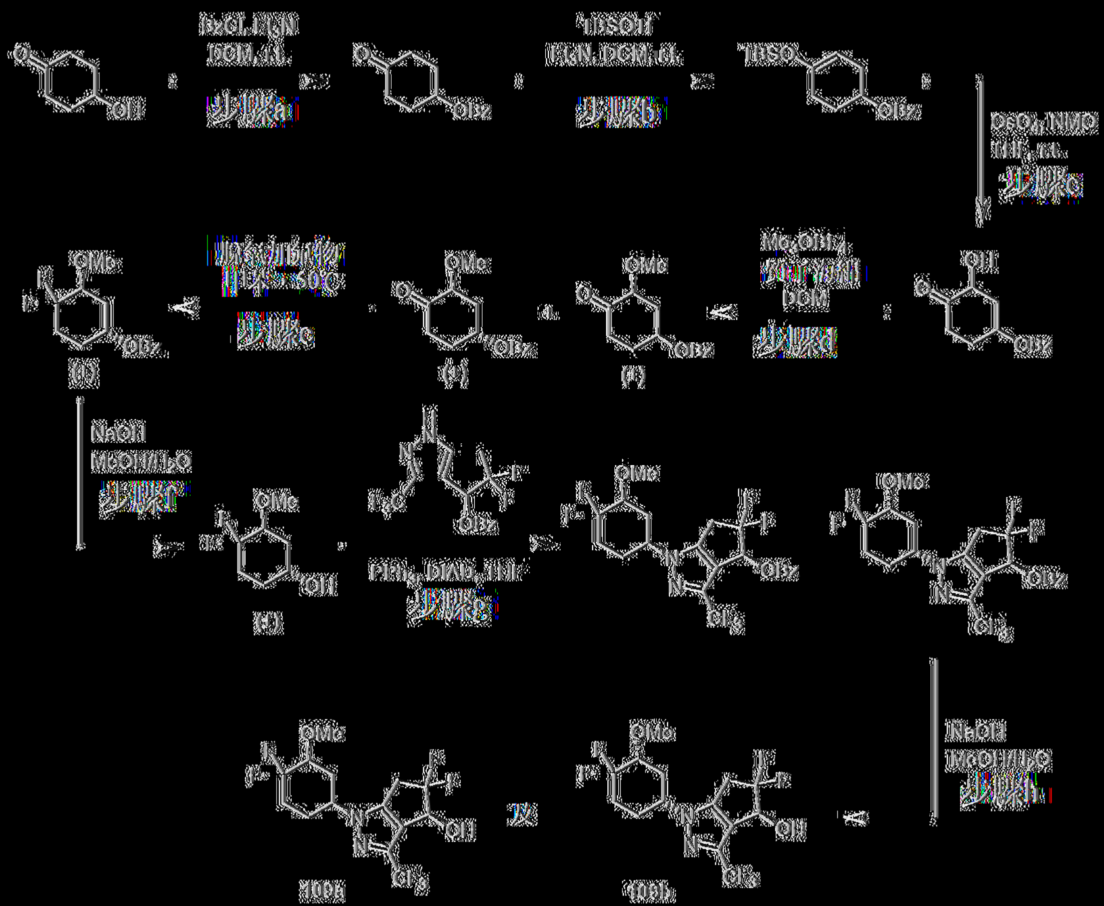


[0416] 步驟a：在50℃下歷經10 min向順-1,3-環己二醇(359 mg，3.0 mmol，1.0當量)、CuI (114 mg，0.60 mmol，0.20當量)於MeCN (3 mL)中之懸浮液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.641 g，0.38 mL，3.6 mmol，1.2當量)於MeCN (2 mL)中之溶液。所得混合物在50℃下再加熱50 min且隨後冷卻至室溫再攪拌1 h。隨後藉由緩慢添加飽和$NaHCO_3$水溶液小心地淬滅反應混合物，且用EtOAc稀釋混合物。在分離各層之後，水層再用EtOAc萃取兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用0至60% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到順-3-(二氟甲氧基)環己醇(120 mg，1.0 mmol，34%產率)。

[0417] 步驟b及c：以與實例53類似之方式，由來自步驟a之順-3-(二氟甲氧基)環己醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。化合物分離為非鏡像異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.27 (t, *J* = 74.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.61 (tt, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 0.3H), 4.49 -

4.32 (m, 0.7H), 3.56 – 3.13 (m, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.07 (m, 3H), 2.00 – 1.73 (m, 4H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例109a及109b：(4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-4,4-二氟-3-甲氧基環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*R*,3*R*)-4,4-二氟-3-甲氧基環己基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0418】 步驟a：在室溫下向4-羥基環己酮(5.00 g，43.8 mmol，1.0當量)及三乙胺(6.65 g，9.2 mL，65.7 mmol，1.5當量)於DCM (150 mL)中之溶液中添加苯甲醯氯(6.78 g，5.6 mL，48.2 mmol，1.1當量)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。隨後藉由緩慢添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物，且用DCM稀釋混合物。在分離各層之後，水層再用DCM

萃取兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用0至20% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到苯甲酸酯產物(5.23 g，24.0 mmol，55%產率)。

【0419】 **步驟b**：在0℃下向來自步驟a之苯甲酸酯產物(4.00 g，18.3 mmol，1.0當量)及三乙胺(5.46 g，7.5 mL，54.0 mmol，3.0當量)於DCM (90 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽基酯(5.81 g，5.1 mL，22.0 mmol，1.2當量)。將所得混合物在此溫度下保持攪拌30 min，隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。用DCM稀釋混合物。在分離各層之後，水層再用DCM萃取一次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用0至10% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到矽基烯醇醚產物(6.01 g，18.0 mmol，99%產率)。

【0420】 **步驟c**：在室溫下向來自步驟b之矽基烯醇醚產物(6.01 g，18.0 mmol，1.0當量)及N-甲基味啉N-氧化物(3.48 g，29.7 mmol，1.65當量)於THF (300 mL)中之溶液中添加OsO_4之溶液(約0.08 M H_2O溶液，3.3 mL，0.27 mmol，1.5 mol%)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅。用EtOAc稀釋混合物。在分離各層之後，水層再用EtOAc萃取兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法使用0至50% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到呈1:1之比之順式及反式異構物之混合物的羥基酮產物(2.85 g，12.2 mmol，68%產率)。

【0421】 **步驟d**：在室溫下向來自步驟c之羥基酮產物(1.70 g，7.3 mmol，1.0當量)及「質子海綿」1,8-雙(二甲胺基)萘(2.81 g，13.1 mmol，1.8當量)於DCM (37 mL)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(1.73 g，11.7 mmol，1.6當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後

將綠灰色懸浮液用H_2O淬滅且用DCM稀釋。在分離各層之後，水層再用DCM萃取一次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用0至20% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到甲基化產物之反式異構物(1.12 g，4.5 mmol，62%產率)及甲基化產物之順式異構物(330 mg，1.3 mmol，18%產率)。

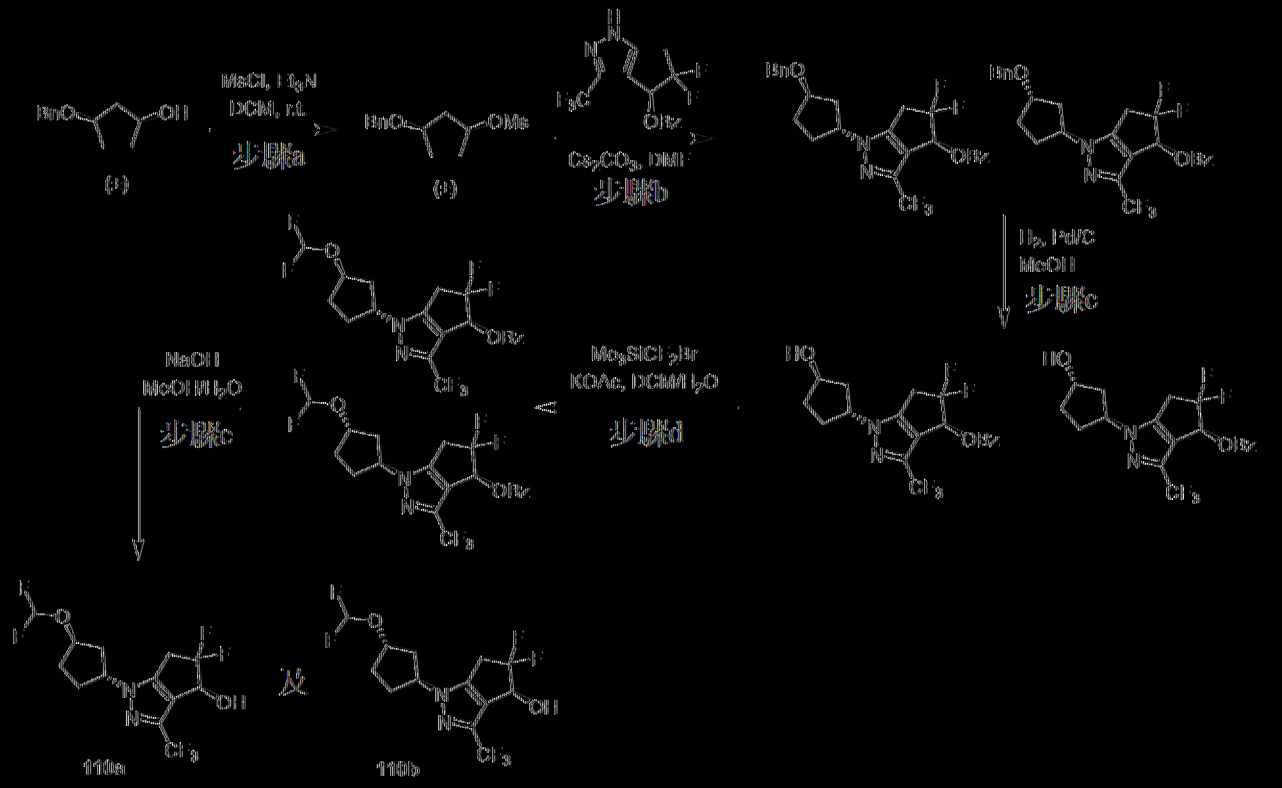
【0422】**步驟e**：在室溫下向來自步驟d之反式甲基化產物(45.2 mg，0.182 mmol，1.0當量)於甲苯(0.34 mL)中之溶液中添加脫氧加氟物(2.7 M甲苯溶液，0.34 mL，0.91 mmol，5.0當量)。將所得溶液在50℃下加熱2 h，隨後冷卻且用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。用EtOAc稀釋混合物。在分離各層之後，水層再用EtOAc萃取兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法使用0至15% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到二氟環己烷產物(35.8 mg，0.132 mmol，73%產率)。

【0423】**步驟f**：在室溫下向來自步驟e之二氟環己烷產物(35.8 mg，0.132 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用EtOAc及H_2O稀釋。在分離各層之後，水層再用EtOAc萃取兩次。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥且濃縮。反-4,4-二氟-3-甲氧基環己醇之粗物質(23.0 mg)不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0424】**步驟g及h**：標題化合物經分離為混合物，且以與實例53類似之方式由反-4,4-二氟-3-甲氧基環己醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-*1H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.05 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.40 (m,

2H), 2.33 (ddd, *J* = 14.3, 10.8, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.21 – 1.97 (m, 3H), 1.83 (dt, *J* = 32.2, 13.8, 3.8 Hz, 1H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]⁺，計算值377.1，實驗值377.1。

實例110a及110b：(4*S*)-1-[(1*R*,3*R*)-3-(二氟甲氧基)環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(二氟甲氧基)環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0425] 步驟a：以與針對實例5所描述類似之方式由順-3-(苯甲氧基)環戊醇製備甲磺酸酯中間物。

[0426] 步驟b：以與針對實例1所描述類似之方式製備環戊烷中間物。

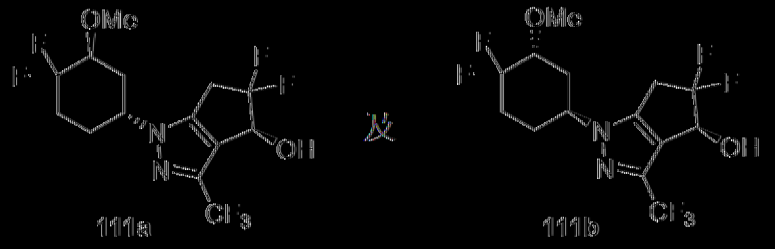
[0427] 步驟c：向來自步驟b之產物(144 mg，0.28 mmol)於甲醇(2.8 mL)中之溶液中添加Pd/C (10 wt% Pd，36 mg)。將所得混合物用H_2吹掃且隨後在室溫下在H_2氣球下攪拌隔夜。混合物經由矽藻土過濾且隨後

在真空下濃縮。粗物質直接用於下一步驟。

[0428] 步驟d：在室溫下向來自步驟c之粗產物(128 mg，0.31 mmol，1.0當量)及乙酸鈉(245 mg，2.5 mmol，8.0當量)於DCM/H_2O (1:1 v/v，1 mL)中之溶液中添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷(508 mg，0.39 mL，2.5 mmol，8.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加額外10 mL DCM，且分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法使用0至20% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到二氟甲基化產物(121 mg，0.26 mmol，84%產率)。

[0429] 步驟e：以與針對實例1所描述類似之方式進行脫除保護基步驟，得到呈環戊烷上反式異構物之1:1混合物形式的標題化合物(83.0 mg)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.21 (t, *J* = 74.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.91 (tdd, *J* = 5.3, 3.0, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.49 – 3.20 (m, 2H), 2.53 – 2.23 (m, 5H), 2.15 – 1.91 (m, 2H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值363.1，實驗值363.1。

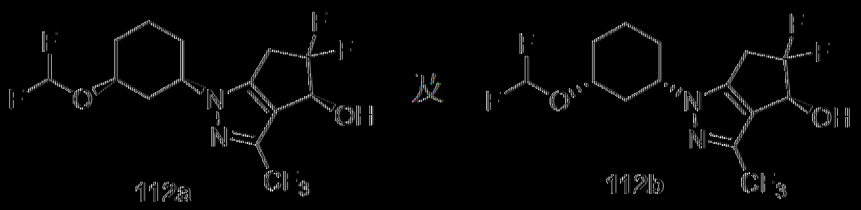
實例111a及111b：(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-4,4-二氟-3-甲氧基環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-4,4-二氟-3-甲氧基環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0430] 標題化合物經分離為混合物，且以與實例109類似之方式由順-4,4-二氟-3-甲氧基環戊醇及苯甲酸[(*4S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-

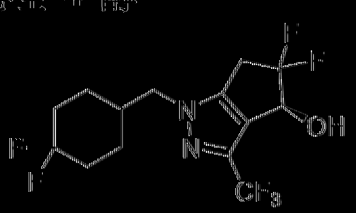
二氟-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯製備。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.05 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.57 – 3.19 (m, 5H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 2H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

實例112a及112b：(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-(二氟甲氧基)環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-(二氟甲氧基)環戊基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0431] 標題化合物經分離為混合物，且以與實例108類似之方式由反-1,3-環戊二醇製備。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.24 (t, *J* = 74.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 2H), 3.54 – 3.26 (m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 2H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值377.1，實驗值377.1。

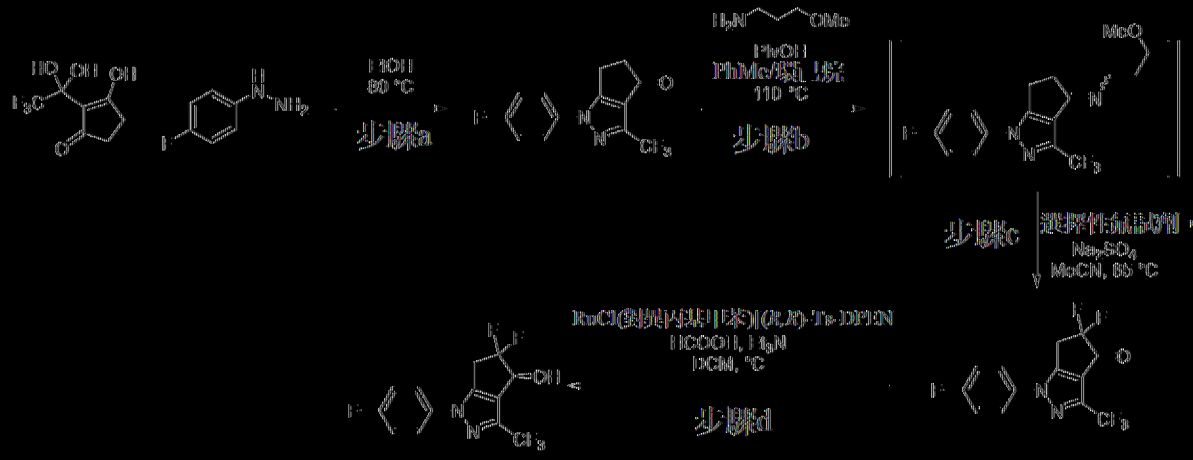
實例113：(4*S*)-1-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0432] 以與實例53類似之方式由4,4-二氟環己烷甲醇及苯甲酸

1(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.08 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.38 (ddd, *J* = 16.5, 15.3, 10.1 Hz, 1H), 3.25 (td, *J* = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 4H), 1.42 – 1.30 (m, 2H)。$C_{14}H_{15}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值361.1，實驗值361.1。

實例114：(4*S*)-5,5-二氟-1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



[0433] 步驟a：以與實例53步驟b類似之方式進行反應。

[0434] 步驟b：將退始酮(380 mg，1.34 mmol)、3-甲氧基丙胺(0.410 mL，4.02 mmol，3.0當量)及特戊酸(11 mg，8 mol%)溶解於甲苯/環己烷之1:1混合物中，且將反應混合物用迪恩-斯塔克冷凝器(Dean-Stark condenser)加熱至回流隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。粗物質不經純化即用於下一步驟中。

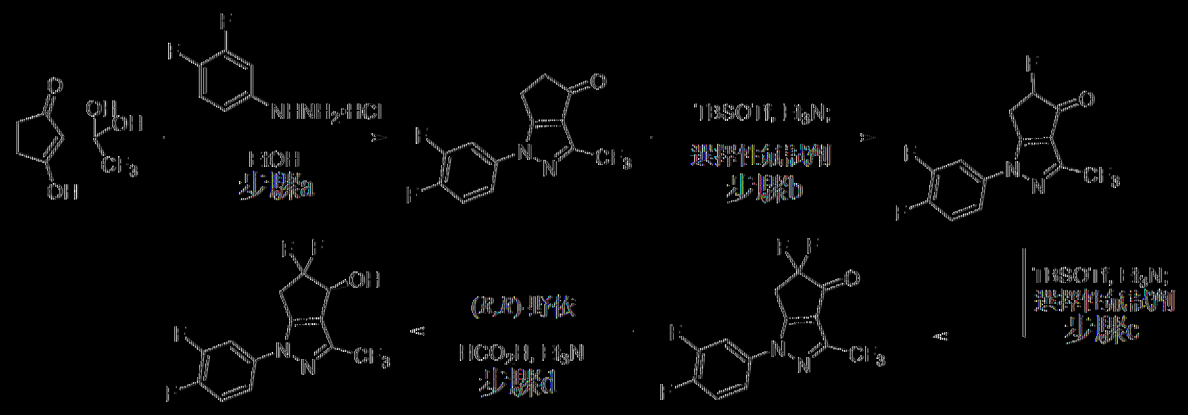
[0435] 步驟c：將來自步驟b之粗物質溶解於乙腈(13 mL，0.1 M)中，添加Na_2SO_4 (381 mg，2.68 mmol，2當量)及選擇性氟試劑(1.42 g，4.02 mmol，3當量)，且將混合物加熱至65℃持續2小時。將反應物冷卻至室溫，用1 N HCl水溶液淬滅且用EtOAc萃取，合併之有機物經Na_2SO_4乾

燥且濃縮。使用急驟管柱層析(使用0至50% EtOAc/己烷梯度)純化粗物質，得到二氟酮中間物(247 mg，0.772 mmol，58%)。

[0436] 步驟d：以與實例1步驟類似之方式進行反應。

[0437] ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.49 (ddd, J = 16.8, 15.5, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (app d, J = 2.5 Hz, 1H)。$C_{13}H_9F_6N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值323.1，實驗值323.1。

實例115：1-(3,4-二氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6*H*-環戊并[c]吡唑-4-酮。



[0438] 步驟a：將(3,4-二氟苯基)肼鹽酸鹽(500 mg，2.77 mmol，1當量)及3-氧基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基乙基)環戊-2-烯-1-酮(587 mg，2.77 mmol，1當量)溶解於乙醇(8.3 mL)中且將溶液加熱至回流隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，濃縮，且藉由急驟層析(100% CH_2Cl_2)純化，得到呈固態狀之產物(430 mg，51%)。

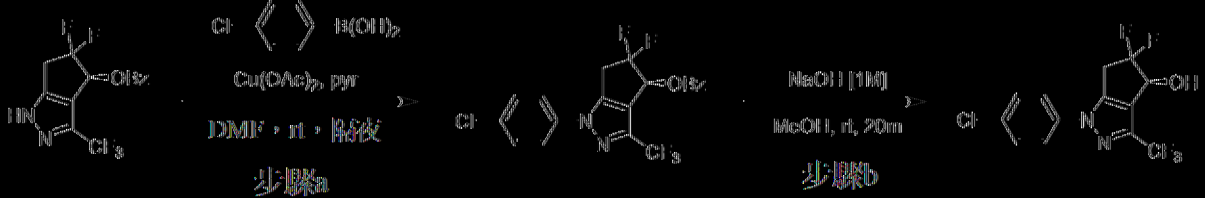
[0439] 步驟b：將來自步驟a之酮(430 mg，1.42 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2 (3.6 mL)中，且添加三乙胺(0.59 mL，4.27 mmol，3當量)，接著添加TBSOTf (0.65 mL，2.85 mmol，2當量)。將反應混合物攪拌30分鐘，且在平緩氮氣流下移除溶劑。將粗殘餘物懸浮於MeCN (5.7 mL)中

且添加Selectfluor® (629 mg，1.78 mmol，1.25當量)。將反應混合物攪拌15分鐘，且將反應物用1 M HCl淬滅，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(50%–100% CH_2Cl_2/己烷)純化，得到呈白色固體狀之產物(398 mg，87%)。

[0440] 步驟c：以與步驟b類似之方式將來自步驟b之酮(160 mg，0.5 mmol，1當量)轉化為產物，得到呈白色固體狀之產物(138 mg，84%)。

[0441] 步驟d：將來自步驟c之酮(135 mg，0.4 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2中。依序添加甲酸(0.045 mL，1.2 mmol，3當量)、三乙胺(0.11 mL，0.8 mmol，2當量)及RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-TsDPEN]。將反應混合物攪拌隔夜，濃縮且藉由急驟層析(50%–100% CH_2Cl_2/己烷)純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(136 mg，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (ddd, J = 10.6, 6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.43 (dddd, J = 9.1, 4.0, 2.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (td, J = 9.2, 8.0 Hz, 1 H), 3.33 – 3.25 (m, 2 H), 3.25 – 3.14 (m, 2 H)。19F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ −62.4, −132.6, −136.2。$C_{13}H_7F_7N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值341.1，實驗值341.1。

實例116：(4*S*)-1-(4-氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。

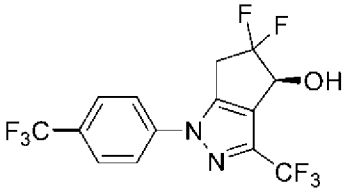


[0442] 步驟a：在室溫下向含苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(66 mg，0.20 mmol，1.0當量)之DMF (1.0 mL)中添加(4-氯苯基)硼酸(62 mg，0.40 mmol，2.0當量)、

