



(21)申請案號：111136301

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/27

美國

63/248,566

2021/10/29

美國

63/273,422

2022/07/01

美國

63/367,546

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時(72)發明人：貝赫納 道格拉斯 BEHENNA, DOUGLAS C. (US)；戈德柏格 史蒂芬
GOLDBERG, STEVEN D. (US)；葛登 狄恩 GORDON, DEANE (US)；羅斯柯特
史蒂芬 LOSKOT, STEVEN A. (US)；麥克卡佛 史蒂芬 MCCARVER, STEFAN
(US)；麥杜納 史蒂芬 MEDUNA, STEVEN P. (US)；羅爾 堤莫西 RHORER,
TIMOTHY B. (US)；宋 克絲汀 SONG, KRISTEN (US)；維德斯 亞力山德
VALDES, ALEXANDER E. (US)；吳 東培 WU, DONGPEI (US)；薛 曉華 XUE,
XIAOHUA (US)；哈娜 路克 HANNA, LUKE E. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

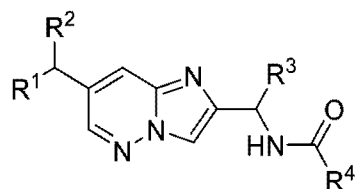
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：0 共 458 頁

(54)名稱

咪唑并啞 I L - 1 7 抑制劑化合物 (二)

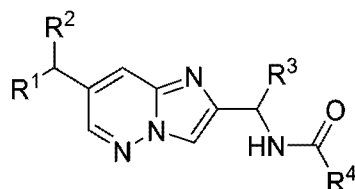
(57)摘要

本申請案揭示具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、及 R^4 在本明書中定義，以及製造及使用本文中所揭示之化合物用於治療或改善 IL-17 介導之症候群、病症、及/或疾病之方法。

The present application discloses compounds having the following formula:



,

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, R², R³, and R⁴ are defined in the specification, as well as methods of making and using the compounds disclosed herein for treating or ameliorating an IL-17 mediated syndrome, disorder and/or disease.

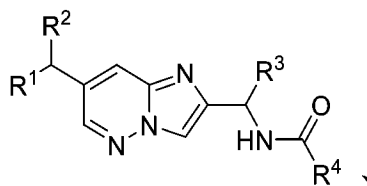
【發明摘要】

【中文發明名稱】咪唑并嗒吡IL-17抑制劑化合物(二)

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINE IL-17 INHIBITOR COMPOUNDS

【中文】

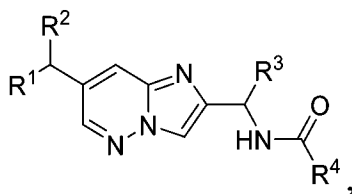
本申請案揭示具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、及 R^4 在本明書中定義，以及製造及使用本文中所揭示之化合物用於治療或改善IL-17介導之症候群、病症、及/或疾病之方法。

【英文】

The present application discloses compounds having the following formula:



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are defined in the specification, as well as methods of making and using the compounds disclosed herein for treating or ameliorating an IL-17 mediated syndrome, disorder and/or disease.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】咪唑并嗒吡IL-17抑制劑化合物(二)

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDAZINE IL-17 INHIBITOR COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本專利申請案主張於2021年9月27日提出申請之美國臨時專利申請案第63/248,566號、於2021年10月29日提出申請之美國臨時專利申請案第63/273,422號、以及於2022年7月1日提出申請之美國臨時專利申請案第63/367,546號之優先權權益。

電子提交序列表之參照

【0002】 本申請案含有序列表，該序列表已以ST.26 XML格式序列表經由EFS-Web電子提交，檔案名稱為「729158_NTT-4156-3-SL」，建立日期2022年7月1日，且檔案大小為3 KB。經由EFS-Web提交之序列表係本說明書之一部分，其全文以引用方式併入本文中。

【0003】 本文中揭示咪唑并嗒吡化合物、及其醫藥組成物，該等化合物調節介白素-17A。本文中亦揭示此類化合物之治療用途，例如於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病。

【先前技術】

【0004】 介白素-17 (「IL-17」)，亦稱為IL-17A及CTLA-8，主要由CD4⁺ Th17細胞產生，且亦由其他免疫細胞產生，諸如CD8⁺ T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、NKT細胞、及先天淋巴樣細胞(innate lymphoid cell, ILC)。IL-17A以同二聚體(A/A)或以與IL-17F之異二聚體(A/F)存在，並通過結合至二聚受