$Cu(OAc)_2$ (55 mg，0.30 mmol，1.5當量)及吡啶(32 μL，0.40 mmol，2.0當量)，且將混合物在室溫下在空氣下攪拌隔夜。完成後，將反應物用DCM稀釋，經由針筒過濾器過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 4 g管柱，0−40% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到苯甲酸[(4*S*)-1-(4-氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(26 mg，30%)。

【0443】 **步驟b**：在室溫下向含步驟a之產物(26 mg，0.059 mmol，1.0當量)的MeOH (2.25 mL)中添加1 M NaOH (0.75 mL，0.75 mmol，13當量)且將混合物在室溫下攪拌20分鐘。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO (ELS)，Redisep 4 g管柱，0−80% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到(4*S*)-1-(4-氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇(17 mg，88%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.40 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H)。$C_{13}H_9ClF_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值339.0，實驗值339.0。

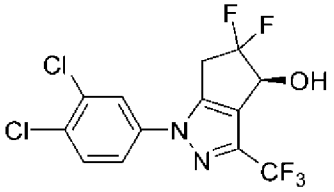
實例117：(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0444】 以與針對實例116所描述類似之方式由[4-(三氟甲基)苯基]硼酸製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.84 - 7.64 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 5.6, 2.0

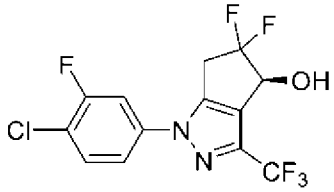
Hz, 1H)。$C_{13}H_9F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值373.1，實驗值373.1。

實例118：(4*S*)-1-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0445】以與針對實例116所描述類似之方式由(3,4-二氯苯基)酮酸製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.39 (m, 2H), 2.53 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H)。$C_{13}H_8Cl_2F_5N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值373.0，實驗值373.0。

實例119：(4*S*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0446】以與針對實例116所描述類似之方式由(4-氯-3-氟苯基)酮酸製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.45 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 1H)。$C_{13}H_8ClF_6N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值357.0，實驗值357.0。

實例120：(4*S*,5*R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇。

[0447] 以與針對實例5所描述類似之方式製備(甲磺酸3-(三氟甲氧基)丙酯i)。

[0448] 步驟a：在室溫下向含3-(三氟甲基)-1,5,6,7-四氫吲哚-4-酮(510 mg，2.50 mmol，1.0當量)之DMF (0.25 M，10 mL)中添加Cs_2CO_3 (1.22 g，3.75 mmol，1.5當量)，接著添加甲磺酸3-(三氟甲氧基)丙酯(666 mg，3.00 mmol，1.2當量)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用水洗滌(2次)且隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 12 g管柱，0-100% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-吲哚-4-酮(503 mg，61%)。

[0449] 步驟b：在室溫下向含步驟a之產物(503 mg，1.48 mmol，1.0當量)的MeOH (0.4 M，4 mL)中添加選擇性氟試劑(578 mg，1.63 mmol，1.1當量)，接著添加濃H_2SO_4 (8 μL，0.15 mmol，0.1當量)且將混合物加熱至回流隔夜。完成後，將反應物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$淬滅，且用乙酸乙酯稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用水洗滌(2次)且隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈透明油狀之

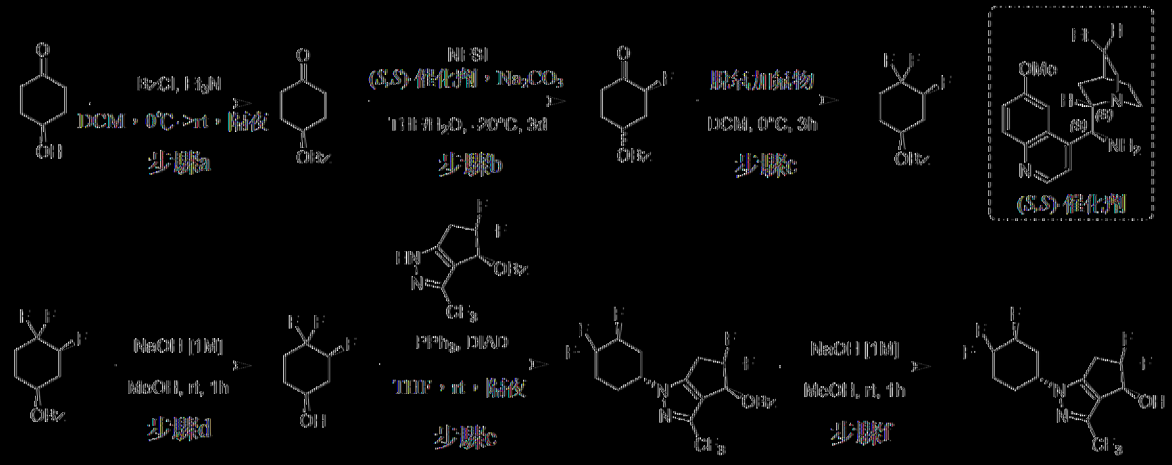
5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-吲唑-4-酮(517 mg，定量)。

【0450】 **步驟c**：在室溫下向含步驟b之產物(517 mg，1.48 mmol，1.0當量)的DCM (0.1 M，15 mL)中添加Et_3N (411 μL，2.97 mmol，2.0當量)，接著添加甲酸(168 μL，4.46 mmol，3.0當量)。使混合物脫氣約10分鐘，冷卻至0℃，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (47 mg，0.075 mmol，0.05當量)，且將混合物在0℃下攪拌隔夜。完成後，將反應物濃縮且經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 12 g管柱，0-80% EA/Hex梯度)純化，得到(4*S*,5*R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇及(4*S*,5*S*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇(243 mg，47%)，其呈透明油狀且為非鏡像異構物之不可分離混合物(約1.7:1順式:反式)。

【0451】 **步驟d**：在室溫下向含步驟c之產物(233 mg，0.67 mmol，1.0當量)及DMAP (20 mg，0.17 mmol，0.25當量)的DCM (0.1 M，6.7 mL)中添加Et_3N (184 μL，1.33 mmol，2.0當量)，接著添加苯甲醯氯(93 μL，0.80 mmol，1.2當量)，且將混合物加熱至回流5小時。完成後，將反應物冷卻至室溫且用1 M HCl淬滅。分離各層，且用DCM萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 12 g管柱，0-60% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈透明油狀之苯甲酸[(4*S*,5*S*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(21 mg，7%，第一溶離異構物)及呈透明油狀之苯甲酸[(4*S*,5*R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(41 mg，14%，第二溶離異構物)。

[0452] 步驟c：在室溫下向含苯甲酸[(4*S*,5*R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-基]酯(41 mg，0.090 mmol，1.0當量)之MeOH (2.25 mL)中添加1 M NaOH (0.75 mL，0.75 mmol，8.3當量)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO (ELS)，Redisep 4 g管柱，0-80% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到(4*S*,5*R*)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)丙基]-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吲唑-4-醇(29 mg，92%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.01 (dt, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.86 (ddt, J = 47.2, 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H)。$C_{12}H_{14}F_7N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值351.1，實驗值351.1。

實例121：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-三氟環丁基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0453] 步驟a：在0 °C下向含4-羥基環己-1-酮(11.4 g，100 mmol，1.0當量)之DCM (0.33 M，300 mL)中添加Et_3N (27.7 mL，120

mmol，1.2當量)，接著添加苯甲醯氯(14.0 mL，200 mmol，2.0當量)且使混合物升溫至室溫隔夜。完成後，用1 M HCl淬滅反應物。分離各層且用DCM萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 220 g管柱，0-40% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之苯甲酸(4-側氧基環己基)酯(20.0 g，92%)。

【0454】 **步驟b**：將(*S*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基]-(6-甲氧基喹啉-4-基)甲胺(1.30 g，4.00 mmol，20 mol%)溶解於THF(40 mL)中，且添加三氯乙酸(688 mg，4.20 mmol，21 mol%)，接著添加水(72 μL)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。在獨立燒瓶中，將NFSI(12.6 g，40.0 mmol，2.0當量)及Na_2CO_3 (3.18 g，30.0 mmol，1.5當量)合併且置於氮氣下。將含有催化劑之溶液添加至含有NFSI及Na_2CO_3之燒瓶中且冷卻至-20℃。隨後一次性添加苯甲酸(4-側氧基環己基)酯(4.36 g，20.0 mmol，1.0當量)且將混合物在氮氣下在-20℃下攪拌3天。完成後，反應物經二氧化矽墊過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 40 g管柱，0-50% EA/DCM梯度，且隨後ISCO，Redisep 40 g管柱，0-80% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到苯甲酸[(1*S*,3*S*)-3-氟-4-側氧基環己基]酯及苯甲酸[(1*R*,3*S*)-3-氟-4-側氧基環己基]酯，其呈白色固體狀且為非鏡像異構物之不可分離混合物(1.22 g，26%)。

【0455】 **步驟c**：在0℃下向含步驟b之產物(1.20 g，5.08 mmol，1.0當量)的DCM (0.1 M，50 mL)中添加脫氧加氟物(6.59 mL，17.8 mmol，3.5當量，2.7 M PhMe溶液)且將混合物在0℃下攪拌3小時。完成後，將反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 24 g管

柱，0-40% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到呈透明油狀之苯甲酸[(1*R*,3*S*)-3,4,4-三氟環己基]酯(0.93 g，71%，第一溶離異構物)及呈透明油狀之苯甲酸[(1*S*,3*S*)-3,4,4-三氟環己基]酯(0.15 g，11%，第二溶離異構物)。

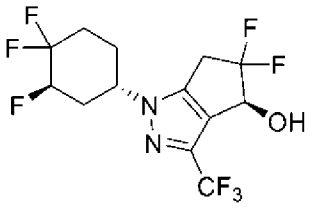
【0456】 **步驟d**：在室溫下向含苯甲酸[(1*S*,3*S*)-3,4,4-三氟環己基]酯(140 mg，0.54 mmol，1.0當量)之MeOH (7.5 mL)中添加1 M NaOH (2.5 mL，總共0.05 M)且將混合物在室溫下攪拌1小時。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 4 g管柱，0-80% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到(1*S*,3*S*)-3,4,4-三氟環己-1-醇(59 mg，71%)。

【0457】 **步驟e**：在室溫下向含苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(85 mg，0.26 mmol，1.0當量)之THF (4.0 mL)中添加PPh_3 (120 mg，0.46 mmol，1.8當量)、(1*S*,3*S*)-3,4,4-三氟環己-1-醇(59 mg，0.38 mmol，1.5當量)及DIAD (100 μL，0.51 mmol，2.0當量)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將反應物濃縮且經由急驟管柱層析(ISCO (ELS)，Redisep 4 g管柱，0-40% EA/Hex梯度)純化，得到苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(9.0 mg, 8%)。

【0458】 **步驟f**：在室溫下向含步驟e之產物(9.0 mg，0.019 mmol，1.0當量)的MeOH (0.75 mL)中添加1 M NaOH (0.25 mL，總共0.02 M)且將混合物在室溫下攪拌1小時。完成後，將反應物用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經

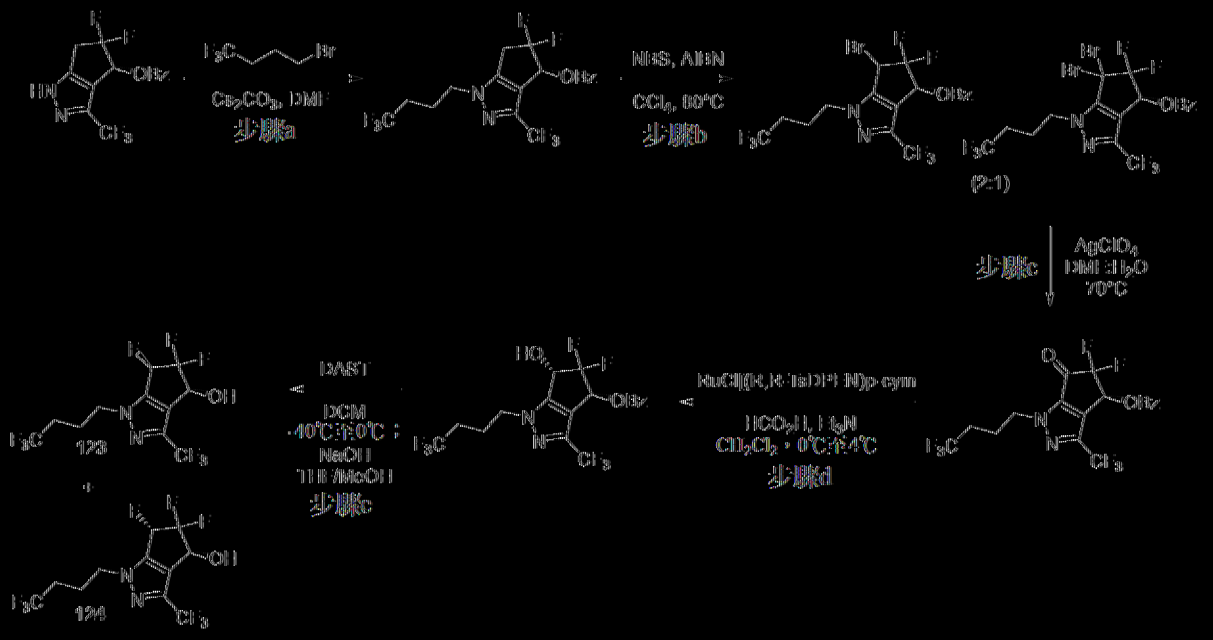
Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由急驟管柱層析(ISCO，Redisep 4 g管柱，0-60% EA/Hex梯度)純化粗殘餘物，得到(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇(4.6 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 3.52 - 3.22 (m, 2H), 2.59 - 2.06 (m, 7H)。$C_{13}H_{13}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例122：(4*S*)-5,5-二氟-1-[(1*S*,3*R*)-3,4,4-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0459】 以與針對實例121所描述類似之方式，在步驟b中使用(*R*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-乙基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基]-(6-甲氧基喹啉-4-基)甲胺製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.85 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 3.52 - 3.20 (m, 2H), 2.62 - 2.07 (m, 7H)。$C_{13}H_{13}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例123及124：(4*S*,6*R*)-5,5,6-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*,6*S*)-5,5,6-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇



[0460] 步驟a：以與針對實例53所描述類似之方式製備目標化合物。

[0461] 步驟b：向來自步驟a之產物(344 mg，0.78 mmol)於CCl_4 (3.9 mL)中之溶液中添加AIBN (13 mg，0.08 mmol)及NBS (180 mg，1.01 mmol)。將反應物加熱至80℃持續4小時。冷卻至室溫後，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，梯度25-100 CH_2Cl_2/庚烷)純化，得到單溴化產物及二溴化產物之2:1混合物(263 mg)。

[0462] 步驟c：向來自步驟b之產物(219 mg，約0.4 mmol)於DME/H_2O (10:1，0.1M)中之溶液中添加$AgClO_4$ (261 mg，1.26 mmol)。將混合物加熱至70℃隔夜。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。在管柱層析(SiO_2，0-40% EtOAc/庚烷)之後分離產物。

[0463] 步驟d：在0℃下向三乙胺(39 μL，0.28 mmol)及甲酸(16 μL，0.42 mmol)於二氯甲烷(2.8 mL)中之溶液中添加來自步驟c之產物，

接著添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (4.5 mg，0.007 mmol)。將混合物在2-8℃下攪拌隔夜，隨後用CH_2Cl_2稀釋且用水洗滌。有機物經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮，得到目標分子，其不經任何進一步純化即用於後續反應中。

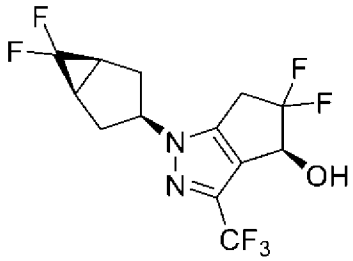
【0464】**步驟e**：在40℃下向來自步驟d之產物(25 mg，0.055 mmol)於CH_2Cl_2 (0.55 mL)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(22 μL，0.165 mmol)。使反應物緩慢升溫至0℃且再攪拌30分鐘。將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用EtOAc及水稀釋。分離有機層，經MgSO4乾燥，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeOH/THF (1:1，550 μL)中且添加1.0 M NaOH (330 μL)。將混合物攪拌2小時，隨後用EtOAc及水稀釋。有機物經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。非鏡像異構產物實例123 (主要)及124 (次要)藉由C18 (梯度MeCN/H_2O，含有0.1%甲酸)分離。

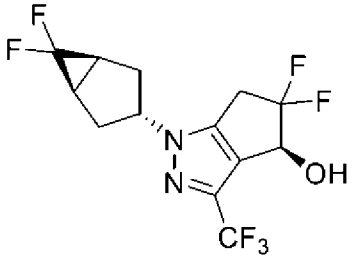
【0465】實例123，第二溶離異構物：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.85 (ddd, *J* = 56.2, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.29 (qt, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 4H), 1.57 (s, 1H)。$C_{11}H_9F_9N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值357.1，實驗值357.3。

【0466】實例124，第一溶離異構物：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.58 (dd, *J* = 55.7, 9.3 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 10.1, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 4.31 (ddq, *J* = 20.7, 13.8, 6.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 3H)。$C_{11}H_9F_9N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值357.1，實驗值357.3。

實例125及126：(4S)-5,5-二氟-1-[(1*R*,3r,5*S*)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*)-1-{6,6-二氟

雙環[3.1.0]己-3-基}-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇。



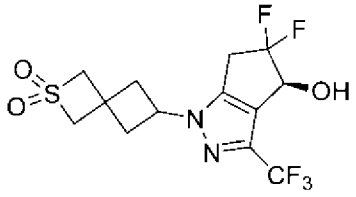


【0467】以與針對實例53所描述類似之方式經由6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-醇之反應製備標題化合物。

【0468】第一溶離非鏡像異構物(**DIAST-1**) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 - 4.90 (m, 1H), 4.19 (dq, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.17 (m, 2H), 2.71 - 2.43 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.93 (ddd, *J* = 13.6, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 2H)。$C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值345.2，實驗值345.1。

【0469】第二溶離非鏡像異構物(**DIAST-2**) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.48 (pd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.16 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.48 (ddq, *J* = 13.7, 8.1, 2.0 Hz, 2H), 2.41 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.1, 3.8, 1.7 Hz, 2H)。$C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值345.2，實驗值345.1。

實例127：(4*S*)-1-(2,2-二側氧基-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚-6-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



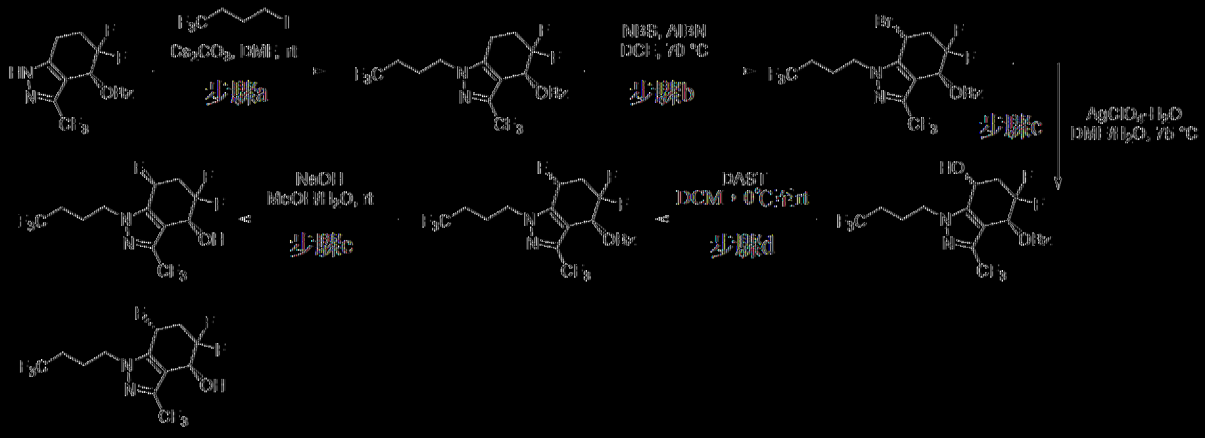
【0470】以與針對實例53所描述類似之方式由2,2-二側氧基-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚-6-醇及苯甲酸[(4*S*,5*R*)-5-氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫-環-戊

[c]吡啶-4-基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.82 (m, 2H), 4.38 – 4.26 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 16.3, 8.1 Hz, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 4H)。$C_{13}H_{14}F_5N_2O_3S$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值373.1，實驗值373.0。

實例128：(4*S*)-1-[2-(三氟甲基亞磺醯基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇

[0471] 步驟a：在室溫下向(4*S*)-1-[2-(三氟甲基硫基)乙基]-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇(40 mg，0.11 mmol，1.0當量)於CF_3COOH (0.17 mL，0.67 M)中之溶液中添加H_2O_2 (20 μL，0.11 mmol，1.0當量)。使反應物攪拌2 h，此時將其用水(1 mL)稀釋且用固體$NaHCO_3$淬滅至pH 7。用EtOAc (2x2 mL)萃取產物，且將合併之有機層用水(4 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至70%)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之標題(30 mg，0.082 mmol，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (td, J = 54.5, 4.9 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 7.4, 5.2 Hz, 2H), 3.63 – 3.30 (m, 2H), 3.12 – 2.75 (m, 3H), 2.53 (ddd, J = 27.8, 13.8, 10.0, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (qd, J = 14.0, 11.6, 5.0 Hz, 1H)。$C_{11}H_{11}F_7N_2O_2S$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值369.0，實驗值369.0。

實例129及130：(4*S*,7*S*)-5,5,7-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇及(4*S*,7*R*)-5,5,7-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇



[0472] 步驟a：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,6,7-四氫吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]酯(322 mg，0.93 mmol，1.0當量)於DMF (4.7 mL，0.2 M)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (606 mg，1.86 mmol，2.0當量)及1,1,1-三氟-4-碘丁烷(0.14 mL，1.12 mmol，1.2當量)。將反應物在室溫下攪拌16小時，此時將其用飽和NH4Cl水溶液(30 mL)淬滅，且用EtOAc (2×30 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。經由矽膠急驟管柱層析(0至50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(295 mg，70%產率)。

[0473] 步驟b：向苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]酯(269 mg，0.56 mmol，1.0當量)於DCE (6 mL，0.1 M)中之溶液中添加NBS (110 mg，0.62 mmol，1.05當量)及AIBN (約1 mg，約0.006 mmol，約0.01當量)。將反應物加熱至70℃且攪拌1小時，此時將其冷卻至室溫，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)淬滅，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。經由矽膠急驟管柱層析(0至45% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到呈非鏡像異構物之1:1混合物形式之產物(169 mg，53%產率，89% brsm)。

[0474] 步驟c：向苯甲酸[(4*S*)-7-溴-5,5-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-

3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-基]酯(165 mg，0.31 mmol，1.0當量)於10:1 DME/H_2O (3.1 mL，0.1 M)中之溶液中添加$AgClO_4$-H_2O (210 mg，0.93 mmol，3.0當量)。將反應物加熱至75℃且攪拌1小時，此時將其冷卻至室溫，用水(20 mL)淬滅，且用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。粗殘餘物不經進一步純化即直接進入步驟d。