體複合物(dimeric receptor complex) IL-17RA及IL-17RC而發出信號。IL-17RA在造血細胞類型(haematopoietic cell type)中普遍以特別高的水平表現，而IL-17RC優先由非造血細胞表現(Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556–567)。IL-17A/IL-17R信號傳導藉由觸發NF- κ B、C/EBP、及MAPK路徑通過ACT1–TRAF6–TRAF4而誘導從頭基因轉錄(de novo gene transcription)。其亦可通過ACT1–TRAF2–TRAF5複合物穩定目標mRNA轉錄物(Amatya N. *et al.*, Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322)。IL-17A刺激發炎介質（包括IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、及IL-1 β ）的釋放，該發炎介質募集並活化淋巴球至損傷或發炎部位並維持發炎狀態。

【0005】 如下所論述，臨床前及臨床數據已證明IL-17A在多種自體免疫及發炎疾病中之重要病理作用。

【0006】 對於乾癬：IL-17A mRNA及/或蛋白質水平在患有乾癬之患者之病灶皮膚及血液中升高且與疾病嚴重程度相關。IL-17A與其他細胞介素（諸如TNF α 、IFN γ 、或IL-22）直接協同作用在角質細胞上，觸發皮膚中之自我放大發炎反應並導致乾癬斑塊之形成。憑藉IL-17A或IL-23之抗體阻斷IL-17A導致大部分的乾癬患者之分子及臨床疾病特徵完全逆轉，表明產生IL-17A及IL-17之T細胞在乾癬之免疫致病機轉中之重要作用。(Hawkes *et al.*, Psoriasis

Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(3): 645–653)。IL-17單株抗體（諸如塞庫金單抗(secukinumab)、伊科奇單抗(itekizumab)、及布羅達單抗(brodalumab)）之發展及批准及其等對乾癬之轉化功效已證明IL-17A為乾癬治療之有效目標。

(Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55(3):379-390)。

【0007】 對於乾癬性關節炎(psoriatic arthritis, PsA)：IL-17A通過NFκB活化而與PsA機制上相關，該NFκB活化觸發若干PsA相關之基因（包括核因子κB配體之受體活化劑(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)）之轉錄。RANKL觸發破骨細胞前驅細胞分化成活化之破骨細胞，導致PsA之骨吸收及隨後的關節畸形(Adamopoulos I. and Mellins E. Nature reviews Rheumatology 2015; 11:189-94)。PsA關節富含IL-17+CD8+ T細胞，且此T細胞亞群之水平與疾病活動性相關(Menon B. *et al.*, Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81)。

相較於骨關節炎患者，從PsA患者中單離之滑液纖維母細胞(synovial fibroblast)亦含有升高之IL-17R表現，且離體IL-6、CXCL8、及MMP3分泌增加。塞庫金單抗及伊科奇單抗皆是FDA批准用於PsA之藥物。在匹配調整之間接比較分析中，在患有活性PsA之患者中，與抗-TNFα抗體相比，塞庫金單抗與較高ACR 20/ 50/70反應率相關(Mease P. *et al.*, Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1;6(3):113-121；Strand V. *et al.*, J. Comp. Eff. Res. 2019, 8(7):497-510；Nash P. *et al.*, Rheumatol. Ther. 2018, 5(1):99-122)。在最近的直接比較(head-to-head)研究中，在達到同時改善患有PsA且對習知合成之疾病緩解抗風濕藥物反應不足之患者的關節及皮膚疾病（ACR50及PASI100）方面，伊科奇單抗優於阿達木單抗(adalimumab)(Mease, P. *et al.* Ann Rheum Diss 2020; 79:123-131)。在達到相同的目標之情況下，考慮到小分子通常具有更好的組織滲透性，IL-17A小分子抑制劑化合物可發揮與生物製劑相似或更好的功效。

【0008】 對於類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)：IL-17A已被認為對類風濕性關節炎之進展至關重要。「IL-17作為促發炎T細胞衍生之細胞介素之識別，及其在類風濕關節中之豐度，提供迄今為止最強的候選機制，通過該機制，T細胞可在類風濕性關節炎中捕獲及定位巨噬細胞效應子功能」