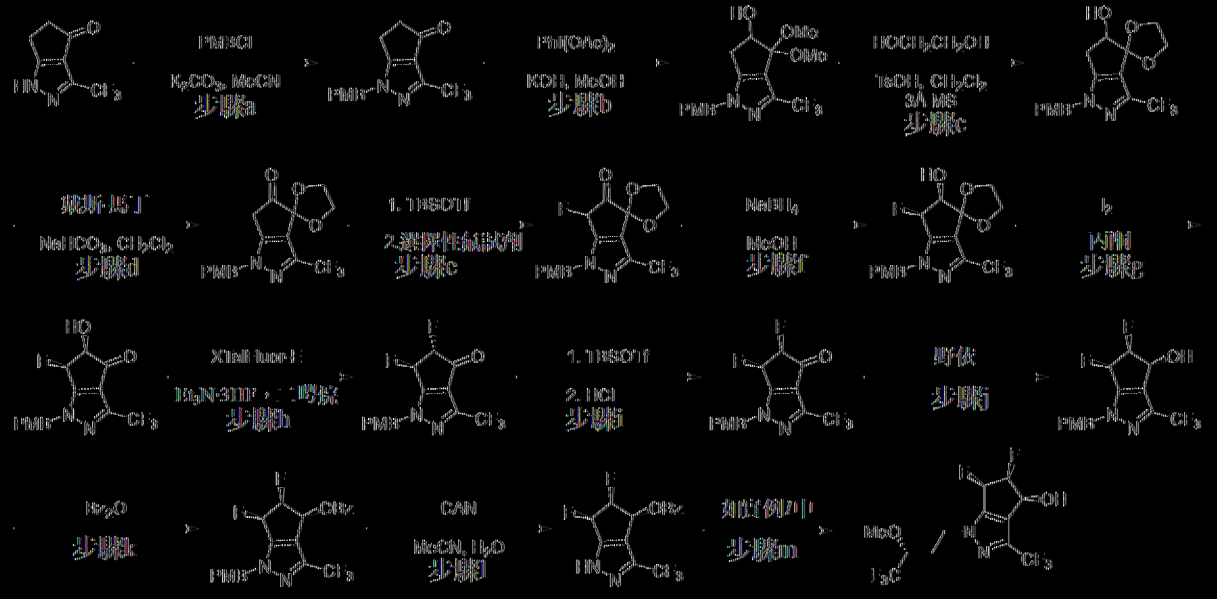
【0475】 **步驟d**：將苯甲酸[(4*S*)-5,5-二氟-7-羥基-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-基]酯(150 mg，0.32 mmol，1.0當量)於DCM (3.2 mL，0.1 M)中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加DAST (210 μL，1.59 mmol，5.0當量)。在冰浴到期時，將反應物攪拌2小時，此時將其用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟管柱層析(0至45% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(105 mg，69%產率)。

【0476】 **步驟e**：向苯甲酸[(4*S*)-5,5,7-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-基]酯(105 mg，0.22 mmol，1.0當量)於MeOH (4.5 mL，0.05 M)中之溶液中添加含1.0 M NaOH之H_2O (1.1 mL，1.1 mmol，5.0當量)。將反應物在室溫下攪拌2小時，此時將其用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟管柱層析(0至45% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到(4*S*,7*S*)-5,5,7-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇(實例129)及(4*S*,7*R*)-5,5,7-三氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-6,7-二氫-4*H*-吲唑-4-醇(實例130)之非鏡像異構純樣品。

[0477] 第一溶離非鏡像異構物(DIAST-1，白色固體，35 mg，43%產率)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.75 (dt, J = 53.0, 7.7 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 2.94 – 2.73 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 4H)。$C_{12}H_{11}F_9N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值371.1，實驗值371.1。

[0478] 第二溶離非鏡像異構物(DIAST-2，無色油，25 mg，31%產率)：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.78 (ddt, J = 52.1, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.18 (m, 2H), 3.01 – 2.60 (m, 2H), 2.29 – 2.08 (m, 4H)。$C_{12}H_{11}F_9N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值371.1，實驗值371.2。

實例131：(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基]基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0479] 步驟a：向燒瓶中裝入3-(三氟甲基)-5,6-二氫-1*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-酮(38 g，200 mmol，1當量)、K_2CO_3 (55.3 g，400 mmol，2當量)及MeCN (250 mL，0.8M)。添加4-甲氧基苯甲基氯(28.5 mL，210 mmol，1.05當量)且將混合物加熱至65°C隔夜。隨後將反應混合物冷卻至

環境溫度，經由矽藻土塞過濾且濃縮。將殘餘物溶解於最少量之CH_2Cl_2中，且在劇烈攪拌下添加己烷以沈澱產物。過濾得到呈棕色固體狀之1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-酮(43.9 g，71%產率)。

【0480】 **步驟b**：將來自步驟a之產物(49.6 g，160 mmol，1當量)及(二(乙醯氧)碘基)苯(67 g，208 mmol，1.3當量)溶解於MeOH (640 mL)中，且將反應混合物在冰/水浴中冷卻。使用加料漏斗逐滴添加KOH溶液(3 M MeOH溶液，160 mL，3當量)。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，濃縮反應混合物。粗殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取，乾燥，經由SiO_2短塞過濾且濃縮，且粗殘餘物不經進一步純化即立即使用。

【0481】 **步驟c**：將來自步驟b之殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (800 mL，0.2 M)中，且添加乙二醇(26.8 mL，480 mmol，3當量)及3Å分子篩(60公克)。劇烈攪拌混合物1小時，且添加$TsOH·H_2O$ (1.52 g，8 mmol，5 mol%)。將反應物攪拌隔夜，且混合物經由SiO_2及K_2CO_3塞過濾，濃縮，且藉由管柱層析(0-20% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，得到呈蠟狀之1'-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3'-(三氟甲基)螺[1,3-二氧戊環-2,4'-5,6-二氫環戊并[c]吡唑]-5'-醇(44.2 g，75%產率)。

【0482】 **步驟d**：將來自步驟c之產物(44.2 g，119 mmol，1當量)及$NaHCO_3$ (40.1 g，477 mmol，4當量)於CH_2Cl_2 (476 mL，0.25 M)中之懸浮液在冰/水浴中冷卻。添加戴斯-馬丁過碘烷(55.7 g，131 mmol，1.1當量)。在藉由LCMS分析確定醇完全耗盡後，藉由添加約400 mL半飽和$NaHCO_3$水溶液來淬滅反應物。分離有機層，乾燥且濃縮。將粗殘餘物懸浮於最少量之CH_2Cl_2中，且在劇烈攪拌下添加己烷以沈澱產物。將固體

溶解於EtOAc中且用1 M NaOH洗滌，且分離有機層，乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之1'-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3'-(三氟甲基)螺[1,3-二氧戊環-2,4'-6*H*-環戊并[c]吡唑]-5'-酮(36.1 g，82%產率)。

【0483】 **步驟e**：將來自步驟d之產物(36.1 g，98 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2 (250 mL，0.4 M)中，且添加三乙胺(41 mL，294 mmol，3當量)。隨後添加TBSOTf (45 mL，196 mmol，2當量)。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，在平緩氮氣流下濃縮反應物。將粗殘餘物懸浮於無水MeCN (400 mL，0.25 M)中，且將反應混合物在冰/水浴中冷卻。添加選擇性氟試劑(43.4 g，123 mmol，1.25當量)，且在約5分鐘後移除冰浴。藉由LCMS分析測得矽基烯醇醚完全耗盡後，藉由添加400 mL EtOAc及400 mL半飽和鹽水淬滅反應物。分離各層，且將有機層乾燥，濃縮於矽藻土上，且藉由管柱層析(0-10% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，得到呈橙色蠟狀之6'-氟-1'-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3'-(三氟甲基)螺[1,3-二氧戊環-2,4'-6*H*-環戊并[c]吡唑]-5'-酮(17.1 g，45%產率)。

【0484】 **步驟f**：將來自步驟e之產物(16.8 g，43.6 mmol，1當量)溶解於EtOH中，且將混合物在冰/水浴中冷卻。一次性添加$NaBH_4$。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，反應物藉由添加約8 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅且濃縮。將粗殘餘物用EtOAc萃取，乾燥且濃縮，得到呈橙色蠟狀之順-6'-氟-1'-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3'-(三氟甲基)螺[1,3-二氧戊環-2,4'-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑]-5'-醇，其不經進一步純化即立即使用。

【0485】 **步驟g**：將來自步驟f之產物溶解於丙酮中，且添加固體I_2 (5.5 g，21.8 mmol，0.5當量)。在藉由LCMS分析確定縮酮完全耗盡後，將反應混合物濃縮，在EtOAc中復原，用飽和$Na_2S_2O_3$及$NaHCO_3$之1:1混

合物洗滌，乾燥，濃縮於矽藻土上，且藉由管柱層析(10% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，得到順-6-氟-5-羥基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-酮(11.6 g，78%產率)。

【0486】 **步驟h**：將來自步驟g之產物(11.6 g，33.7 mmol，1當量)溶解於二噁烷(340 mL，0.1 M)中，且添加XtalFluor-E (15.4 g，67.4 mmol，2當量)。在固體完全溶解後，添加$Et_3N{\cdot}3HF$ (11 mL，67.4 mmol，2當量)。在藉由LCMS分析確定醇完全耗盡後，將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中，用EtOAc萃取，用水洗滌，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗殘餘物不經進一步純化即立即使用。

【0487】 **步驟i**：將來自步驟h之產物溶解於CH_2Cl_2 (160 mL，0.2 M)中，且添加2,6-二甲基吡啶(29.8 mL，259 mmol，8當量)。添加TBSOTf (28.3 mL，130 mmol，4當量)且將反應物在室溫下在惰性氛圍下攪拌隔夜。在藉由LCMS分析確定氟酮完全耗盡後，將反應物在惰性氛圍下濃縮且立即在THF (1.0 L，0.033 M)中復原。添加1 M HCl (250 mL)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。在藉由LCMS分析確定矽基烯醇醚完全耗盡後，將反應物濃縮至一半體積，用EtOAc稀釋，且分離有機層。用EtOAc萃取水層，且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(0-60% EtOAc/Hex)純化，得到反-5,6-二氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-酮(5.90 g，3步產率51%，第一溶離混合物)及順-5,6-二氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-酮(1.74 g，3步產率15%，第二溶離混合物)。

【0488】 **步驟j**：向含順-5,6-二氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-酮(1.74 g，5.03 mmol，1.0當量)之

CH_2Cl_2 (0.1 M，50 mL)中添加Et_3N (1.39 mL，10.1 mmol，2.0當量)，接著添加甲酸(948 μL，25.1 mmol，5.0當量)。使混合物脫氣約20分鐘，冷卻至0℃，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (96 mg，0.15 mmol，0.05當量)，且將混合物在0℃下攪拌隔夜。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，將反應物濃縮且藉由管柱層析(0-60% EtOAc/Hex)純化，得到(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇(1.04 g，59%產率，64% ee)。

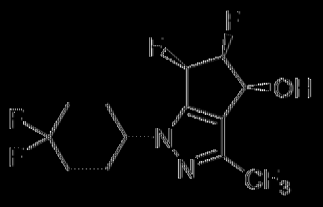
【0489】 **步驟k**：將來自步驟j之產物(1.00 g，2.87 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2 (30 mL，0.1 M)中，且依序添加吡啶(463 μL，5.75 mmol，2當量)、4-吡咯啶基吡啶(0.11 g，0.72 mmol，0.25當量)及苯甲酸酐(779 mg，3.45 mmol，1.2當量)。在藉由LCMS分析確定醇完全耗盡後，將反應物用1 M HCl淬滅且用CH_2Cl_2萃取。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$洗滌，乾燥，濃縮且藉由管柱層析(0-40% EtOAc/Hex)純化，得到苯甲酸[(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(0.95 g，73%產率)。

【0490】 **步驟l**：將來自步驟k之產物(0.95 g，2.1 mmol，1當量)溶解於3:1 MeCN:H_2O (40 mL，0.05 M)中且添加CAN (3.46 g，6.31 mmol，3.0當量)。在藉由LCMS分析確定起始物質完全耗盡後，用EtOAc/H_2O稀釋反應物，分離有機層，且用EtOAc萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$洗滌，乾燥，濃縮至二氧化矽上，且藉由管柱層析(0-100% EtOAc/Hex)純化，得到苯甲酸[(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(0.44 g，63%產率)。

【0491】 **步驟m**：以與針對實例1所描述類似之方式由步驟l之產物

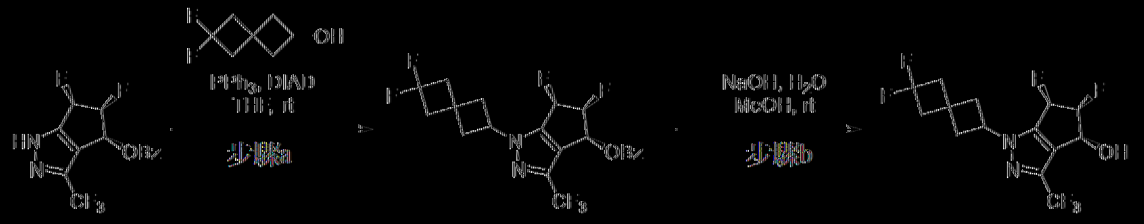
及4-甲基苯磺酸[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基]酯製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.88 - 5.62 (m, 1H), 5.32 - 5.07 (m, 2H), 4.54 - 4.29 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 2.47 - 2.09 (m, 3H)。$C_{12}H_{13}F_8N_2O_2$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值369.1，實驗值369.1。

實例132：(4*S*,5*S*,6*R*)-1-(4,4-二氟環丁基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0492] 以與針對實例131所描述類似之方式由步驟1之產物及4,4-二氟環丁烷-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.77 (dd, J = 57.1, 4.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 2.48 - 2.10 (m, 7H), 2.03 - 1.81 (m, 1H)。$C_{13}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

實例133：(4*S*)-1-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇

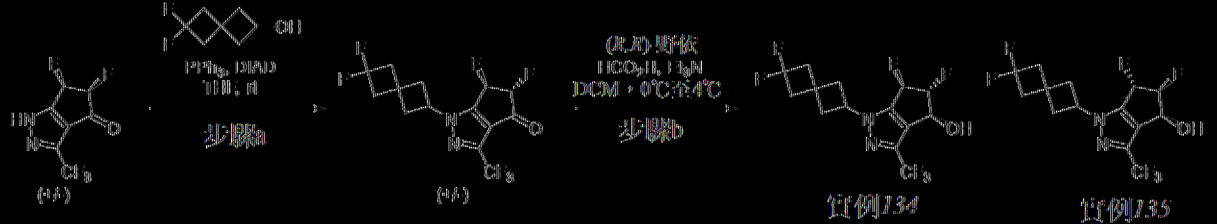


[0493] 步驟a：向2,2-二氟螺[3.3]庚-6-醇(93 mg，0.63 mmol，2.0當量)於THF (3.2 mL，0.2 M)中之溶液中添加[(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(106 mg，0.32 mmol，1.0當量)、PPh_3 (150 mg，0.57 mmol，1.8當量)及DIAD (0.13 mL，0.63 mmol，2.0當量)。將反應物在室溫下攪拌16小時，此時將其[redacted]

接在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至75% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(39 mg，26%產率)。

[0494] 步驟b：向苯甲酸(4*S*)-1'-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,5-二氟-3'-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-基]酯(39 mg，0.08 mmol，1.0當量)於MeOH (1.7 mL，0.05 M)中之溶液中添加1.0 M NaOH水溶液(0.42 mL，0.42 mmol，5.0當量)。)。將反應物在室溫下攪拌1小時，此時將其用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟層析(0至75% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(14 mg，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.72 (dd, J = 57.1, 4.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.64 (m, 6H), 2.32 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H)。$C_{14}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值359.1，實驗值359.1。

實例134及135：(4*S*,5*R*,6*R*)-1'-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3'-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*,5*S*,6*S*)-1'-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3'-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇



[0495] 步驟a：向2,2-二氟螺[3.3]庚-6-醇(114 mg，0.77 mmol，2.0當量)於THF (3.9 mL，0.2 M)中之溶液中添加順-5,6-二氟-3'-(三氟甲基)-5,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-酮(87 mg，0.39 mmol，1.0當量)、PPh_3 (182 mg，0.69 mmol，1.8當量)及DIAD (0.15 mL，0.77 mmol，2.0

當量)。將反應物在室溫下攪拌16小時，此時將其直接在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(8 mg，6%產率)。^{1}H NMR分析指示順式鄰位二氟化物在反應條件下異構化為對應的反式異構物。

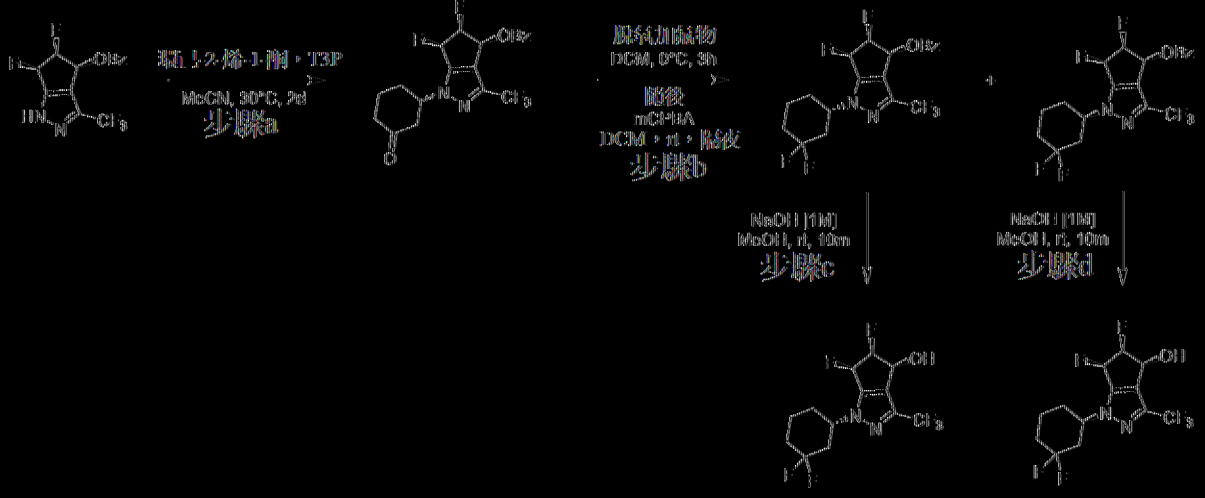
【0496】 **步驟b**：將反-1-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-酮(8 mg，0.02 mmol，1.0當量)溶解於DCM (0.5 mL，0.05 M)中且將溶液冷卻至0℃。依序添加HCO_2H (3 μL，0.07 mmol，3.0當量)、Et_3N (6 μL，0.05 mmol，2.0當量)及RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (約1 mg，0.001 mmol，0.05當量)且將反應物在4℃下攪拌24小時。將反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到(4*S*,5*R*,6*R*)-1-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*,5*S*,6*S*)-1-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇之純樣品。

【0497】 實例134，第一溶離異構物：(4*S*,5*R*,6*R*)-1-(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇(2 mg，25%產率) ^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.72 (ddd, J = 56.0, 15.1, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (ddt, J = 48.6, 17.3, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dtd, J = 17.1, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.61 (m, 8H), 2.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H)。$C_{14}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值359.1，實驗值359.1。

【0498】 實例135，第二溶離異構物：(4*S*,5*S*,6*S*)-1-(2,2-二氟螺

[3.3]庚-6-基)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇(2 mg，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.08 (ddd, J = 57.5, 11.0, 3.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 2H), 4.76 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 8H), 2.37 (dd, J = 4.3, 3.3 Hz, 1H)。$C_{14}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值359.1，實驗值359.1。

實例136及137：(4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*S*)-3,3-二氟環己基]-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*R*)-3,3-二氟環己基]-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇



[0499] 步驟a：將來自實例131之步驟1的產物(111 mg，0.33 mmol，1當量)溶解於MeCN (0.2 M，1.7 mL)中且依序添加環戊-2-烯-1-酮(48 µL，0.50 mmol，1.5當量)及丙烷膦酸酐(318 mg，0.50 mmol，1.5當量，50 wt%於EtOAc中)。在將混合物在30℃下攪拌兩天後，用飽和$NaHCO_3$淬滅反應物且用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(0-60% EtOAc/Hex)純化，得到呈非鏡像異構物之約1:1混合物形式之苯甲酸((4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-(3-側氧基環戊基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-基]酯(127 mg，89%產率)。

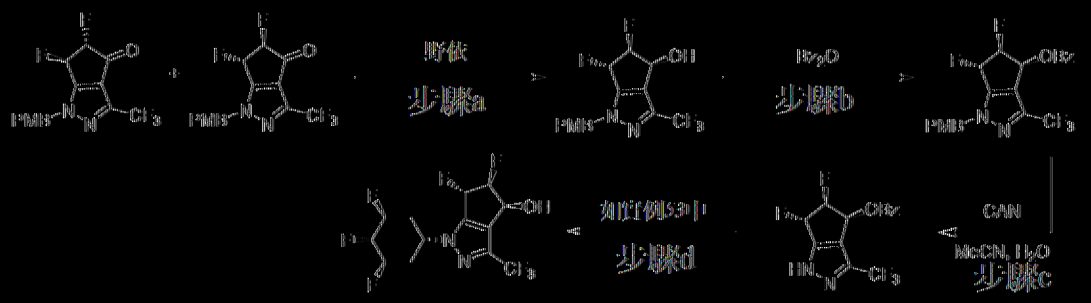
【0500】 **步驟b**：將來自步驟a之非鏡像異構混合物(127 mg，0.30 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2 (0.1 M，3.0 mL)中且冷卻至0℃。添加脫氧加氟物(385 μL，1.04 mmol，3.5當量，2.7 M PhMe溶液)且歷經3小時使混合物升溫至室溫。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，用飽和$NaHCO_3$淬滅反應物且用CH_2Cl_2萃取水層。將合併之有機層乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(0-40% EtOAc/Hex)純化，得到第一溶離非鏡像異構物加不可分離的氟乙烯雜質作為第一溶離混合物，及第二溶離非鏡像異構物加不可分離的氟乙烯雜質作為第二溶離混合物。隨後將經分離化合物加其雜質各自分別溶解於CH_2Cl_2 (約1 mL)中，用mCPBA (約20 mg)處理，且在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物各自分別藉由管柱層析(直接注射，0-40% EtOAc/Hex)純化，得到純第一溶離非鏡像異構物(40 mg，31%產率)及純第二溶離非鏡像異構物(32 mg，25%產率)。

【0501】 **步驟c**：將來自步驟b之純第一溶離非鏡像異構物(40 mg，0.089 mmol，1當量)溶解於MeOH (約3 mL)中，且添加1 M NaOH (約1 mL)。在藉由LCMS分析確定10分鐘後酯完全耗盡後，用飽和NH_4Cl淬滅反應物且用EtOAc萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$洗滌，乾燥，濃縮且藉由HPLC (20-100% MeCN/H_2O)純化，得到**DIAST-1** (7 mg，23%產率)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.70 (dd, J = 57.2, 4.5 Hz, 1H), 5.24 - 4.98 (m, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 2.53 - 1.55 (m, 9H)。$C_{13}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

【0502】 **步驟d**：將來自步驟b之純第二溶離非鏡像異構物(32 mg，0.071 mmol，1當量)溶解於MeOH (約3 mL)中且添加1 M NaOH (約1 mL)。在藉由LCMS分析確定10分鐘後酯完全耗盡後，用飽和NH_4Cl淬滅

反應物且用EtOAc萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$洗滌，乾燥，濃縮且藉由HPLC (20-100% MeCN/H_2O)純化，得到DIAST-2 (11 mg，45%產率)。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 5.79 (dd, J = 57.2, 4.6 Hz, 1H), 5.33 - 5.10 (m, 2H), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 2.73 - 1.64 (m, 9H)。$C_{13}H_{14}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值347.1，實驗值347.1。

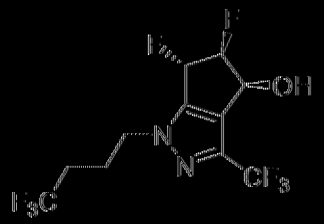
實例138：(4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-二氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環戊基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



[0503] 步驟a-c：以與實例131中所描述類似之方式，由步驟b之產物開始且使用步驟j-1 (在此實例中描繪為步驟a-c)製備由步驟c形成之化合物。在進行步驟b之前去乘來自步驟a之非所需非鏡像異構物，如以上圖解中所示。