Stamp, L. *et al.*, Immunol. Cell Biol. 2004, 82(1): 1-9。再者，在類風濕性關節炎中，IL-17A局部作用於滑膜細胞及成骨細胞，促成滑膜炎及關節破壞。Robert及Miossec已提議使用滑膜活體組織切片及/或生物標誌物來精確識別對IL-17A抑制具有反應的患者。彼等的工作得出的結論是，現在RA之精準醫療開發中應考慮IL-17抑制劑。(Robert M. and Miossec P., Front. Med., 2019, 5:364)。

【0009】 對於僵直性脊椎炎(ankylosed spondylitis, AS)：各種研究已報告在AS血液樣本中，IL-17A及Th17以及其他產生IL-17之細胞升高(Wendling D. *et al.*, Joint Bone Spine. 2007;74:304–305；Shen H. *et al.*, Arthritis Rheum. 2009; 60(6):1647–56；Zhang L. *et al.*, PLoS One. 2012;7(4):e31000；Jansen D. *et al.*, Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54(4) : 728–735)。AS脊柱之原位分析顯示在小面（椎骨關節突的(zygapophyseal)）關節之骨中產生IL-17A之細胞增加(Appel H. *et al.*, Arthritis Res. Ther. 2011;13(3):R95)。兩種先進的IL-17A中和抗體，塞庫金單抗（由FDA批准用於AS）及伊科奇單抗，已證明即使在抗TNF不足的反應者中亦優於安慰劑之功效。相比之下，抗IL-23 p40及p19生物製劑未能證明有利的效果(Deodhar A. *et al.*, Arthritis Rheumatol. 2019, 71(2):258-270；Baeten D. *et al.*, Ann. Rheum. Dis. 2018,77(9):1295–1302)，指示在AS中循IL-23/IL-17路徑之不同基礎機制(underling mechanism)，並對支持繼續開發IL-17A抑制劑提供強而有力的證據。

【0010】 對於化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)：據報導，在HS患者之皮膚病灶中，IL-17及產生IL-17之T輔助細胞增加且分子蛋白質體學及基因表現數據指示在HS病灶中IL-23/Th17路徑上調(Schlapbach C. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011; 65(4):790；Kelly G. et al., British J. Dermatol. 2015 Dec;173(6):1431-9；Moran B. et al., J. Invest. Dermatol. 2017;137(11):2389；Thomi R. et al., JAMA Dermatol. 2018;154(5):592)。在用塞庫金單抗之開放標籤前導試驗中，在9名患有中度至重度HS之患者中有7名(78%)達到HiSCR (Prussick L. et al., British J. Dermatol. 2019 Sep;181(3):609-611)，且在HS中使用抗IL-17 mAb之更多臨床試驗正在進行中。

【0011】 對於大疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid, BP)：IL-17在BP患者之水疱液(blister fluid)及病灶周圍之皮膚中升高。(Le Jan S. et al., J. Invest. Dermatol. 2014;134 (12):2908-2917.; Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112)。BP患者之外顯子組定序顯示三分之一患者在12個IL-17相關之基因中有突變，提供IL-17路徑與BP之間的遺傳連結(Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112)。在實驗性小鼠BP中，IL-17A-/-小鼠受到保護，而在野生型中，抗IL-17A治療顯著減少皮膚病灶(Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112)。未接受過治療及難治性BP患者之伊科奇單抗第2期正在進行中(NCT03099538)。

【0012】 對於異位性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)：發現IL-17在AD患者之末梢血液及病灶中升高，且Th17細胞在急性病灶中比在慢性病灶中浸潤更明顯，表明其在AD之急性期中之作用(Koga C. et al., J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 2625–2630)。來自優特克單抗(ustekinumab)第II期之分子譜(molecular

profile)分析表明在AD中IL-23/Th17/IL-17路徑之可能貢獻(Khattari S. *et al.*, *Exp. Dermatol.* 2017 Jan;26(1):28-35)。

【0013】 對於白斑症：許多白斑症患者之研究證明在循環及病灶兩者中Th17細胞之頻率增加且IL-17之水平較高，其與疾病持續時間、程度、及活動性呈正相關(Singh R. *et al.*, *Autoimmun. Rev* 2016, Apr;15(4):397-404)。小鼠研究證明脫色與較多的IL-17表現/分泌相關，其調節白斑病的發展(Eby J. *et al.*, *Pigment Cell & Melanoma Res.* 2014, Nov;27(6):1075-85)。