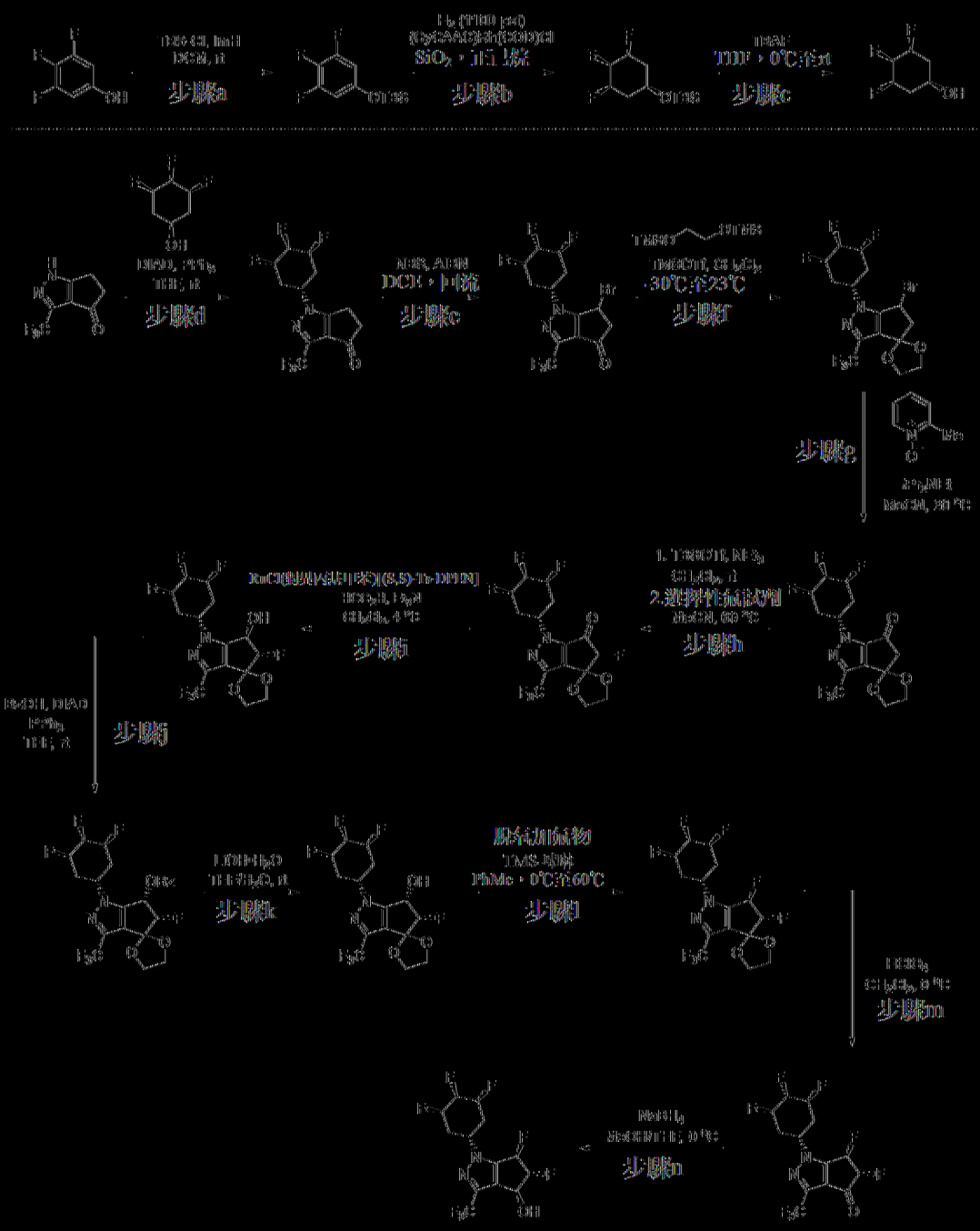
[0504] 步驟d：以與針對實例53所描述類似之方式由步驟a-c之產物及(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環戊-1-醇製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.23 - 6.00 (m, 1H), 5.58 - 4.62 (m, 6H), 2.77 - 2.18 (m, 5H)。$C_{13}H_{13}F_8N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例139：(4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-二氟-1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0505】以與針對實例138所描述類似之方式由步驟a-c之產物及1,1,1-三氟-4-碘丁烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 6.23 - 5.93 (m, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 2H), 4.40 - 4.17 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 4H)。$C_{11}H_{11}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值339.1，實驗值339.1。

實例140：(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[c]吡唑-4-醇



[0506] 步驟a：向3,4,5-三氟苯酚(5.5 g，37.1 mmol，1.0當量)於DCM (75 mL, 0.5 M)中之溶液中添加咪唑(5.1 g，74.3 mmol，2.0當量)，接著添加TBS-Cl (6.7 g，44.6 mmol，1.2當量)。將反應混合物在室溫下攪拌兩小時，此時將其用水(150 mL)淬滅且用DCM (100 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物

(8.6 g，88%產率)。

【0507】 **步驟b**：在內襯有鐵氟龍嵌條且配備有機械攪拌器之鋼製巴氏高壓容器中，將三級丁基-二甲基-(3,4,5-三氟苯氧基)矽烷(3.4 g，13.0 mmol，1.0當量)溶解於正己烷(26 mL，0.5 M)中。添加SiO_2 (5.8 g, 0.45 g/mmol)，接著添加(CyCAAC)Rh(COD)Cl (150 mg，0.25 mmol，0.02當量)。巴氏高壓容器用500 psi H_2加壓且排氣三次，隨後加壓至1100 psi H_2。將反應混合物在1100 psi H_2下在約300 rpm下攪拌72小時，此時將其減壓且反應混合物經矽藻土過濾。濾液直接在真空下濃縮且粗殘餘物經由矽膠急驟層析(0至80% DCM/己烷)純化，得到產物(891 mg，26%產率)。

【0508】 **步驟c**：將三級丁基-二甲基-[順-3,4,5-三氟環己基]氧基矽烷(890 mg，3.32 mmol，1.0當量)於THF (17 mL，0.2 M)中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加TBAF (1.0 M THF溶液，5 mL，5 mmol，1.5當量)。在冰浴到期時，將反應混合物攪拌3小時且反應物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅，用EtOAc (100 mL)稀釋且分配。有機物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。經由矽膠急驟層析(0至100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(380 mg，74%產率)。

【0509】 **步驟d**：向來自步驟c之3-(三氟甲基)-5,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-酮(0.28 g，1.45 mmol，1.5當量)及外消旋-(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環己-1-醇(0.15 g，0.97 mmol，1.0當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (0.46 g，1.74 mmol，1.2當量)及DIAD (0.34 mL，1.74 mmol，1.2當量)。將所得混合物在室溫下攪拌4 h。將反應物濃縮於矽藻土上且直接藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)純化，得到呈黃色固體狀之

烷基化產物(0.24 g，0.74 mmol，75%產率)。

【0510】 **步驟e**：向來自步驟d之產物(0.24 g，0.74 mmol，1.0當量)及NBS (0.20 g，1.11 mmol，1.50當量)於DCE (3.70 mL)中之溶液中添加AIBN (18 mg，0.11 mmol，0.15當量)。將混合物在真空下脫氣3次且用N_2回填。將反應物在回流下加熱4 h。隨後將混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc (10 mL)稀釋，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10 mL)洗滌，隨後用鹽水(10 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至40%)純化粗產物，得到呈黃色油狀之對應溴四氫吲唑(0.21 g，0.52 mmol，70%產率)。

【0511】 **步驟f**：將來自步驟e之產物(0.21 g，0.52 mmol，1.0當量)及1,2-雙(三甲基矽烷氧基)乙烷(0.51 mL，2.08 mmol，4.0當量)於CH_2Cl_2 (2.60 mL)中之溶液冷卻至-30℃且添加TMSOTf (47 μL，0.26 mmol，50 mol%)。將混合物在-30℃下攪拌1 h，隨後在0℃下攪拌1 h，且最後升溫至室溫且攪拌16 h。反應物用$NaHCO_3$水溶液(2 mL)淬滅，用CH_2Cl_2 (2×5 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2, EtOAc/己烷，0至30%)純化粗產物，得到呈白色固體狀之對應縮酮(0.17 g，0.38 mmol，74%產率)。

【0512】 **步驟g**：向來自步驟f之產物(0.30 g，0.68 mmol，1.0當量)於MeCN (3.50 mL)中之溶液中添加2-甲基吡啶N-氧化物(0.11 g，1.0 mmol，1.50當量)及許尼希氏鹼(Hunig's base) (0.15 mL，0.90 mmol，1.30當量)。在60℃下加熱混合物16 h。將其冷卻至室溫且用EtOAc (5 mL)稀釋。混合物用1 M HCl (7 mL)洗滌，且隨後用鹽水(7 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，

EtOAc/己烷，0至30%)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之對應酮(0.24 g，0.62 mmol，96%產率)。

【0513】 **步驟h**：在室溫下向來自步驟g之產物0.24，0.64 mmol，1.0當量)及Et_3N (0.70 mL，5.12 mmol，8.0當量)於CH_2Cl_2 (3.20 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (0.60 mL，2.55 mmol，8.0當量)。將所得溶液攪拌16 h且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且用CH_2Cl_2萃取水相，隨後合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (3.20 mL)中且在室溫下添加選擇性氟試劑(0.50 g，1.41 mmol，2.2當量)。將所得混合物在60℃下攪拌30 min，隨後冷卻至室溫，且用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋。混合物用水(2×10 mL)洗滌，且隨後用鹽水(10 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至40%)純化粗產物，得到呈白色固體狀之對應α-氟酮(0.18 g，0.45 mmol，70%產率)。

【0514】 **步驟i**：向來自步驟h之產物(0.18 g，0.45 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (2.20 mL)中之溶液中添加HCO_2H (50 μL，1.34 mmol，3.0當量)及Et_3N (0.12 mL，0.89 mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*S*,*S*)-TsDPEN] (6 mg，8.94 μmol，2 mol%)且將所得混合物保持在冰箱中16 h。將反應物濃縮至乾燥且直接藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)純化，得到呈白色固體狀之醇(0.15 g，0.37 mmol，83%產率)。

【0515】 **步驟j**：向來自步驟i之產物(0.15 g，0.37 mmol，1.0當量)及苯甲酸(54 mg，0.44 mmol，1.20當量)於THF (1.90 mL)中之溶液中添加PPh_3 (0.12 g，0.44 mmol，1.2當量)及DIAD (87 μL，0.44 mmol，1.2

當量)。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。將反應物濃縮於矽藻土上且直接藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化，得到呈黃色固體狀之具有少量雜質的烷基化產物(0.20 g)。

【0516】 **步驟k**：將來自步驟j之產物(0.20 g，0.39 mmol)溶解於THF (1.50 mL)中且在環境溫度下添加$LiOH•H_2O$ (83 mg，1.96 mmol，5.0當量)於水(0.5 mL)中之溶液。劇烈攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測。在起始物質完全耗盡後，用EtOAc (5 mL)及水(3 mL)稀釋反應物。用EtOAc (2×5 mL)萃取產物。合併之有機萃取物用1 M NaOH (2×10 mL)洗滌，隨後用鹽水(10 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。將反應物濃縮至乾燥且直接藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)純化，得到呈白色固體狀之醇(0.14 g，0.35 mmol，2步產率94%)。

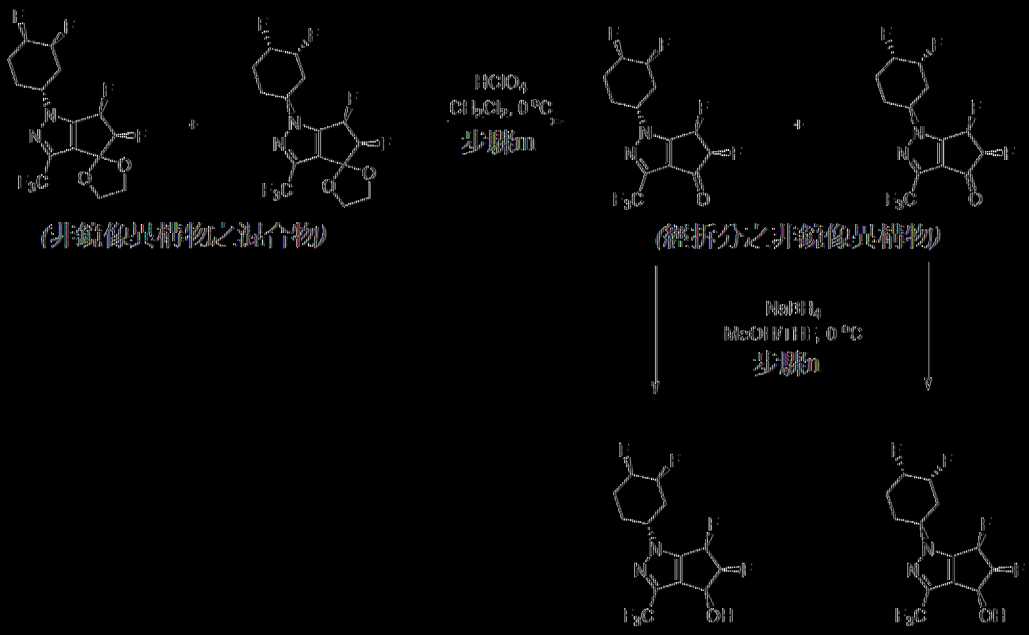
【0517】 **步驟l**：在0℃下將TMS-味啉(0.42 mL，2.40 mmol，7.10當量)添加至脫氧加氟物(50 wt% PhMe溶液，1.0 mL，2.33 mmol，7.0當量)中。隨後移除冰浴，且使混合物升溫至室溫，在此期間其變得愈來愈不均勻，且形成白色沈澱物。1 h後，在0℃下將懸浮液添加至來自步驟k之產物(0.14 g，0.33 mmol，1.0當量)於甲苯(3.30 mL)中之混合物中。使反應物升溫至室溫，隨後在60℃下加熱30 min。完成後，將反應物用飽和$NaHCO_3$ (3 mL)淬滅且用EtOAc (5 mL)稀釋。分離有機層，且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，且濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至40%)純化粗物質，得到呈黃色油狀之二氟吡唑(87 mg，0.21 mmol，64%產率)。

【0518】 **步驟m**：在0℃下向來自步驟l之產物(87 mg，0.21 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之冷卻溶液中添加$HClO_4$ (70%水溶液，0.5

mL，1 M)。將混合物在0℃下攪拌1 h，此時TLC展示完全轉化。用$NaHCO_3$水溶液(2 mL)小心地中和反應物且用CH_2Cl_2萃取產物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。粗物質用於下一步驟中(65 mg，0.18 mmol，85%產率)。

【0519】**步驟n**：在0℃下向來自步驟m之粗物質(65 mg，0.18 mmol，1.0當量)於甲醇(0.50 mL)及THF (0.50 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (7 mg，0.28 mmol，1.50當量)。在0℃下攪拌所得溶液30 min。混合物用EtOAc (5 mL)稀釋且用1 M HCl (4 mL)洗滌。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(SiO_2，0至40% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之醇產物(50 mg，0.14 mmol，77%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 - 5.68 (m, 1H), 5.43 - 4.69 (m, 6H), 2.68 - 2.20 (m, 4H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值364.1。

實例141及142：(4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環己基]-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環己基]-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇



[0520] 以與實例140步驟a-1類似之方式，在步驟a中使用3,4-二氟苯酚製備標題化合物。

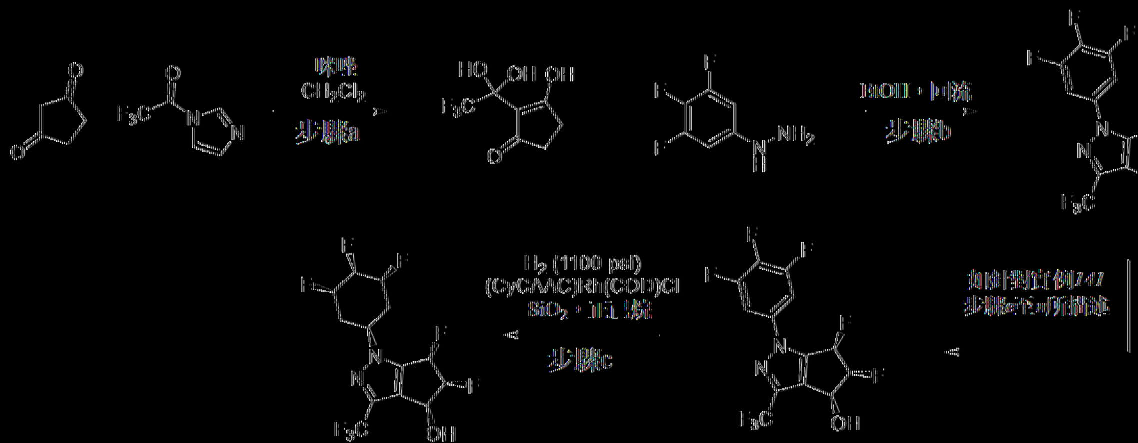
[0521] 步驟m：在0℃下向受質之混合物(45 mg，0.12 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (1.2 mL)中之冷卻溶液中添加$HClO_4$ (70%水溶液，0.12 mL，1 M)。將混合物在0℃下攪拌1 h，此時TLC展示完全轉化。用$NaHCO_3$水溶液(0.3 mL)小心地中和反應物且用CH_2Cl_2萃取產物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化分離非鏡像異構物：第一溶離非鏡像異構物(DIAST-1，13 mg，0.038 mmol，31%產率)及第二溶離非鏡像異構物(DIAST-2，18 mg，0.052 mmol，44%)。

[0522] 用於DIAST-1之步驟n：在0℃下向步驟m中第一溶離之產物(13 mg，0.038 mmol，1.0當量)於甲醇(0.20 mL)及THF (0.20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (3 mg，0.076 mmol，2.0當量)。在0℃下攪拌所得溶液30 min。混合物用EtOAc (2 mL)稀釋且用1 M HCl (2 mL)洗滌。有機層用鹽水(2 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(SiO_2，0

至40% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之醇產物(11 mg，0.032 mmol，84%產率)。[1]H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (dd, J = 57.2, 4.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.01 (m, 2H), 4.85 – 4.54 (m, 2H), 2.63 – 1.88 (m, 7H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值347.1，實驗值347.1。

【0523】 用於DIAST-2之步驟n：在0℃下向步驟m中第二溶離之產物(18 mg，0.052 mmol，1.0當量)於甲醇(0.26 mL)及THF (0.26 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (4 mg，0.10 mmol，2.0當量)。在0℃下攪拌所得溶液30 min。混合物用EtOAc (2 mL)稀釋且用1 M HCl (2 mL)洗滌。有機層用鹽水(2 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(SiO_2，0至40% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之醇產物(15 mg，0.043 mmol，83%產率)。[1]H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 – 5.64 (m, 1H), 5.40 – 5.00 (m, 3H), 4.91 – 4.55 (m, 2H), 2.70 – 2.46 (m, 1H), 2.45 – 2.07 (m, 6H)。$C_{13}H_{13}F_7N_2O$之ESI MS [M+H]+，計算值347.1，實驗值347.1。

實例143：(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環己基]-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[c]吡唑-4-醇



【0524】 步驟a：向3公升3頸圓底燒瓶中添加二氯甲烷(1.02 L)，接著添加環戊二酮(40.0 g，408 mmol)。經由加料漏斗逐滴添加1-(三氟乙醯基)咪唑(27.8 g，408 mmol)，保持內部溫度低於25℃。再攪拌4小時之

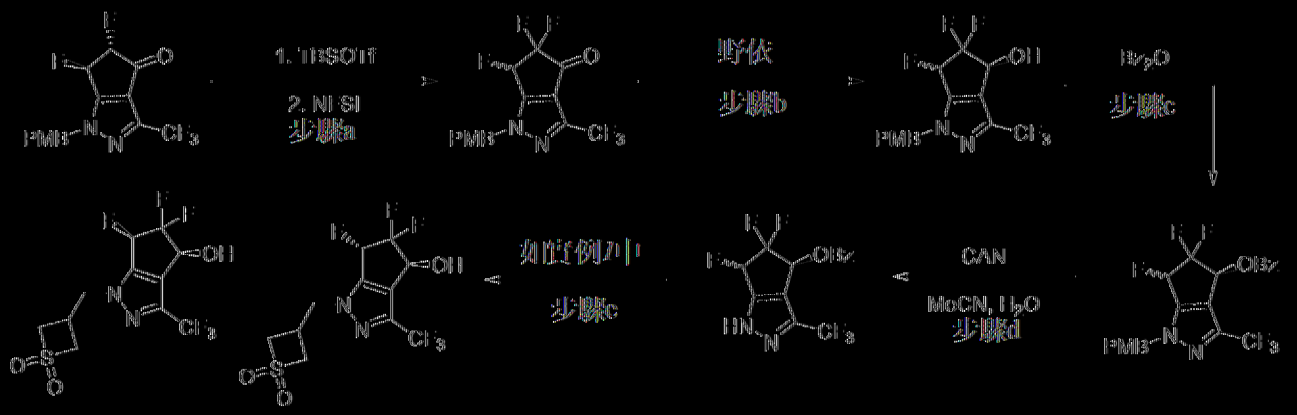
後，用1.0 M HCl (800 mL)淬滅反應物。過濾所形成之沈澱且用水洗滌。將濾餅抽吸乾燥，隨後在高真空下進一步乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(66.46 g，77%)。

【0525】 **步驟b**：將來自步驟a之產物(3.3 g，15.4 mmol，1.0當量)及(3,4,5-三氟苯基)肼(2.50 g，15.4 mmol，1.0當量)於乙醇(51 mL)中之混合物加熱至回流且攪拌24 h。冷卻至室溫後，將反應物濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，0至100% CH_2Cl_2/己烷)純化，得到呈棕色固體狀之所需產物(0.24 g，0.79 mmol，34%產率)。

【0526】 **步驟c**：在內襯有鐵氟龍嵌條且配備有機械攪拌器之鋼製巴氏高壓容器中，將順式-2,3-二氟四氫吲哚(95 mg，0.26 mmol，1.0當量)溶解於CH_2Cl_2 (3.0 mL)中。添加SiO_2 (0.12 g，0.45 g/mmol)，接著添加(CyCAAC)Rh(COD)Cl (7.5 mg，0.013 mmol，0.05當量)。巴氏高壓容器用500 psi H_2加壓且排氣三次，隨後加壓至1100 psi H_2。將反應混合物在1100 psi H_2下在約300 rpm下攪拌72小時，此時將其減壓且反應混合物經矽藻土過濾。濾液直接在真空下濃縮且粗殘餘物經由矽膠急驟層析(0至70% EtOAc/己烷)純化，得到產物(3 mg，0.008 mmol，3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (ddd, J = 56.8, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 5.10 (td, J = 7.2, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (h, J = 7.1, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 20.6, 12.8, 9.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值364.1。

實例144及145：(4*S*,6*S*)-1-[(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲基]-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,6*R*)-1-[(1,1-二側氧基硫

環丁-3-基)甲基]-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-酮



[0527] 步驟a：將來自上文步驟h之產物(5.8 g，16.7 mmol，1當量)溶解於CH_2Cl_2 (84 mL，0.2 M)中，且添加2,6-二甲基吡啶(15.4 mL，134 mmol，8當量)。隨後添加TBSOTf (15.3 mL，67 mmol，4當量)。在藉由LCMS分析確定酮完全耗盡後，將反應混合物在冰/水浴中冷卻，且添加NFSI (10.6 g，33.5 mmol，2當量)。將反應混合物攪拌隔夜，且添加第二份NFSI (10.6 g，33.5 mmol，2當量)。將反應混合物攪拌2.5小時且藉由添加半飽和$NaHCO_3$淬滅。反應混合物用CH_2Cl_2萃取，乾燥，濃縮且藉由管柱層析(0-100% CH_2Cl_2/己烷)純化，得到外消旋-5,5,6-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(三氟甲基)-6*H*-環戊并[c]吡唑-4-酮(5.5 g，90%產率)。

[0528] 步驟b-d (苯甲酸[(4*S*)-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫-1*H*-環戊并[c]吡唑-4-基]酯)：以與實例131中所描述類似之方式，自以上步驟a之產物開始，且使用來自實例131之步驟j-l製備標題化合物。

[0529] 步驟c：以與針對實例1步驟i及j所描述類似之方式，使用以上步驟b-d之產物及甲磺酸(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲酯製備標題化合物。非鏡像異構物經由HPLC (20-100% MeCN/H_2O)分離。

[0530] 第一溶離異構物(DIAST-1)：^1H NMR (400 MHz，甲醇-

d4) δ 5.82 (dd, J = 55.0, 9.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.42 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.15 – 2.99 (m, 1H)。$C_{11}H_{11}F_6N_2O_3S$之ESI MS [M+H]⁺，計算值365.0，實驗值365.0。

[0531] 第二溶離異構物(DIAST-2)：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 6.15 (ddd, J = 55.5, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 4.34 – 4.15 (m, 2H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 1H)。$C_{11}H_{11}F_6N_2O_3S$之ESI MS [M+H]⁺，計算值365.0，實驗值365.0。

實例146及147：(4*S*,6*S*)-5,5,6-三氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環戊基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,6*R*)-5,5,6-三氟-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環戊基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。

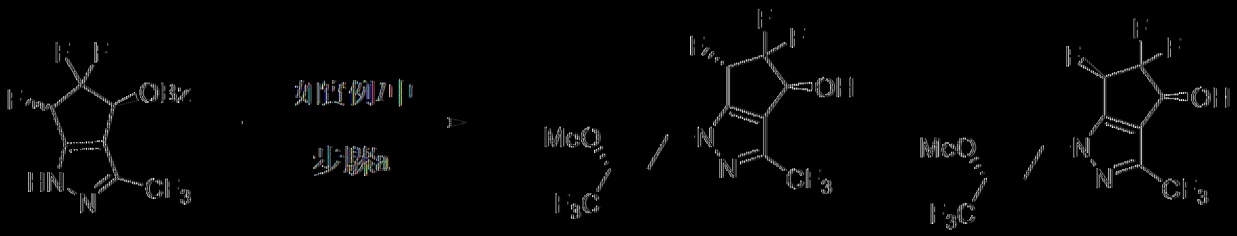
[0532] 步驟a：以與針對實例1步驟i及j所描述類似之方式，使用如實例144中所描述之步驟b-d之產物及(3*R*,5*S*)-3,4,5-三氟環戊-1-醇代替甲磺酸(1,1-二側氧基硫環丁-3-基)甲酯製備標題化合物。非鏡像異構物經HPLC (20-100% MeCN/H_2O)分離。

[0533] 第一溶離異構物(DIAST-1)：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 5.86 (dd, J = 54.9, 9.8 Hz, 1H), 5.25 – 4.64 (m, 5H), 2.55 – 2.12 (m, 4H)。$C_{13}H_{12}F_9N_2O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值383.1，實驗值383.1。

[0534] 第二溶離異構物(DIAST-2)：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 6.10 (ddd, J = 55.3, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 5.26 – 4.66 (m, 5H), 2.54 –

2.09 (m, 4H)。$C_{13}H_{12}F_9N_2O$之ESI MS [M+H]⁺，計算值383.1，實驗值383.1。

實例148及149：(4*S*,6*S*)-5,5,6-三氟-1-[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基]基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,6*R*)-5,5,6-三氟-1-[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基]基]-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



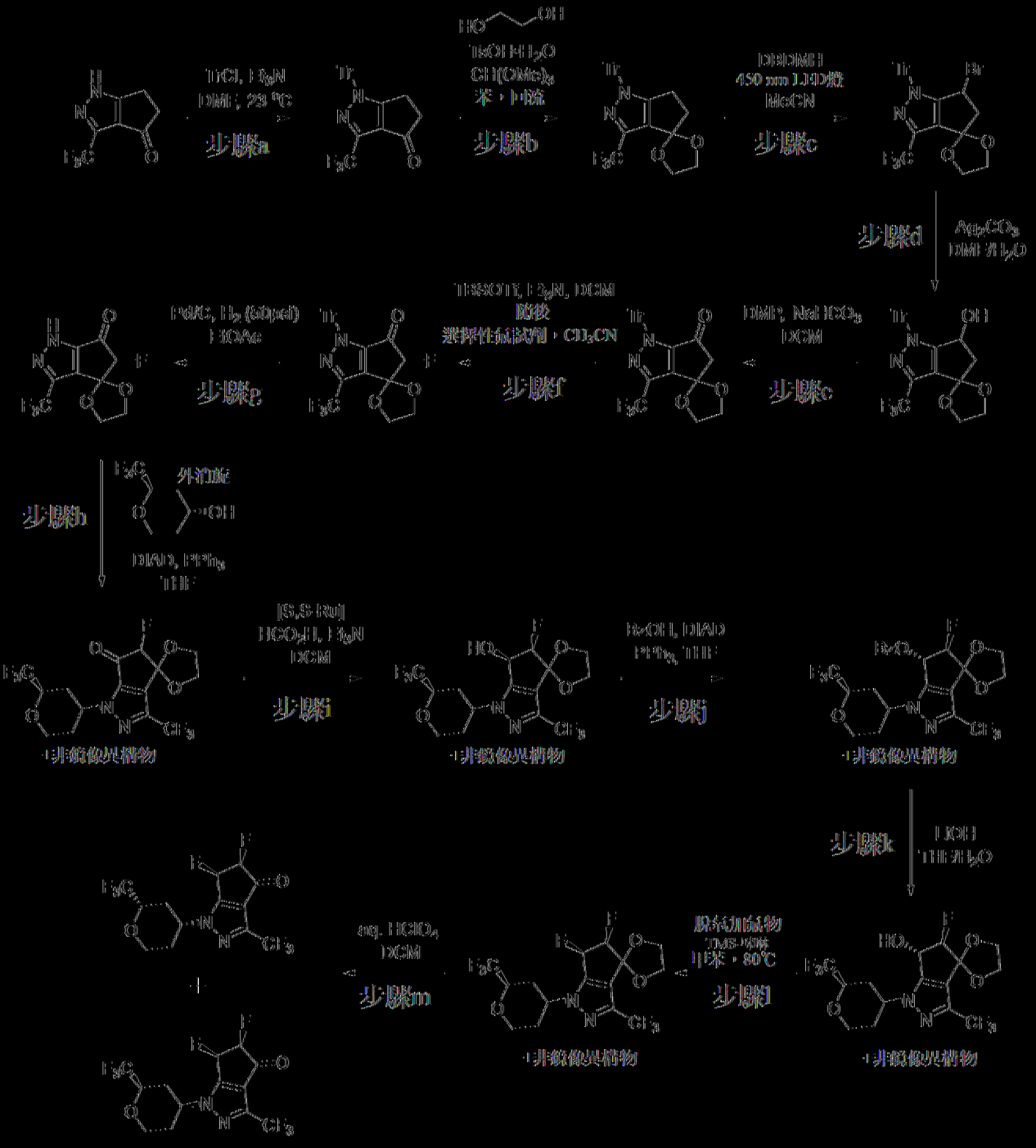
[0535] 步驟a：以與針對實例1步驟i及j所描述類似之方式，使用如實例144中所描述之步驟b-d之產物及4-甲基苯磺酸[(3*R*)-4,4,4-三氟-3-甲氧基]基]酯代替甲磺酸(1,1-二側氧基硫環]-3-基)甲酯製備標題化合物。非鏡像異構物經]HPLC (20-100% MeCN/H_2O)分離。

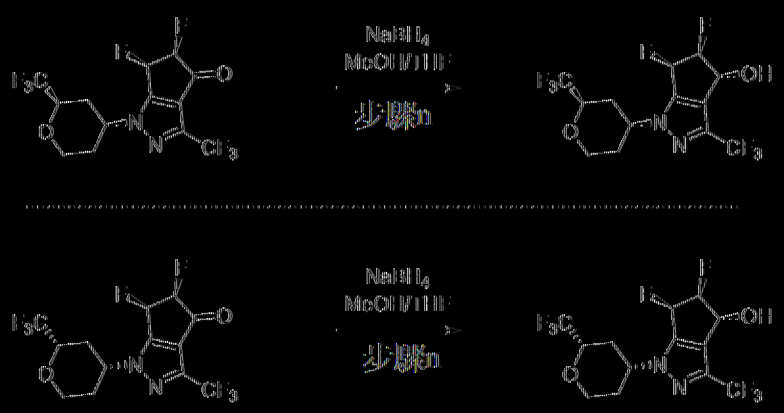
[0536] 第一溶離異構物(DIAST-1)：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 5.91 (dd, J = 55.1, 9.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.32 (m, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 1H), 2.42 - 2.04 (m, 2H)。$C_{12}H_{12}F_9N_2O_2$之ESI MS [M+H]⁺，計算值387.1，實驗值387.1。

[0537] 第二溶離異構物(DIAST-2)：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 6.13 (ddd, J = 55.5, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.40 - 2.04 (m, 2H)。$C_{12}H_{12}F_9N_2O_2$之ESI MS [M+H]⁺，計算值387.1，實驗值387.1。

實例150及151：(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*R*,4*S*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-5,6-二氫-4*H*-環戊并[*c*]吡唑-4-醇及(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-1-[(2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)噁烷-4-基]-5,6-二氫-4H-環戊并[*c*]吡

製備化合物。


TfCl, Et3N
DMF, 23 °C
步驟a
TsOH·H2O
CH(OMe)3
苯，回流
步驟b
DBDMH
450 nm LED燈
MeCN
步驟c
步驟d
Ag2CO3
DMF/H2O
Pd/C, H2 (60psi)
HOAc
步驟e
TESOTf, Et3N, DCM
胺鹼
選擇性矽烷劑，CD3CN
步驟f
DMP, NaHCO3
DCM
步驟g
步驟h
外消旋
DIAD, PPh3
THF
[S,S-Ru]
HCO2H, Et3N
DCM
步驟i
R-OH, DIAD
PPh3, THF
步驟j
非鏡像異構物
非鏡像異構物
非鏡像異構物
步驟k
HOH
THF/H2O
aq. HClO4
DCM
步驟m
脫水試劑
TMS-咪唑
甲苯，80℃
步驟l
非鏡像異構物
非鏡像異構物



[0538] 步驟a：將3-(三氟甲基)-5,6-二氫-1H-環戊并[c]吡唑-4-酮(34.0 g，0.18 mol)於DMF (177 mL)中之溶液置放於配備有攪拌棒及乾燥管之單頸圓底燒瓶中。在室溫下將三乙胺(50.0 mL，0.35 mol)添加至反應物中，接著添加三苯甲基氯(52.0 g，0.19 mol)。在環境溫度下攪拌所得混合物1 h。一旦反應混合物之TLC分析確認起始物質完全耗盡，則將反應物緩慢傾入水(600 mL)中。所形成之沈澱物藉由真空過濾收集且用Et_2O (2×50 mL)洗滌。在真空下乾燥沈澱物以產生所需產物(75.0 g，0.17 mol，96%產率)。

[0539] 步驟b：將來自步驟a之酮(80.2 g，0.18 mol)、乙二醇(51.0 mL，0.92 mol)、原甲酸三甲酯(100.6 mL，0.92 mol)、單水合對甲苯磺酸(3.5 g，0.02 mol)及苯(920 mL)之混合物置放於配備有磁攪拌棒及具有乾燥管之回流冷凝器的單頸圓底燒瓶中。在75℃下攪拌所得混合物24 h。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc (300 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)洗滌。分離有機相，且另外用EtOAc (2×200 mL)萃取水層。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。用少量己烷/MTBE混合物(1:1，v/v)濕磨粗濃縮物，且藉由過濾收集所需產物之第一部分。濾液在減壓下濃縮至乾燥，且殘餘物藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離以分離剩餘產物。合併此等溶離份，得

到對應的縮酮(73.8 g，0.16 mol，84%產率)。

【0540】 **步驟c.**將來自步驟b之縮酮(49.9 g，0.104 mol)及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(33.0 g，0.115 mol)於二氯乙烷(520 mL)中之溶液置放於配備有磁攪拌棒之1 L單頸圓底燒瓶中。在攪拌下用可見光源(450 nm)照射所得混合物1.5 h。一旦^{19}F NMR分析指示起始物質完全耗盡，則將所得懸浮液用二氯甲烷(200 mL)稀釋且用$Na_2S_2O_3$ (300 mL)及$NaHCO_3$ (300 mL)飽和水溶液淬滅。分離有機相。另外用二氯甲烷(2×200 mL)萃取水溶液。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

【0541】 **步驟d.**將來自步驟c之粗溴化物溶解於裝備有回流冷凝器及磁攪拌棒之1 L單頸圓底燒瓶中的二甲氧基乙烷(350 mL)及水(170 mL)之混合物中。隨後添加Ag_2CO_3 (43.0 g，0.16 mol)，且使反應混合物回流1.5 h。一旦藉由TLC分析觀測到起始物質完全耗盡，則將反應物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。用水(400 mL)及EtOAc (400 mL)稀釋濾液。分離有機相，且再用EtOAc (2×200 mL)萃取水相。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

【0542】 **步驟e.**將來自步驟d之粗醇的溶液溶解於二氯甲烷(520 mL)中且置放於配備有磁攪拌棒及乾燥管之1 L單頸圓底燒瓶中。將所得混合物冷卻至0℃，隨後添加碳酸氫鈉(44.0 g，0.52 mol)，接著添加戴斯-馬丁過碘烷(57.3 g，0.135 mol)。將所得懸浮液在0℃下攪拌30 min，隨後升溫至室溫且再攪拌1.5 h。一旦TLC分析指示醇起始物質完全耗盡，則藉由緩慢傾入$NaHCO_3$ (200 mL)及$Na_2S_2O_3$ (200 mL)飽和水溶液之混合物中來

淬滅反應混合物。在劇烈攪拌所得雙相混合物1 h之後，分離有機相，且用二氯甲烷(2×200 mL)萃取水相。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離粗產物，得到所需酮(50.8 g，0.104 mol，100%產率)。

【0543】 **步驟f.**將來自步驟e之酮(47.2 g，0.10 mol)溶解於二氯甲烷(480 mL)中，且在室溫下添加三乙胺(107.1 mL，0.77 mol)，接著添加TBSOTf (88.5 mL，0.39 mol)。在室溫下攪拌所得深棕色溶液6 h。一旦TLC分析指示起始物質完全耗盡，則將反應混合物用1 M NaOH水溶液(2×500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。用MTBE (150 mL)濕磨殘餘物，且過濾TBS烯醇醚之沈澱物。藉由將濾液濃縮至乾燥且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離殘餘物來分離剩餘產物。合併藉由過濾及管柱層析獲得之溶離份，得到所需矽基烯醇醚，將其懸浮於乙腈(500 mL)中且置放於配備有回流冷凝器及磁攪拌棒之1 L單頸圓底燒瓶中。添加選擇性氟試劑(53.1 g，0.15 mol)且將所得懸浮液在60℃下加熱1小時。一旦TLC分析指示矽基烯醇醚完全轉化，則將反應物冷卻至室溫且濃縮乾燥。將殘餘物分配於EtOAc (350 mL)與水(350 mL)之間。分離有機相，且再用EtOAc (2×200 mL)萃取水相。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。用MeOH (100 mL)濕磨粗物質，且將所形成之沈澱物過濾且在真空下乾燥，得到對應的α-氟酮(38.7 g，0.08 mol，79%產率)。

【0544】 **步驟g.**將來自步驟f之α-氟酮(38.7 g，0.08 mol)於EtOAc (530 mL)中之溶液在真空下脫氣且用氮氣回填。添加鈀/碳(3.8 g，10 wt% Pd)，且將混合物在氮氣氛圍(50 psi)下在巴氏振盪器中攪拌72 h。將物質

在真空下脫氣且用氮氣回填以移除過量氫氣。懸浮液經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離乾燥殘餘物，得到5'-氟-3'-(三氟甲基)螺[1,3-二氧戊環-2,4'-1,5-二氫環戊并[c]吡唑]-6'-酮(20.2 g，0.08 mol，100%產率)。

【0545】 **步驟h**.將偶氮二甲酸二異丙酯(0.52 mL，2.6 mmol)逐滴添加至冷卻至0℃之來自步驟g之α-氟酮(0.47 g，1.8 mmol)、反-2-(三氟甲基)噁烷-4-醇(0.3 g，1.8 mmol)及PPh_3 (0.69 g，2.6 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液。移除冷卻浴，且在室溫下攪拌反應物隔夜。將所得黃色溶液在減壓下濃縮至乾燥，且藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化乾燥殘餘物，得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所需偶合產物(0.16 g，0.38 mmol，22%產率)。

【0546】 **步驟i**.將步驟h之產物(160 mg，0.38 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (1.9 mL)中，且使溶液冷卻至0℃。依序添加甲酸(43 μL，1.14 mmol)及三乙胺(75 μL，0.76 mmol)，且用氮氣吹掃溶液10 min。添加RuCl(對異丙基甲苯)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5.0 mg, 0.008 mmol)且將所得混合物在4℃下攪拌16 h。在完成(TLC監測)後，反應混合物用二氯甲烷(10 mL)稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)及鹽水(5.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。使用管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離殘餘物，產生所需產物(100.0 mg，0.24 mmol，63%產率，非鏡像異構物之混合物)。

【0547】 **步驟j**.在0℃下向來自步驟i之產物(100.0 mg，0.24 mmol)及苯甲酸(35mg，0.29 mmol)於THF (1.2 mL)中之溶液中添加PPh_3 (76 mg，0.29 mmol)及DIAD (57 μL，0.29 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌1 h。一旦藉由TLC分析觀測到完全反應，則將溶液濃縮至乾燥且

藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)直接分級分離，得到對應苯甲酸酯(79 mg，0.15 mmol，62%產率，非鏡像異構物之混合物)。

【0548】 **步驟k.**將來自步驟j之產物(79 mg，0.15 mmol)溶解於THF (0.8 mL)中且在室溫下添加$LiOH·H_2O$ (50.0 mg，1.2 mmol)於水(0.4 mL)中之溶液。劇烈攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測。在起始物質完全耗盡後，用EtOAc (5 mL)及水(3 mL)稀釋反應物。用EtOAc (2×5 mL)萃取產物。合併之有機萃取物用1 M NaOH (2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在濃縮後，藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化殘餘物，得到對應醇(53 mg，0.13 mmol，89%產率，非鏡像異構物之混合物)。

【0549】 **步驟l.**在0℃下將TMS-味啉(0.14 mL，0.89 mmol)添加至脫氧加氟物(0.4 g，0.88 mmol，50 wt% PhMe溶液)於甲苯(1.0 mL)中之溶液中。隨後移除冰浴，且使混合物升溫至室溫且攪拌1 h，在此期間其變得愈來愈不均勻，且形成白色沈澱物。添加來自步驟k之醇於甲苯(0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在80℃下加熱1 h。完成後，將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)淬滅。分離有機層，且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化粗物質，得到對應的氟化產物(47 mg，0.11 mmol，89%產率，非鏡像異構物之混合物)。

【0550】 **步驟m.**在0℃下向來自步驟l之產物(47 mg，0.11 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之冷卻溶液中添加$HClO_4$ (70%水溶液，0.4 mL)。在0℃下攪拌所得雙相混合物1 h。一旦TLC分析指示完全轉化，則用$NaHCO_3$水溶液(2 mL)小心地中和反應物且用二氯甲烷(2×10 mL)萃取產物。分離

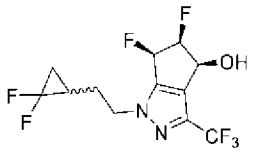
有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)分級分離粗物質，分別得到對應的非鏡像異構酮(第一溶離異構物(DIAST-1)-18.0 mg (0.05 mmol，45%產率)，第二溶離異構物(DIAST-2)-15.0 mg (0.04 mmol，36%產率)。

【0551】 **步驟n.**方案針對DIAST-1描述。實施相同程序以還原DIAST-2。

【0552】 在0℃下向來自步驟n的酮之極性較小的非鏡像異構物(18.0 mg，0.05 mmol)於甲醇(0.50 mL)及THF (0.50 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (4.0 mg，0.1 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30 min。隨後將其用EtOAc (5 mL)稀釋，用1 M HCl (5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，己烷/EtOAc梯度)純化，得到呈白色固體狀之醇產物(15 mg，0.04 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.8 (dd, *J* = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 5.3 - 5.1 (m, 2H), 4.5 (dq, *J* = 11.6, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 4.3 (dd, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 4.0 - 3.8 (m, 1H), 3.7 (tt, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 2.5 - 2.1 (m, 5H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.7, -78.9, -180.7, -199.8。

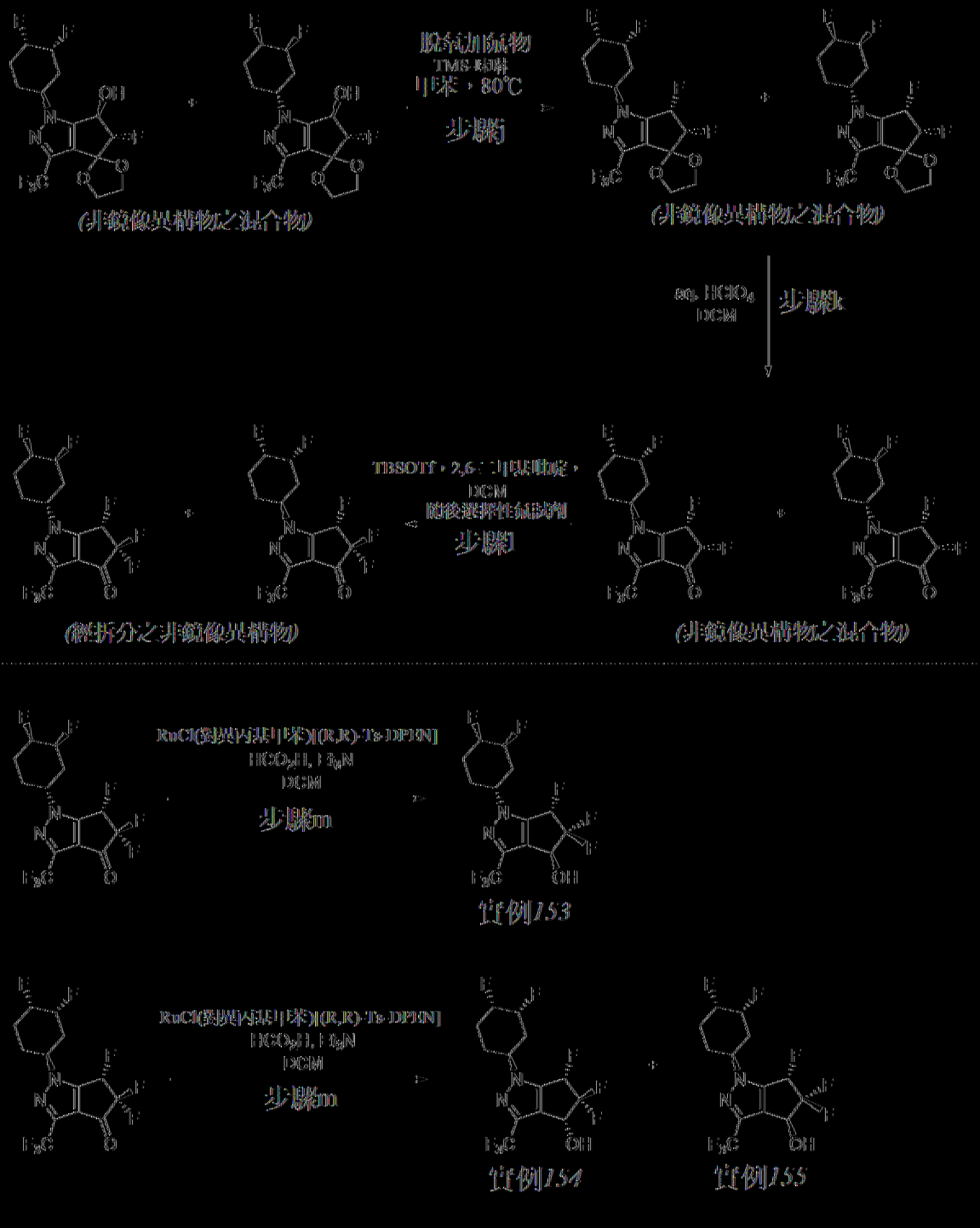
【0553】 極性較大的非鏡像異構物(DIAST-2)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (dd, J = 56.8, 4.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.07 (m, 2H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.66 (td, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.7, -78.8, -180.4, -199.7。