【0014】 對於多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)：IL-17表現在PBMC、腦脊液(cerebrospinal fluid, CSF)以及來自MS患者之腦部病灶及細胞中增加(Lock, C. *et al.*, *Nat. Med.* 2002, 8: 500–508；Matusevicius, D. *et al.*, *Mult. Scler.* 1999, 5: 101–104；Tzartos, J. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 2008, 172: 146–155)。產生IL-17之T細胞富集於活動性MS病灶中(Tzartos, J. *et al.*, *Am. J. Pathol.* 2008, 172: 146–155；Willing A. *et al.*, *J. Immunol.* 2018, 200(3):974-982)。IL-17A水平在復發緩解型MS (relapsing-remitting MS, RRMS)患者之CSF中升高且與CSF/血清白蛋白商數（血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)功能障礙連同體外數據之量度）相關，IL-17A與IL-6之組合降低BBB細胞株中緊密連接相關基因之表現並破壞單層完整性，突顯靶向IL-17A在保存RRMS之BBB完整性的潛在重要性(Setiadi AF *et al.*, *J Neuroimmunol.* 2019, 332:147-154)。塞庫金單抗在MS患者之概念驗證研究中取得有希望的初步結果(Havrdová, E. *et al.*, *J. Neurol.* 2016, 263: 1287–1295)。

【0015】 對於氣喘：IL-17表現在患有氣喘之患者的肺、痰、支氣管肺泡灌洗液、及血清中增加，且氣道高反應性之嚴重程度與IL-17表現水平呈正相

關。(Chakir J. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2003,111(6):1293-8)。據報導，IL-17在氣喘氣道中增加並誘發人類支氣管纖維母細胞產生細胞介素(Molet S. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108(3):430-8)。在慢性小鼠氣喘模型中，抗IL-17抗體調節氣道反應性、發炎、組織重塑、及氧化壓力(Camargo LdN. *et al.*, Front Immunol. 2018; 8:1835；dos Santos T. *et al.*, Front. Physiol. 2018, 9:1183)。

【0016】 對於慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)：相較於目前沒有COPD之吸煙者及健康對象，在患有COPD之患者中觀察到Th17細胞增加，且發現Th17細胞與肺功能之間呈逆相關(Vargas-Rojas M. *et al.*, Respir. Med. 2011 Nov; 105(11):1648-54)。在三項最近的人類COPD研究中，在支氣管上皮中顯示較高的IL-17印記表現(signature expression)的基因表現譜(gene expression profile)與對吸入皮質類固醇缺乏反應有關，表明有可受益於IL-17抑制劑療法之COPD亞族(Christenson S. *et al.*, J. Clin. Invest. 2019;129(1):169–181)。

【0017】 對於葡萄膜炎(uveitis)：IL-17促進發炎介質從視網膜色素上皮細胞係中之釋放，破壞視網膜色素上皮屏障功能(Chen Y. *et al.*, PLoS One. 2011; 6:e18139)。IL-17水平在葡萄膜炎患者之血清或眼房液中升高(El-Asrar A. *et al.*, Clin. Immunol. 2011; 139(2):177-84；Jawad S. *et al.*, Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21(6):434-9；Kuiper J. *et al.*, Am. J. Ophthalmol. 2011; 152(2):177-182)。在大鼠中，抗IL-17抗體延遲眼部發炎之發作且顯著抑制實驗性自身免疫性葡萄膜炎之發展(Zhang R. *et al.*, Curr. Eye Res. 2009 Apr;34(4):297-303)。來自葡萄膜炎之皮下(sc)塞庫金單抗第3期試驗之次要功效數據之分析表明塞庫金單抗在減少併用免疫抑制藥物方面的有利效果(Dick A. *et al.*, Ophthalmology

2013; 120(4):777-87)。後來對葡萄膜炎之靜脈注射塞庫金單抗之研究證明比sc給藥更具功效，表明需要最佳暴露以達療效，並確認IL-17A抑制之治療潛力(Letko E. *et al.*, Ophthalmology 2015, 122(5), 939-948)。據報導，阻斷IL-23/IL-17路徑之優特克單抗亦成功地治療了一名患有嚴重併發乾癬及PsA且對習知免疫抑制劑沒有反應的非感染性葡萄膜炎患者(Mugheddu C. *et al.*, Dermatol. Ther. 2017 Sep;30(5);e12527.)。

【0018】 對於多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)：相較於健康對象，在MM患者以及晚期患者中之IL-17A血清水平顯著較高(Lemancewicz D. *et al.*, Med. Sci. Monit. 2012; 18(1): BR54–BR59)。相較於同型對照小鼠，在小鼠首次檢測到腫瘤之後，以人類骨髓瘤之SCIDhu模式每週投予塞庫金單抗持續4週，導致腫瘤生長之顯著抑制並減少骨損傷(Prabhala R. *et al.*, Leukemia. 2016 February; 30(2): 379–389)。