實例152：(4*S*,5*S*,6*R*)-1-[2-(2,2-二氟環丙基)乙基]-5,6-二氟-3-(三氟甲基)-5,6-二氫-4H-環戊并[*c*]吡唑-4-醇。



【0554】 以與針對實例131所描述類似之方式，以步驟g中獲得之中間物及外消旋2-(2,2-二氟環丙基)乙醇為起始物質製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (dd, *J* = 57.2, 4.5 Hz, 1H), 5.47 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.29 (m, 2H), 1.02 - 0.69 (m, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.6, -61.7, -128.8 (d, *J* = 21.4 Hz), -129.2 (d, *J* = 21.0 Hz), -144.1, -144.5, -181.5 (d, *J* = 8.3 Hz), -181.7 (d, *J* = 8.2 Hz), -199.3 (d, *J* = 8.3 Hz), -199.5 (d, *J* = 8.3 Hz)。

實例153、154及155：(4*S*,6*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環己基]-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇；(4*R*,6*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環己基]-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇及(4*S*,6*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環己基]-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氫環戊并[c]吡唑-4-醇



[0555] 以與實例140步驟a-i類似之方式在步驟a中使用3,4-二氟苯酚製備非鏡像異構物之起始混合物。

[0556] 步驟j：在0℃下將TMS-咪唑(4.30 mL，23.9 mmol，7.10當量)添加至脫氧加氟物(50 wt% PhMe溶液，10.4 mL，23.6 mmol，7.0當量)中。隨後移除冰浴，且使混合物升溫至室溫，在此期間其變得愈來愈不均勻，且形成白色沈澱物。1 h後，在0℃下將懸浮液添加至前一步驟

中所形成之受質(1.30 g，3.37 mmol，1.0當量)於甲苯(34 mL)中之混合物中。使反應物升溫至室溫，隨後在60℃下加熱30 min。完成後，將反應物用飽和$NaHCO_3$ (30 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL)稀釋。分離有機層，且用EtOAc (2×50 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化粗物質，得到二氟吡唑(1.00 g，2.58 mmol，76%產率)。

【0557】 **步驟k**：在0℃下向來自步驟j之產物(1.00 g，2.58 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (26 mL)中之冷卻溶液中添加$HClO_4$ (70%水溶液，2.6 mL，1 M)。將混合物在0℃下攪拌1 h，此時TLC展示完全轉化。用$NaHCO_3$水溶液(10 mL)小心地中和反應物且用CH_2Cl_2萃取產物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化粗物質，得到酮(0.82 g，2.38 mmol，92%產率)。

【0558】 **步驟l**：在室溫下向來自步驟k之產物(0.82 g，2.38 mmol，1.0當量)及2,6-二甲基吡啶(2.20 mL，19.04 mmol，8.0當量)於CH_2Cl_2 (12 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (2.20 mL，9.52 mmol，4.0當量)。將所得溶液攪拌16 h且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且將水相用1 M HCl (15 mL)洗滌且用CH_2Cl_2萃取。隨後將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (12 mL)中且在室溫下添加選擇性氟試劑(1.90 g，5.24 mmol，2.2當量)。將所得混合物在60℃下攪拌30 min，隨後冷卻至室溫且用EtOAc (30 mL)稀釋。混合物用水(2×20 mL)洗滌，且隨後用鹽水(20 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱

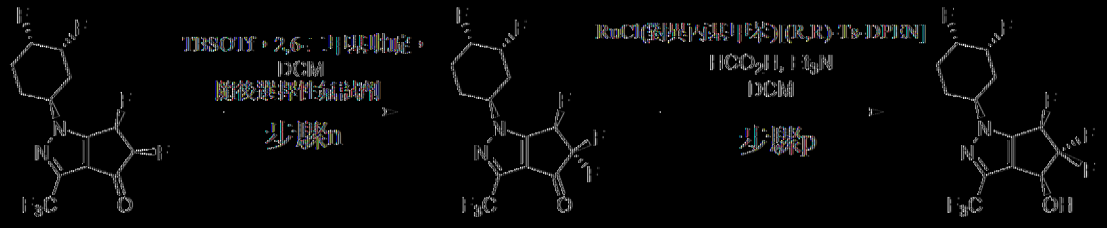
層析(SiO_2，CH_2Cl_2/己烷，0至100%)純化粗產物。第二，藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化分離非鏡像異構物：第一溶離非鏡像異構物(DIAST-1，0.20 g，0.55 mmol，23%產率)及第二溶離非鏡像異構物(DIAST-2，0.15 g，0.41 mmol，17%)。

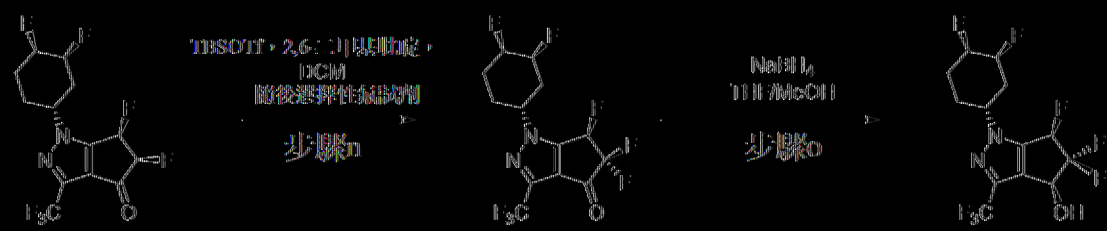
【0559】 用於DIAST-1之步驟m：向步驟1中第一溶離之產物(0.20 g，0.55 mmol，1.0當量)於DCM (3.0 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (62 μL，1.65 mmol，3.0當量)及Et_3N (0.15 mL，1.10 mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-TsDPEN] (7 mg，0.011 mmol，0.02當量)且將所得混合物保持在冰箱中隔夜。濃縮反應物，且藉由管柱層析(SiO_2，CH_2Cl_2 100%，隨後EtOAc/己烷，0至25%)純化粗殘餘物，得到醇產物實例153 (68 mg，0.19，34%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (dd, J = 56.1, 7.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 5.27 - 5.03 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 2H), 2.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

【0560】 用於DIAST-2之步驟m：向步驟1中第二溶離之產物(0.15 g，0.41 mmol，1.0當量)於DCM (2.0 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (46 μL，1.23 mmol，3.0當量)及Et_3N (0.11 mL，0.82 mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-TsDPEN] (6 mg，0.0082 mmol，0.02當量)且將所得混合物保持在冰箱中隔夜。濃縮反應物，且藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至20%)純化粗殘餘物分離非鏡像異構物：第一溶離非鏡像異構物(DIAST-3，13.5 mg，0.037 mmol，9%產率)及第二溶離非鏡像異構物(DIAST-4，76 mg，0.21

mmol，51%)。DIAST-3 (實例154)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 (dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.25 – 4.97 (m, 2H), 4.83 – 4.54 (m, 2H), 2.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 – 2.06 (m, 5H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值365.1，實驗值365.1。DIAST-4 (實例155)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (ddd, J = 56.1, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.02 (m, 1H), 4.83 – 4.55 (m, 2H), 2.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (tp, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.31 – 2.05 (m, 5H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS [M+H]$^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

實例156及157：(4*S*,6*R*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-二氟環[2.2.1]庚-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氟環戊并[c]吡唑-4-酮及(4*S*,6*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二氟環[2.2.1]庚-5,5,6-三氟-3-(三氟甲基)-4,6-二氟環戊并[c]吡唑-4-酮





[0561] 以與實例140步驟a-1類似之方式在步驟a中使用3,4-二氟苯

酚製備非鏡像異構物之起始混合物。

【0562】 **步驟m**：在0℃下向受質(6.00 g，15.45 mmol，1.0當量)於CH_2Cl_2 (155 mL)中之冷卻溶液中添加$HClO_4$ (70%水溶液，15.5 mL，1 M)。將混合物在0℃下攪拌1 h，此時TLC展示完全轉化。用$NaHCO_3$水溶液(50 mL)小心地中和反應物且用CH_2Cl_2萃取產物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由急驟層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化分離非鏡像異構物：第一溶離非鏡像異構物(DIAST-1，1.20 g，3.49 mmol，23%產率)及第二溶離非鏡像異構物(DIAST-2，1.50 g，4.36 mmol，28%)。

【0563】 **用於DIAST-1之步驟n**：在室溫下向步驟m中第一溶離之產物(0.10 g，0.29 mmol，1.0當量)及2,6-二甲基吡啶(0.27 mL，2.32 mmol，8.0當量)於CH_2Cl_2 (1.50 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (0.27 mL，1.16 mmol，4.0當量)。將所得溶液攪拌16 h且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且將水相用1 M HCl (2 mL)洗滌且用CH_2Cl_2萃取。隨後將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (1.50 mL)中且在室溫下添加選擇性氟試劑(0.23 g，0.64 mmol，2.2當量)。將所得混合物在60℃下攪拌30 min，隨後冷卻至室溫且用EtOAc (5 mL)稀釋。混合物用水(2×5 mL)洗滌，且隨後用鹽水(5 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至30%)純化粗產物。第二，藉由急驟層析(SiO_2，CH_2Cl_2/己烷，0至100%)純化，得到酮(50 mg，0.14 mmol，46%)。

【0564】 **步驟o**：在0℃下向來自用於DIAST-1之步驟n之產物(50

mg，0.14 mmol，1.0當量)於甲醇(0.70 mL，0.20 M)及THF (0.70 ml，0.20 M)中之溶液中添加$NaBH_4$ (10 mg，0.28 mmol，2.0當量)。在0℃下攪拌所得溶液30 min。混合物用EtOAc (3 mL)稀釋且用1 M HCl (3 mL)洗滌。有機層用鹽水(3 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至50%)純化粗產物。第二，藉由急驟層析(SiO_2，CH_2Cl_2/己烷，0至100%)純化，得到醇產物實例156 (28 mg，0.077 mmol，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.61 (dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.27 - 4.99 (m, 2H), 4.84 - 4.55 (m, 2H), 2.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.53 (qq, J = 8.6, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.26 (m,12H), 2.26 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

【0565】 用於DIAST-2之步驟n：在室溫下向步驟m中第二溶離之產物(80 mg，0.23 mmol，1.0當量)及2,6-二甲基吡啶(0.21 mL，1.86 mmol，8.0當量)於CH_2Cl_2 (1.20 mL)中之溶液中逐滴添加TBSOTf (0.21 mL，0.92 mmol，4.0當量)。將所得溶液攪拌16 h且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機相，且將水相用1 M HCl (2 mL)洗滌且用CH_2Cl_2萃取。隨後將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到矽基烯醇醚。隨後將粗物質溶解於MeCN (1.20 mL)中且在室溫下添加選擇性氟試劑(0.18 g，0.51 mmol，2.2當量)。將所得混合物在60℃下攪拌30 min，隨後冷卻至室溫且用EtOAc (5 mL)稀釋。混合物用水(2×5 mL)洗滌，且隨後用鹽水(5 mL)洗滌。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱(SiO_2，CH_2Cl_2/己烷，0至100%)純化粗產物，得到酮(30 mg，0.083 mmol，36%)。

【0566】 **步驟p**：向來自用於DIAST-2之步驟n之產物(30 mg，0.083 mmol，1.0當量)於DCM (0.42 mL，0.2 M)中之溶液中添加HCO_2H (9.4 μL，0.25 mmol，3.0當量)及Et_3N (34 μL，0.25 mmol，2.0當量)。在將溶液冷卻至0℃後，添加RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-TsDPEN] (5 mg，0.008 mmol，0.10當量)且將所得混合物保持在冰箱中隔夜。濃縮反應物，且藉由管柱層析(SiO_2，EtOAc/己烷，0至60%)純化粗殘餘物，得到醇產物實例157 (68 mg，0.19，34%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 (dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.25 - 4.98 (m, 3H), 4.85 - 4.54 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 2H), 2.35 - 1.98 (m, 6H)。$C_{13}H_{12}F_8N_2O$之ESI MS $[M+H]^+$，計算值365.1，實驗值365.1。

生物實例

產生HIF-2α螢光素酶786-0細胞株：

【0567】 藉由根據製造商之規範用Cignal Lenti HIF Luc報導子慢病毒(CLS-007L，Qiagen)轉導786-O細胞(ATCC，CRL-1932)來產生穩定的細胞株。簡言之，以25之感染倍率(MOI)用慢病毒轉導0.3×106個786-0細胞持續24小時。在轉導之後，細胞補充有新製RPMI 1640培養基(目錄號11875085，Thermo Fisher)，其補充有10% FBS (目錄號A3160502，Gibco)、2 mM GlutaMAX™ (目錄號35050-061，Invitrogen)及100單位青黴素及100 μg鏈黴素/mL (目錄號15070063，Thermo Fisher)再持續24小時。在含有4 μg/mL嘌呤黴素之細胞培養基中進行抗生素選擇。在7天抗生素選擇之後，穩定的存活細胞池擴增且用於螢光素酶報導子分析中。

HIF-2α螢光素酶報導子分析(無血清)：

【0568】 在第一天，將20 μL含HIF-Luc-786-0細胞之Opti-MEM™

(目錄號31985088，Thermo Fisher)接種至384孔白色不透明培養盤(Corning 3570)之各孔中且在37℃及5% CO_2下培育。在培育4小時之後，將二十微升含2×測試化合物之Opti-MEM™添加至細胞中。最終分析條件包含在1% DMSO中每孔20,000個細胞，其中測試化合物濃度在50 μM至0 μM之範圍內。在37℃及5% CO_2下培育20小時之後，遵循製造商之推薦程序使用ONE-Glo™螢光素酶分析試劑(E6110，Promega)測定螢光素酶活性。簡言之，將40 μL ONE-Glo™螢光素酶試劑添加至各孔中且使用Envision 2102多標記讀取器來量測螢光素酶信號。基於DMSO (最大活性)及無細胞對照孔(基線活性)計算各測試孔中之最大活性百分比。由使用標準四參數擬合方程擬合之化合物劑量反應曲線確定測試化合物之IC_{50}值。

HIF-2α螢光素酶報導子分析(血清)：

【0569】使用補充有1%青黴素-鏈黴素、1% GlutaMAX™、10% FBS-One Shot (GIBCO)及4 μg/ml嘌呤黴素(Invitrogen)之RPMI 1640 (GIBCO)培養基，將HRE-螢光素酶穩定報導子786-O細胞株維持在活性培養物中。在分析當天，使用StemPro™ Accutase™細胞解離試劑(GIBCO)收穫細胞且將其以150萬個細胞/毫升再懸浮於Opti-MEM™ (GIBCO)中。將20微升/孔之再懸浮細胞分配至384白色經組織培養處理之微量培養盤(Corning)中且使其在37℃、5% CO_2下培育3小時。藉由將0.8 μl含化合物之100% DMSO分配至含有40微升/孔之100%人類血清(Bioreclamation IVT)之Greiner培養盤中來製備化合物。3小時後，經由以500 RPM離心30秒移除培養基且添加30微升/孔稀釋於人類血清中之化合物。將培養盤在37℃、5% CO_2下培育隔夜。第二天，按照供應商說明

製備ONE-Glo™。自培育箱移出細胞培養盤且使用以500 RPM進行之離心30秒自培養盤移除人類血清。在移除人類血清之後，將40微升/孔之室溫Opti-MEM™添加至培養盤中，且使其平衡至室溫2小時。添加40微升/孔之ONE-Glo™試劑且使其培育10分鐘，隨後在Envision (PerkinElmer)上讀取發光信號。使用4參數邏輯斯諦方程式分析資料以產生IC_{50}。

HIF-2α閃爍近接分析(SPA)結合分析：

【0570】 經氚標記之化合物N-(3-氯苯基)-4-硝基-2,1,3-苯并噁二唑-5-胺係獲自American Radiolabeled Chemicals Inc.且銅螯合物PVT SPA珠粒係來自PerkinElmer (目錄號RPNQ0009)。內部製備且純化加生物素標籤之含有PAS-B域(240-350)的HIF-2α蛋白。

【0571】 使用HP D300分配器，將溶解於DMSO中之化合物分配至白色384孔聚苯乙烯非結合性透明平底培養盤(Greiner Bio-One，目錄號781903)中。將十微升含經生物素標記之HIF-2α蛋白的緩衝液(25 mM Tris-HCl，pH 7.4，150 mM NaCl，0.15% BSA及0.001% Tween 20)添加至化合物孔中且使其在室溫下培育1小時。將十微升SPA珠粒混合物添加至該等孔中且再培育45分鐘，隨後添加10 μl ^{3}H示蹤劑溶液。最終分析條件包含每孔50 nM HIF-2α蛋白、25 nM放射性標記示蹤劑及3 μg珠粒，以及含化合物之2% DMSO。使用用於發光偵測之MicroBeta微量培養盤計數器(PerkinElmer)讀取培養盤。測試化合物之IC_{50}值由使用標準四參數擬合方程擬合之化合物劑量反應曲線確定且報告於表2中。

【0572】 在下表2中，當尚未確定特定實例/溶離份之絕對立體化學時，條目列舉測試溶離份(例如「DIAST-1」或「DIAST-2」)以及相關實例編號。參考表1，以「a」或「b」結尾之實例編號係指具有超過一種異

構物之溶離份。因此，此等實例之測試溶離份包括超過一種異構物且在表2中僅藉由實例編號報告。

表2

所選化合物之效力

對於SPA、Luc及血清效力：小於100 nM (+++)、100 nM至1 μM (++)、大於1 μM (+)

實例編號	**HIF-2α閃爍近接分析(SPA)**	**HIF-2α螢光素酶分析(Luc)**	**血清效力**	**血清偏移(近似)**
1	++	+	+	2
2	++	++	+	13
3	++	++	++	1
4	n.d.	+	-	-
5	++	++	+	18
6	n.d.	+	-	-
7	+++	+++	++	5
8	n.d.	+++	++	4
9	+	+	-	-
10	+	+	-	-
11	n.d.	++	+++	6
12	n.d.	+++	+++	5
13	n.d.	++	++	2
14	n.d.	+++	+++	6
15	n.d.	+++	+++	6
16	++	++	+	22
17	+++	+++	++	5
18	n.d.	++	++	4
19	n.d.	+	-	-
20	+++	+++	++	7
21	++	++	+	3
22	++	++	+	10
23/24 DIAST-1	++	++	+	6
23/24 DIAST-2	++	++	+	10
25	+	+	-	-
26/27 DIAST-1	n.d.	+	-	-
26/27 DIAST-2	n.d.	++	+	10
28	n.d.	+	-	-
29	n.d.	+	-	-
30	n.d.	+++	++	8

實例編號	HIF-2α閃爍近接分析(SPA)	HIF-2α螢光素酶分析(Luc)	血清效力	血清偏移(近似)
31	++	++	+	7
32	++	+++	++	10
33	++	++	+	9
34	n.d.	+	-	-
35	n.d.	+	-	-
36	++	++	-	-
37	+	+	-	-
38	+++	++	++	8
39	++	++	+	>39
40	++	++	+	31
41	+++	+++	++	12
42	++	++	+	6
43	n.d.	++	+	17
44	++	++	+	6
45	++	+	-	-
46	++	++	++	2
47	+	+	-	-
48	n.d.	+	-	-
49	++	++	+	7
50	+	+	-	-
51	n.d.	++	++	3
52	n.d.	++	+	7
53	n.d.	+++	++	7
54	n.d.	++	+	5
55	n.d.	++	++	1
56	n.d.	++	++	2
57	n.d.	++	++	2
58	+++	+++	++	3
59	n.d.	++	+	7
60	+	+	+	3
61	n.d.	+++	+++	5
62	n.d.	++	++	2
63	n.d.	++	+	4
64	n.d.	+++	+	12
65	n.d.	++	+	11
66	n.d.	+++	++	6
67	n.d.	++	++	7
68	n.d.	+++	-	-
69	n.d.	+	-	-
70	n.d.	++	++	0
71	n.d.	+++	+	18
72/73 DIAST-1	n.d.	+++	++	8
72/73 DIAST-2	n.d.	+++	++	3
74	n.d.	+++	+	6

實例編號	HIF-2α閃爍近接分析(SPA)	HIF-2α螢光素酶分析(Luc)	血清效力	血清偏移(近似)
75	n.d.	+++	+	5
76	n.d.	++	+	17
77	n.d.	+++	+	10
78	n.d.	+++	+	8
79	n.d.	+++	+	13
80	n.d.	++	+	>41
81	n.d.	++	+	49
82	n.d.	++	+	23
83	n.d.	++	+	3
84	n.d.	++	+	2
85	n.d.	++	+	6
86	n.d.	++	++	3
87	n.d.	++	+	7
88	n.d.	+++	++	6
89	n.d.	+++	++	7
90	n.d.	+++	++	6
DIAST-1				
91	n.d.	+++	+	9
DIAST-2				
92/93	n.d.	+++	-	-
DIAST-1				
92/93	n.d.	+++	-	-
DIAST-1				
94/95	n.d.	+++	+	17
DIAST-1				
94/95	n.d.	+++	+	23
DIAST-2				
96	n.d.	+++	+	7
97/98	n.d.	++	+	23
DIAST-1				
97/98	n.d.	+++	-	-
DIAST-2				
99	n.d.	+++	++	3
100	n.d.	++	+	4
101	n.d.	+++	+	11
102	n.d.	++	+	17
103	n.d.	+	+	7
104	n.d.	++	+	20
105	n.d.	+	-	-
106	n.d.	++	++	1
107	n.d.	+++	-	-
108	n.d.	+++	+	19
109	n.d.	++	++	4
110	n.d.	+++	+	225
111	n.d.	+++	+	9
112	n.d.	+++	+	17
113	n.d.	+++	+	14

實例編號	HIF-2α閃爍近接分析(SPA)	HIF-2α螢光素酶分析(Luc)	血清效力	血清偏移(近似)
114	n.d.	++	+	27
115	n.d.	++	+	45
116	n.d.	+++	+	73
117	n.d.	+++	+	>62
118	n.d.	+++	+	119
119	n.d.	+++	+	73
120	n.d.	+++	++	4
121	n.d.	+++	+	11
122	n.d.	+++	+	6
123	n.d.	++	+	12
124	n.d.	+++	+	11
125/126 DIAST-1	n.d.	++	+	9
125/126 DIAST-2	n.d.	++	+	5
127	n.d.	+	+	3
128	n.d.	++	+	4
129/130 DIAST-1	n.d.	++	+	18
129/130 DIAST-2	n.d.	++	+	17
131	n.d.	+++	+++	2
132	n.d.	+++	+	8
133	n.d.	+++	++	5
134	n.d.	+++	+	13
135	n.d.	+++	+	12
136/137 DIAST-1	n.d.	+++	+	4
136/137 DIAST-2	n.d.	+++	++	7
138	n.d.	+++	+	9
139	n.d.	+++	+	6
140	n.d.	+++	++	3
141/142 DIAST-1	n.d.	++	++	4
141/142 DIAST-2	n.d.	++	++	3
143	n.d.	++	+	9
144/145 DIAST-1	n.d.	++	+	3
144/145 DIAST-2	n.d.	++	++	3
146/147 DIAST-1	n.d.	+++	+++	5
146/147 DIAST-2	n.d.	+++	++	8

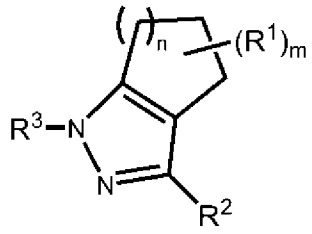
實例編號	HIF-2α閃爍近接分析(SPA)	HIF-2α螢光素酶分析(Luc)	血清效力	血清偏移(近似)
148/149 DIAST-1	n.d.	+++	+++	9
148/149 DIAST-2	n.d.	+++	++	12
150/151 DIAST-1	n.d.	++	+	5
150/151 DIAST-2	n.d.	+	-	-
152	n.d.	++	++	3
153	n.d.	++	+	18
154	n.d.	+++	++	9
155	n.d.	+	-	-
156	n.d.	+++	++	8
157	n.d.	+++	+++	3

【0573】儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述了前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在隨附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。當本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有根據式I之結構：



(式I)

其中：

n為1或2；

m為2、3、4、5、6、7或8，其限制條件為當n為1時，m為2、3、4、5或6；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH及-O-(C_1-C_3烷基)；

R^2選自由以下組成之群：-C_1-C_6烷基、-CN及-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-C_1-C_6烷基及該-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代；

R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、-X-(苯基)、及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員至6員雜芳基)，其中該-C_3-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基、-3員至7員雜環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、-Y-(3員至6員雜環烷

基)、-X-(苯基)、及-Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代；

各R^4獨立地選自鹵基、-C_1-C_6烷基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；

X為-C_2-C_3伸烷基-；且

Y為-C_1-C_3伸烷基-。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n為1或2；

m為2、3、4、5、6、7或8，其限制條件為當n為1時，m為2、3、4、5或6；

各R^1獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH及-O-(C_1-C_3烷基)；

R^2選自由以下組成之群：-C_1-C_6烷基、-CN及-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-C_1-C_6烷基及該-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代；

R^3選自由以下組成之群：經1-3個R^4取代之-C_1-C_2烷基、-C_3-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、具有1-3個選自N、O、S、S(=O)、$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-Y-(3員至6員雜環烷基)、及具有1-3個選自N、O及S之雜原子的-Y-(5員至6員雜芳基)，其中該-C_3-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基、-Y-(C_3-C_6環烷基)、-Y-O-(C_3-C_6環烷基)、-Y-(3員至6員雜環烷基)、及-Y-(5員至6員雜芳基)經0-3個R^4取代；

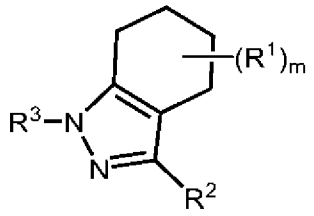
各R^4獨立地選自鹵基、-C_1-C_6烷基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-

O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且

Y為-C_1-C_3伸烷基-。

【請求項3】

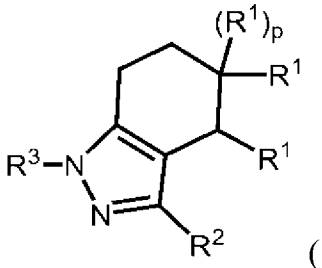
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式I化合物具有根據式II之結構：



(式II)。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式II化合物具有根據式IIa之結構：

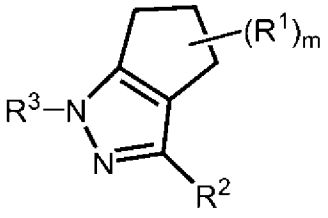


(式IIa)

其中p為0或1。

【請求項5】

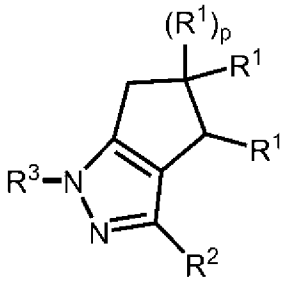
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式I化合物具有根據式III之結構：



(式III)。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式III化合物具有根據式IIIa之結構：

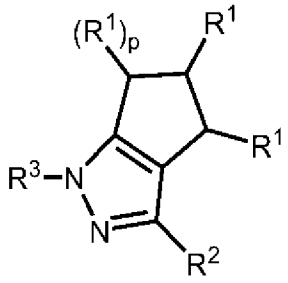


(式IIIa)

其中p為0或1。

【請求項7】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式III化合物具有根據式IIIc之結構：

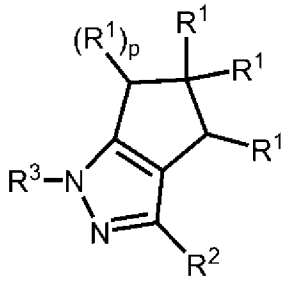


(式IIIc)

其中p為0或1。

【請求項8】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式III化合物具有根據式IIIe之結構：



(式IIIe)

其中p為0或1。

【請求項9】

如請求項1及3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R^1獨立地為鹵基或-OH；

R^2為經0-3個鹵基取代之-C_1-C_6烷基；

R^3為-C_1-C_6烷基、-C_3-C_8環烷基、四氫哌喃基或-Y-(C_3-C_6環烷基)，其各自經1-3個R^4取代；

各R^4獨立地為鹵基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)或-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、-Y-O-(C_1-C_6烷基)、-S-(C_1-C_6烷基)、及-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代；且

Y為-C_1-C_3伸烷基-。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-O-(C_1-C_3烷基)、-S-(C_1-C_3烷基)及-S(O)$_2$-(C_1-C_3烷基)，其中該-O-(C_1-C_3烷基)、-S-(C_1-C_3烷基)、及-S(O)$_2$-(C_1-C_3烷基)經0-3個鹵基取代。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地選自-F、-CN、-OCH_3、-OCF_2H、-OCF_3、-SCF_3及-S(O)$_2$$CF_3$。

【請求項12】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為鹵基、-C_1-C_6鹵烷基、-O-(C_1-C_6烷基)或-Y-O-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)或該-Y-O-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代。

【請求項13】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為-F、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3或-$CH(CH_3)$-O-CF_3。

【請求項14】

如請求項5至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R^1獨立地為鹵基或-OH；

R^2為經0-3個鹵基取代之-C_1-C_6烷基，或-$S(O)_2$-(C_1-C_3烷基)；

R^3為經1-3個R^4取代之-C_1-C_6烷基、-C_3-C_6環烷基、具有一個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-6員至7員雜環烷基、-C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)、具有1個選自O及$S(=O)_2$之雜原子或雜原子基團的-C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)、-C_2-C_3伸烷基-(苯基)及具有1-2個選自N、O及S之雜原子的-C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)，其中該-C_3-C_6環烷基、-6員至7員雜環烷基、-C_1-C_2伸烷基-(C_3-C_4環烷基)、-C_1-C_2伸烷基-(4員至5員雜環烷基)、-C_2-C_3伸烷基-(苯基)、及-C_1-C_2伸烷基-(5員雜芳基)經0-3個R^4取代；

各R^4獨立地選自鹵基、-CN、-C_1-C_6鹵烷基、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-(C_1-C_2伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)，其中該-O-(C_1-C_6烷基)、-(C_1-C_2伸烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、-S(O)-(C_1-C_6烷基)、及-$S(O)_2$-(C_1-C_6烷基)經0-3個鹵基取代。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為-CF_3。

【請求項16】

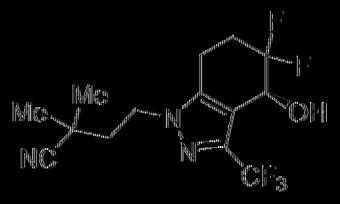
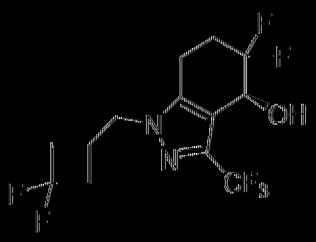
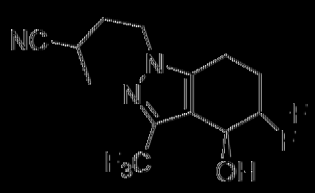
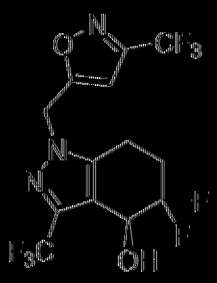
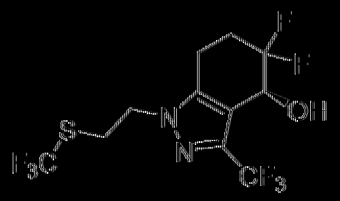
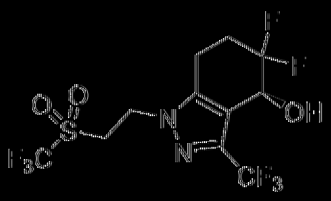
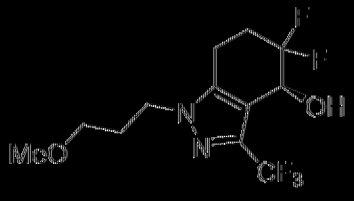
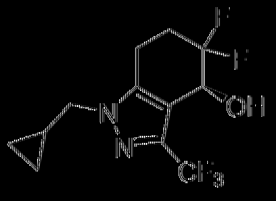
如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^1為-F。

【請求項17】

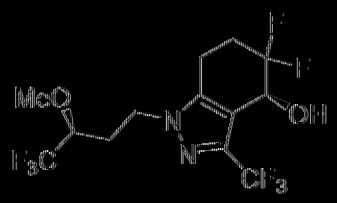
如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^1為-OH。

【請求項18】

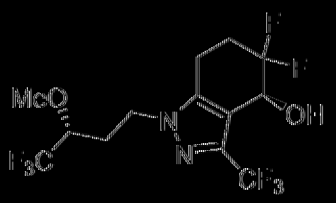
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

實例 1	實例 2
	
實例 3	實例 4
	
實例 5	實例 6
實例 7	實例 8
	
實例 9	實例10
	

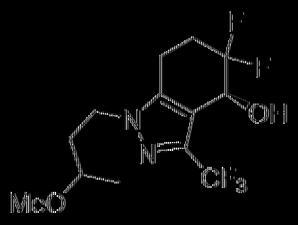
實例 11



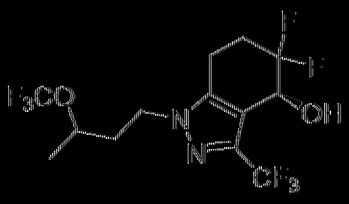
實例 12



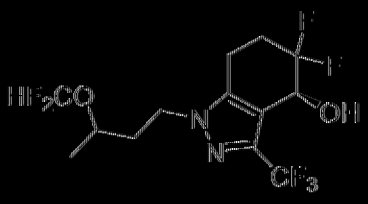
實例 13



實例 14

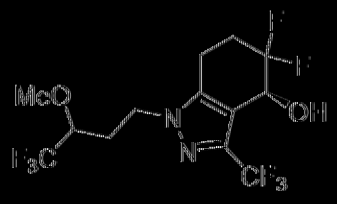


實例 15

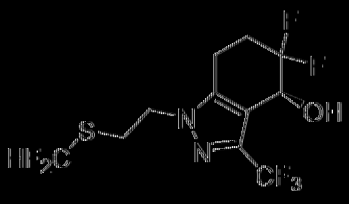


實例 16

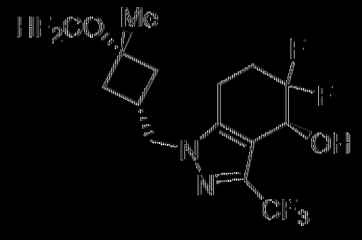
實例 17



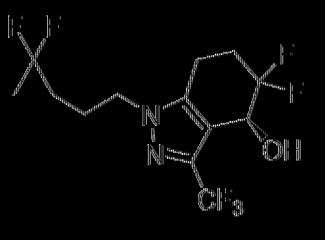
實例 18



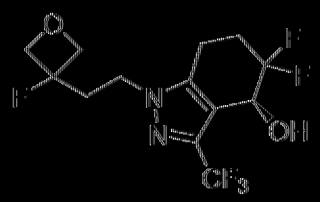
實例 19



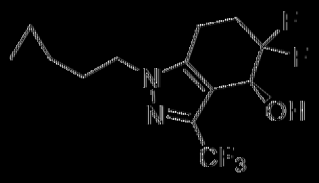
實例 20



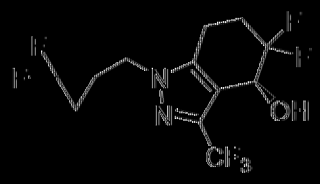
實例 21



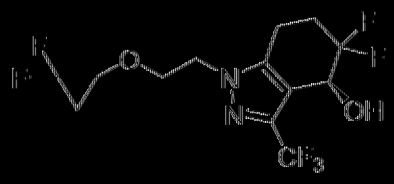
實例 22



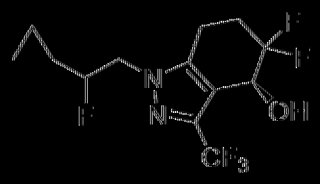
實例 23 及 24



實例 25



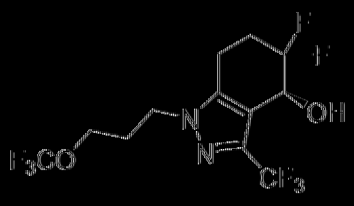
實例 26 及 27



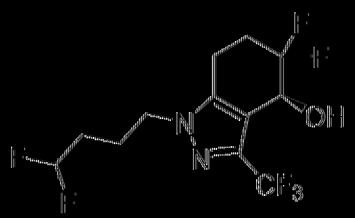
實例 28

實例 29

實例 30

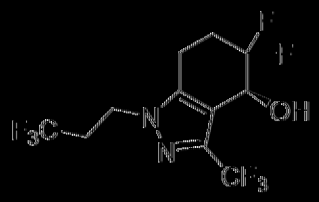


實例 31

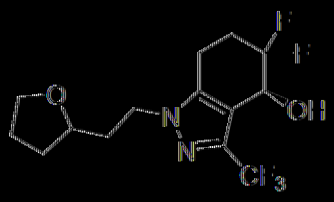


實例 32

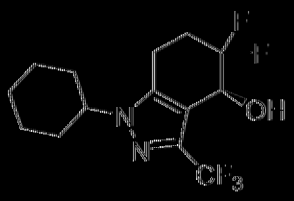
實例 33



實例 34

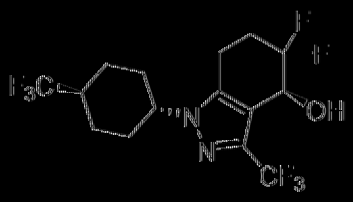


實例 35



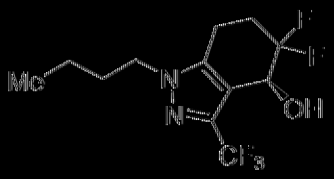
實例 36

實例 37



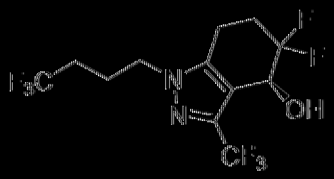
實例 38

實例 39

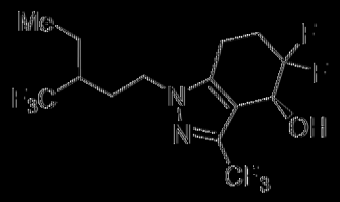
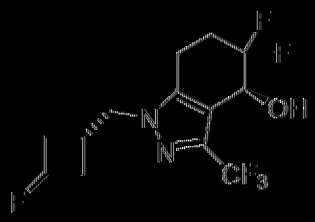
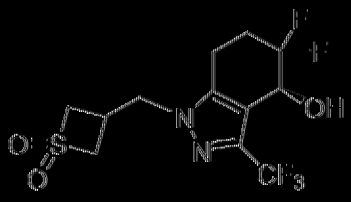
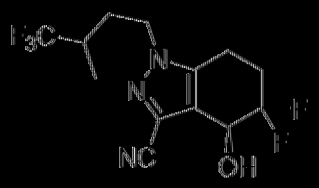
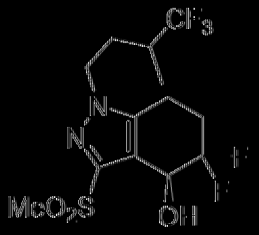


實例 40

實例 41

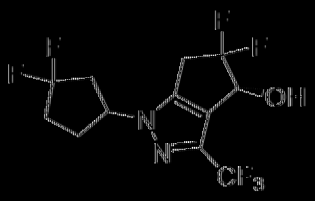


實例 42

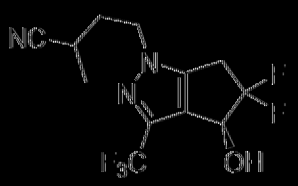
實例 43	實例 44
	
實例 45	實例 46
	
實例 47	實例 48
實例 49	實例 50
	
實例 51	實例 52

宜例53

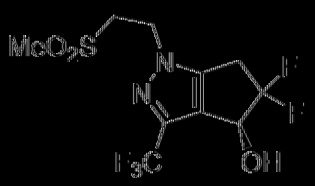
宜例54



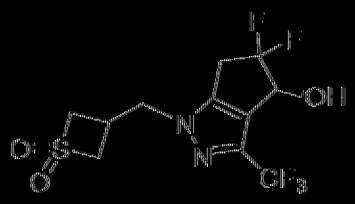
宜例55



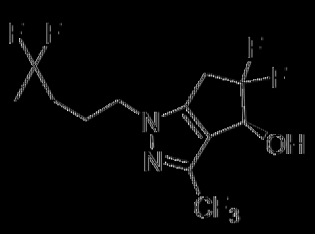
宜例56



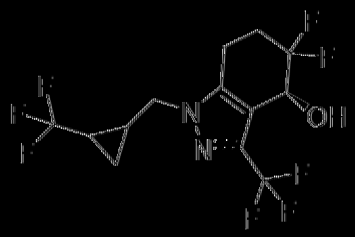
宜例57



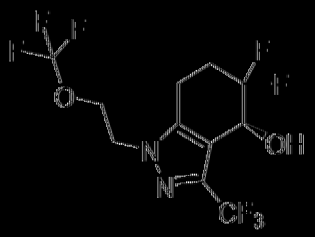
宜例58



宜例59

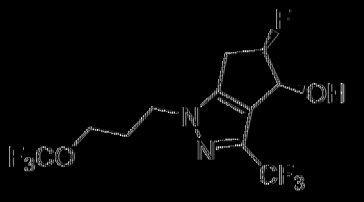


宜例60

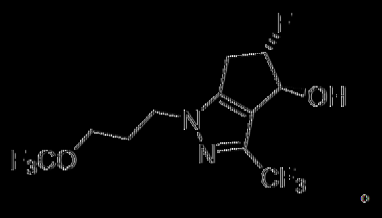


宜例61

宜例62



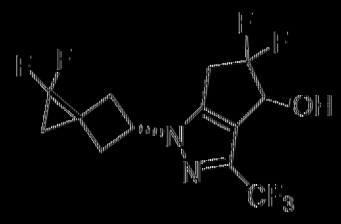
及

實例 63 		

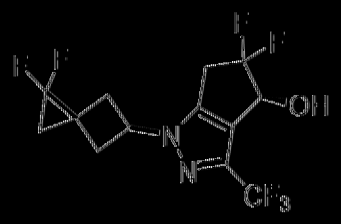
[請求項19]

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

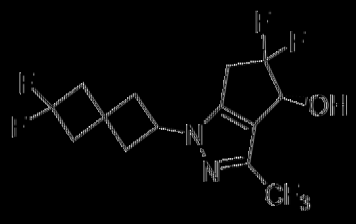
實例 64



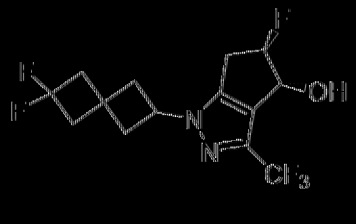
實例 65



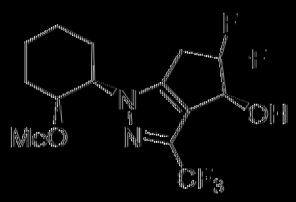
實例 66



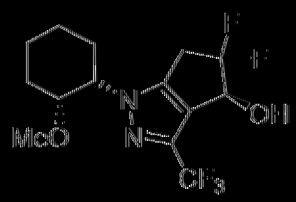
實例 67



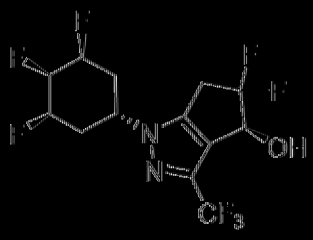
實例 69a



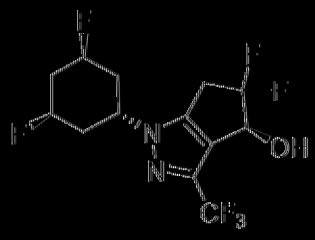
實例 69b



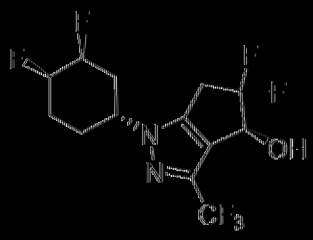
實例 70



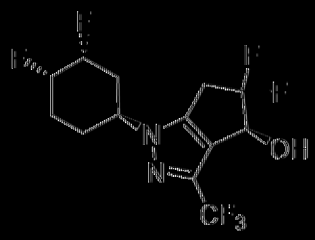
實例 71



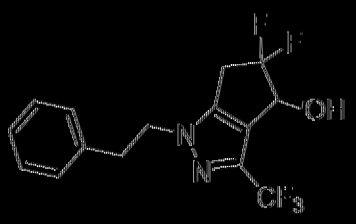
實例 72/73



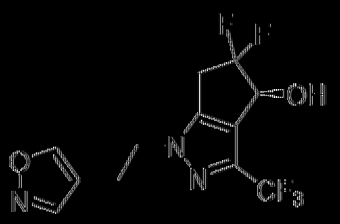
實例 72/73



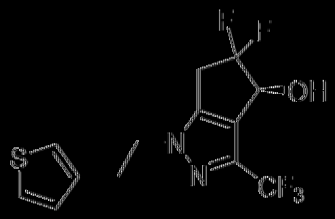
實例 74



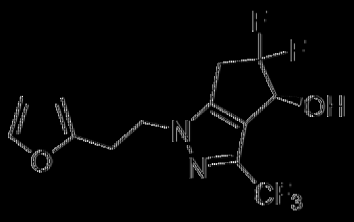
實例 75



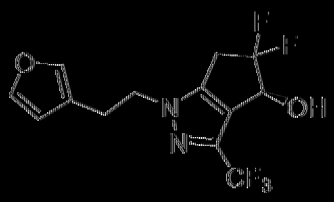
實例 76



實例 77



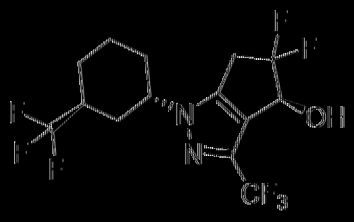
實例 78



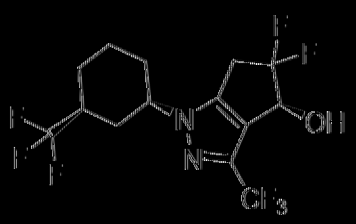
實例 79

實例 80

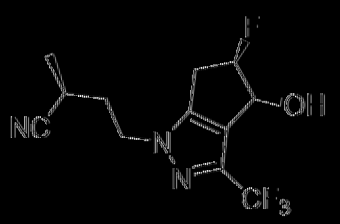
實例 81

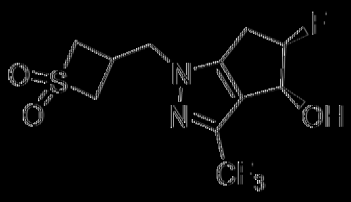
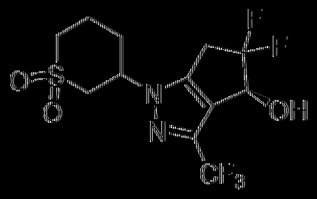
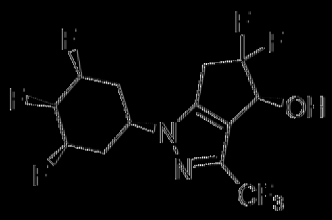
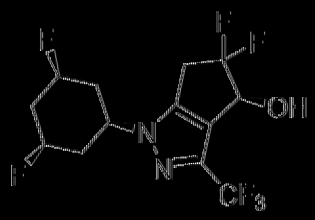
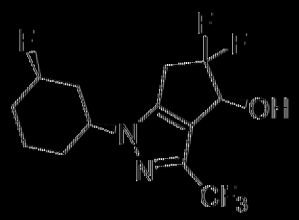
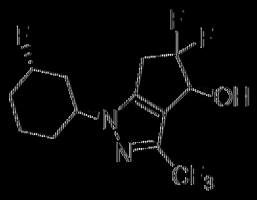
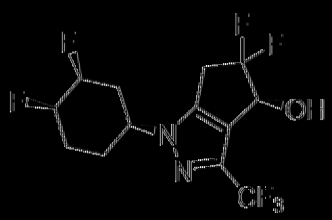
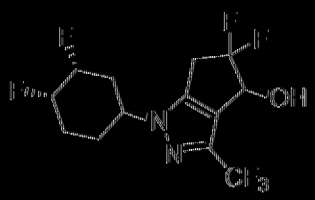


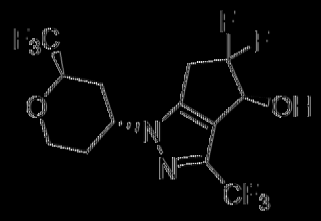
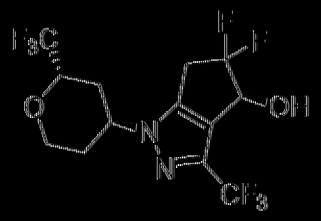
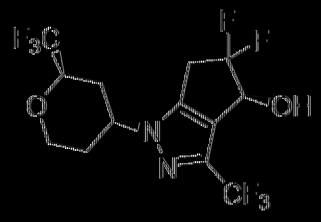
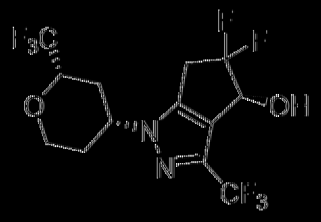
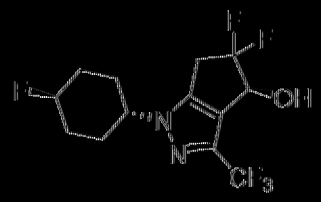
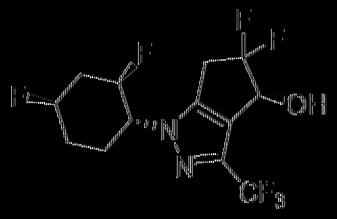
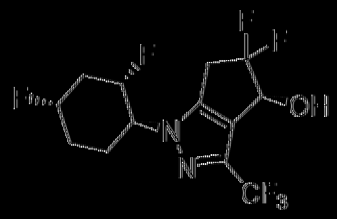
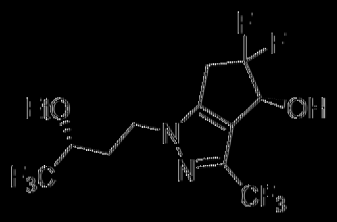
實例 82

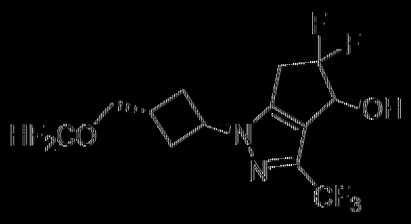
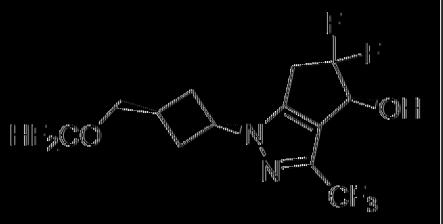
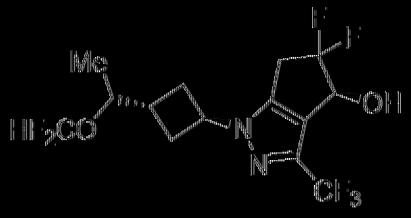
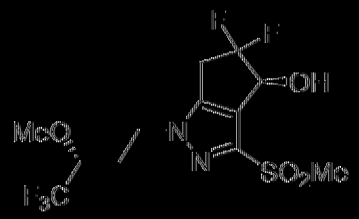
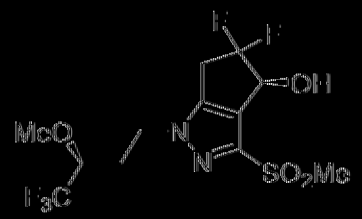
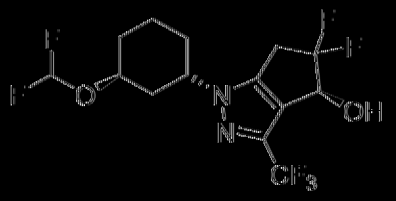
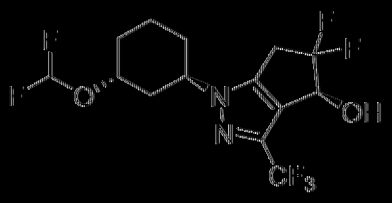
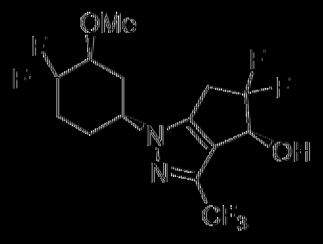


實例 83

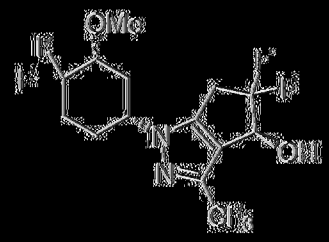


實例 84	實例 85
	
實例 86	實例 87
	
實例 88	實例 89
	
實例 90a	實例 90b
	
實例 91a	實例 91b
	

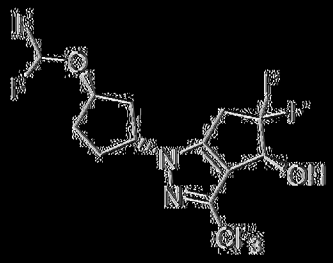
實例92/93	實例92/93
	
實例94/95	實例94/95
	
實例96	實例97/98
	
實例97/98	實例99
	
實例100	實例101
	

實例102	實例103
	
實例104	實例105
實例106	實例107a
	
實例107b	實例108a
	
實例108b	實例109a
	

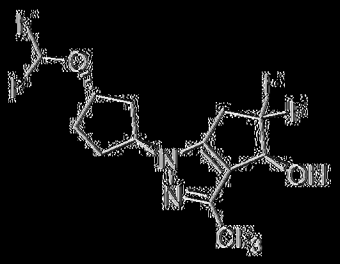
實例109：



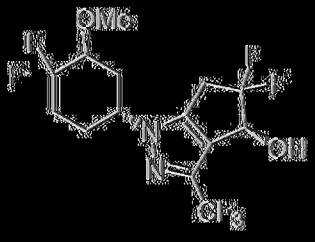
實例110a：



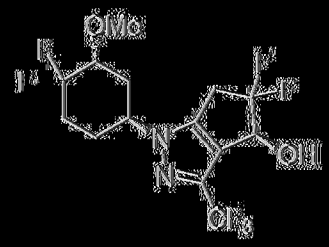
實例110b：



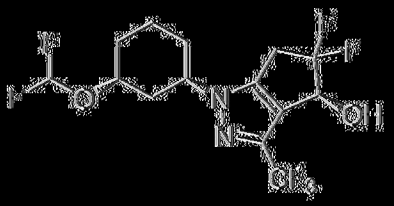
實例111a：



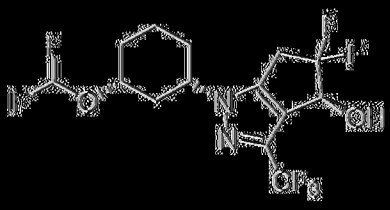
實例111b：



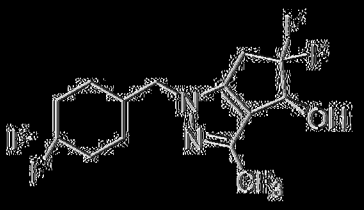
實例112a：



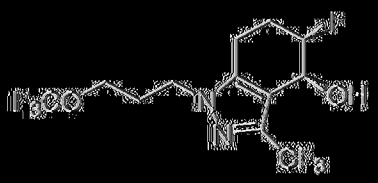
實例112b：



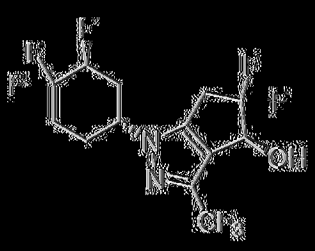
實例113：



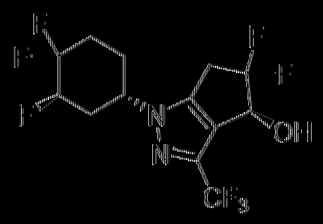
實例120：



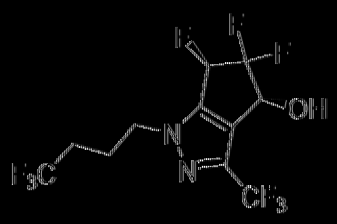
實例121：



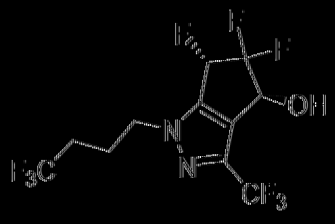
實例 122



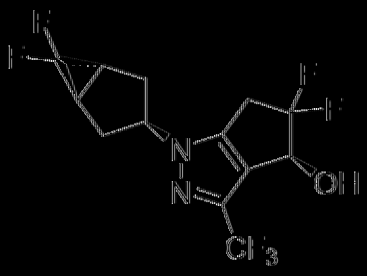
實例 123



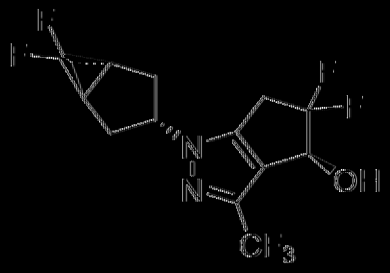
實例 124



實例 125/126

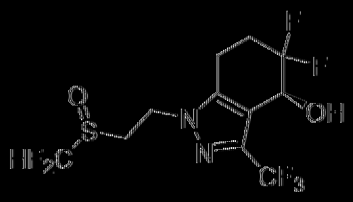


實例 125/126



實例 127

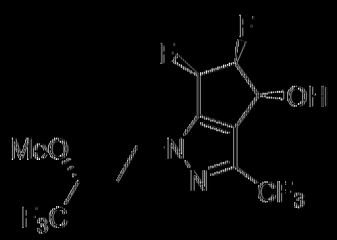
實例 128

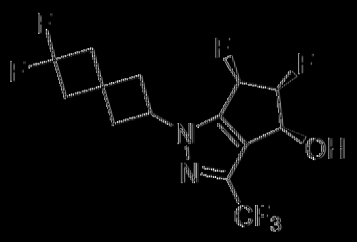
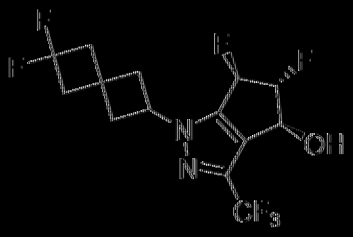
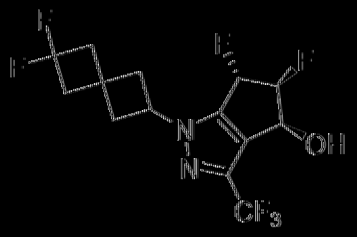
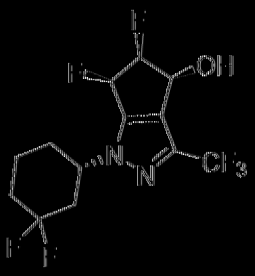
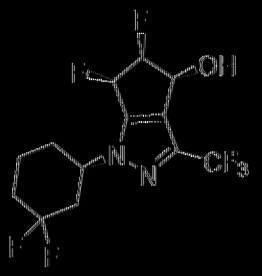
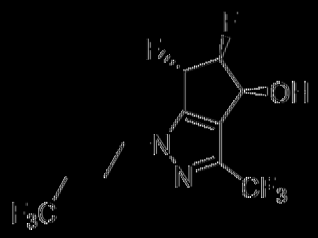


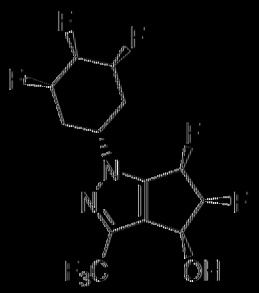
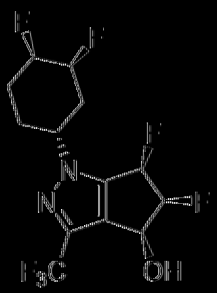
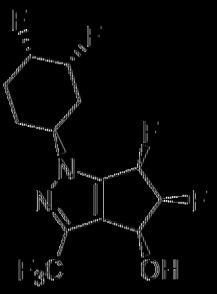
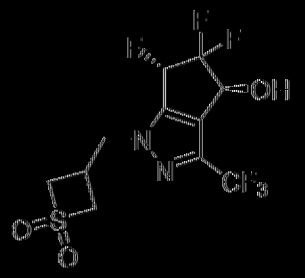
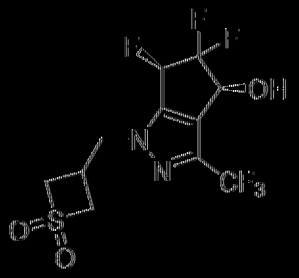
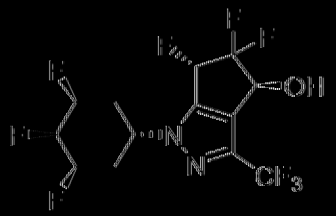
實例 129/130

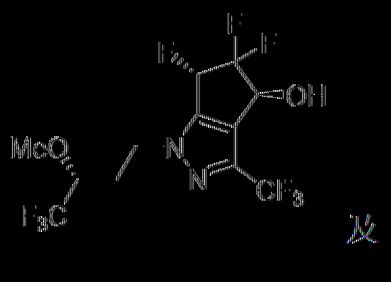
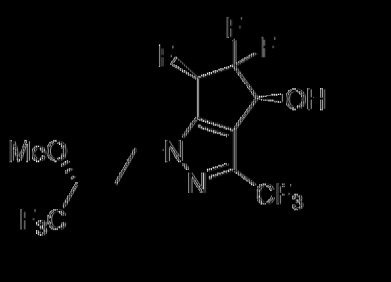
實例 129/130

實例 131



實例132	實例133
	
實例134	實例135
	
實例136/137	實例136/137
	
實例138	實例139
	

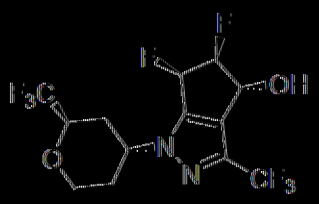
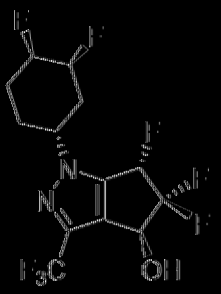
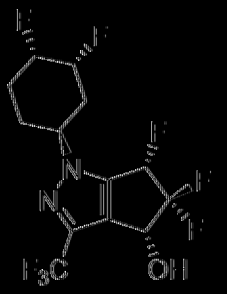
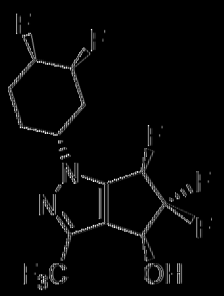
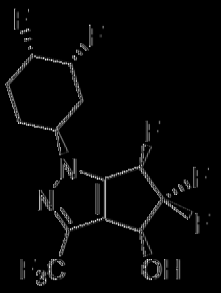
實例 140	實例 141/142
	
實例 141/142	實例 143
	
實例 144/145	實例 144/145
	
實例 146/147	實例 146/147
	

實例 148/149	實例 148/149
 及	

。

[(請求項20)]

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

實例150/151 	實例150/151
實例152	實例153 
實例154 	實例155
實例156  及	實例157 

。

[請求項21]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

[請求項22]

一種抑制個體之HIF-2α功能之方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項21之醫藥組合物。

【請求項23】

一種治療至少部分由HIF-2α介導之疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項21之醫藥組合物。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中該化合物係以有效逆轉、減緩或阻止HIF-2α介導之失調之進展的量投與。

【請求項25】

如請求項23或24之方法，其中該疾病、病症或病狀為逢希伯-林道(von Hippel-Lindau；VHL)病。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該逢希伯-林道(VHL)病係與腎細胞癌(RCC)、中樞神經系統(CNS)血管母細胞瘤或胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)相關。

【請求項27】

如請求項23或24之方法，其中該疾病、病症或病狀為癌症。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該癌症為以下之癌症：前列腺、結腸、直腸、胰臟、子宮頸、胃、子宮內膜、子宮、腦、肝、膀胱、卵巢、睪丸、頭、頸、皮膚(包括黑色素瘤及基底癌)、間皮內膜、白血球(包括淋巴瘤

及白血病)、食道、乳房、肌肉、結締組織、腸、肺(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、腎上腺、甲狀腺、腎或骨；或為神經膠母細胞瘤、間皮瘤、腎細胞癌、胃癌、肉瘤(包括卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma))、絨毛膜癌、皮膚基底細胞癌或睪丸精原細胞瘤。

【請求項29】

如請求項27之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、結腸直腸癌、胰臟癌、肝癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、白血病、腦腫瘤、淋巴瘤、卵巢癌、卡波西氏肉瘤、腎細胞癌、頭頸癌、食道癌及尿道上皮癌。

【請求項30】

如請求項23或24之方法，其中該疾病、病症或病狀為免疫相關疾病、病症或病狀。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該免疫相關病症、疾病或病狀係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、腎衰竭、狼瘡、哮喘、牛皮癬、結腸炎、胰臟炎、過敏、纖維化、貧血、纖維肌痛、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、充血性心臟衰竭、中風、主動脈瓣狹窄、動脈硬化、骨質疏鬆、帕金森氏病(Parkinson's disease)、感染、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、過敏性接觸性皮膚炎及其他濕疹、全身性硬化症及多發性硬化症。

【請求項32】

如請求項23至31中任一項之方法，其進一步包含投與一或多種其他治療劑。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該一或多種其他治療劑包含一或多種選自由以下組成之群的藥劑：酪胺酸激酶抑制劑、細胞介素療法、抗血管生成劑、mTOR抑制劑、免疫檢查點抑制劑、CDK-4及/或CDK-6之抑制劑、靶向細胞外產生之腺苷之藥劑、放射線療法及化學治療劑。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該免疫檢查點抑制劑包含阻斷PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、B7家族成員、TIM-3、TIGIT或CTLA-4中之至少一者之活性的免疫檢查點抑制劑。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該免疫檢查點抑制劑阻斷PD-1或PD-L1之活性。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：阿維魯單抗(avelumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、巴替利單抗(balstilimab)、布地哥利單抗(budigalimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、科西貝利單抗(cosibelimab)、多塔利單抗(dostarlimab)、度伐魯單抗(durvalumab)、依普利單抗(emiplimab)、恩沃利單抗(envafolimab)、埃本利單抗(ezabenlimab)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、匹地利珠單抗(pidilizumab)、皮米單抗(pimivalimab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)及

賽帕利單抗(zimberelimab)。

【請求項37】

如請求項34至36中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑包含阻斷TIGIT之活性的免疫檢查點抑制劑。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為多凡單抗(domvanalimab)、艾替利單抗(etigilimab)、歐司珀利單抗(ociperlimab)、替瑞利尤單抗(tiragolumab)或維博利單抗(vibostolimab)。

【請求項39】

如請求項32至38中任一項之方法，其中靶向細胞外產生之腺苷之該藥劑為$A_{2a}R/A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑、CD39抑制劑或其任何組合。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中靶向細胞外產生之腺苷之該藥劑為依曲地南(etrumadenant)、依努地南(inupadenant)、塔米地南(taminadenant)、檸檬酸咖啡鹼、依馬地南(imaradenant)、昔福地南(ciforadenant)或昆利司他(quemliclustat)。

【請求項41】

如請求項32至40中任一項之方法，其中該酪胺酸激酶抑制劑為卡博替尼(cabozantinib)、弗雷替尼(foretinib)、吉列替尼(gilteritinib)、格萊替尼(glesatinib)、默萊替尼(merestinib)、瑞巴替尼(rebastinib)或斯特替尼(sitravatinib)。

【請求項42】

如請求項32至41中任一項之方法，其中該抗血管生成劑為阿西替尼(axitinib)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、卡博替尼、樂伐替尼(lenvatinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)或替沃紮尼(tivozanib)。

【請求項43】

一種組合，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。

【請求項44】

如請求項43之組合，其中該一或多種其他治療劑包含一或多種選自由以下組成之群的藥劑：酪胺酸激酶抑制劑、細胞介素療法、抗血管生成劑、mTOR抑制劑、CDK-4及/或CDK-6之抑制劑、免疫檢查點抑制劑、靶向細胞外產生之腺苷之藥劑、放射線療法及化學治療劑。

【請求項45】

如請求項44之組合，其中該免疫檢查點抑制劑包含阻斷PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、B7家族成員、TIM-3、TIGIT或CTLA-4中之至少一者之活性的免疫檢查點抑制劑。

【請求項46】

如請求項45之組合，其中該免疫檢查點抑制劑阻斷PD-1或PD-L1之活性。

【請求項47】

如請求項46之組合，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：阿維魯單抗、阿特珠單抗、巴替利單抗、布地哥利單抗、卡瑞利珠單抗、科西貝利單抗、多塔利單抗、度伐魯單抗、依普利單抗、恩沃利單

抗、埃本利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、匹地利珠單抗、皮米單抗、瑞弗利單抗、薩善利單抗、斯巴達珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗及賽帕利單抗。

【請求項48】

如請求項45至47中任一項之組合，其中該免疫檢查點抑制劑阻斷TIGIT之活性。

【請求項49】

如請求項48之組合，其中該免疫檢查點抑制劑為多凡單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、替瑞利尤單抗或維博利單抗。

【請求項50】

如請求項44至49中任一項之組合，其中靶向細胞外產生之腺苷之該藥劑為$A_{2a}R/A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑、CD39抑制劑或其任何組合。

【請求項51】

如請求項50之組合，其中靶向細胞外產生之腺苷之該藥劑為依曲地南、依努地南、檸檬酸咖啡鹼、依馬地南、塔米地南、昔福地南或昆利司他。

【請求項52】

如請求項44至51中任一項之組合，其中該酪胺酸激酶抑制劑為卡博替尼、弗雷替尼、吉列替尼、格萊替尼、默萊替尼、瑞巴替尼或斯特替尼。

【請求項53】

如請求項50至52中任一項之組合，其中該抗血管生成劑為阿西替尼、貝伐珠單抗、卡博替尼、樂伐替尼、帕佐泮尼、索拉非尼、舒尼替尼或替沃紮尼。