【0019】 對於全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)：在SLE患者中觀察到IL-17之血清或血漿水平增加、產生IL-17之T細胞在末梢血液中之擴增、及Th17細胞在目標器官（如腎臟）中之浸潤(Wong C. *et al.*, Lupus. 2000;9(8):589–593；Wong C. *et al.*, Clinical Immunology. 2008;127(3):385–393；Zhao X-F. *et al.*, Mol. Biol. Rep. 2010 Jan;37(1):81-5；Chen X. *et al.*, J. Clin. Immunol. 2010 Mar;30(2):221-5；Xing Q. *et al.*, Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32(4):949-58)。在包括靜止期之SLE患者中觀察到Th17細胞與調控T (Treg)細胞之間的不平衡(Ma J. *et al.*, Clin. Rheumatol. 2010;29(11):1251–1258；Dolff S. *et al.*, Clin. Immunol. 2011, 141(2):197-204)。使用腺病毒過表現IL-17A增強狼瘡性腎炎之嚴重程度，而使用中和抗體阻斷IL-17A導致狼瘡性腎炎之嚴重程度降低

(Wen, Z. *et al.*, PLoS One. 2013, 8: e58161)。在第2期研究中，優特克單抗（阻斷IL-23/IL-17路徑之抗-IL-12/23 p40單株抗體）已證明對SLE患者有效(van Vollenhoven R. *et al.*, Lancet 2018; 392: 1330–39)。人類表現研究、動物模型、及臨床試驗指示IL-17阻斷可成為SLE之有希望的治療策略(Koga T. *et al.*, Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637)。

【0020】 總而言之，動物及人類研究已顯示IL-17A在上文所論述之多種疾病及/或病況之致病機轉中起關鍵作用。靶向IL-17A之重要性已經由可注射式IL-17A中和抗體在患者中之轉化功效證明。

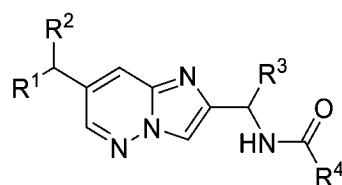
【0021】 雖然可注射式IL-17A拮抗劑抗體取得進展，但長期以存在開發口服小分子IL-17A抑制劑之需求，因其可為許多無法獲得生物製劑之患者擴大治療選項。此外，與可注射式IL-17A中和抗體相比，安全且有效的小分子IL-17A抑制劑可為患者帶來顯著的益處，諸如方便的給藥方案及節省成本，進而可提供有效的長期疾病管理。

【0022】 然而，口服小分子治療之發展仍具有挑戰性。舉例而言，截至2021年9月28日為止，尚無口服小分子IL-17A抑制劑已進入後期臨床試驗中，且僅有兩種口服小分子IL-17A抑制劑已進入第I期臨床試驗（NCT04586920及NCT04883333）。此外，截至2021年12月為止，此等臨床試驗中之一者(NCT04586920)由於安全審查而暫停。因此，需要新的小分子IL-17A調節劑（例如，抑制劑）。

【發明內容】

【0023】 本申請案揭示一種式I之化合物：

第9頁，共 415 頁(發明說明書)



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、及 R^4 係如本文中所定義。

【0024】 本申請案亦揭示一種醫藥組成物，其包含式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體。

【0025】 本申請案亦揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

定義

【0026】 各篇公開案、論文、及專利已於先前技術及整份說明書中引用或描述；此等參考文獻之各者全文係以引用方式併入本文中。在本說明書中所

包括之對於文件、行動、材料、裝置、物品、或其類似者的論述，目的在於提供關於本發明的脈絡。此等論述並非承認，任一或所有此等情事形成了關於任何所揭示或請求之發明的先前技術部分。

【0027】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語，均與本發明有關技術領域中具有通常知識者所通常了解之意義相同。在其他方面，在本文中所使用的某些用語具有如本說明書所闡述之意義。在本文中所引用的所有專利、已公開專利申請案及公開案係以引用方式併入，猶如全文說明於本文中。

【0028】 必須注意的是，本文及附加之申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱，除非上下文另有明確說明。

【0029】 為了嘗試幫助本申請案的讀者，已將本說明書分成各種段落或章節，或係針對本申請案之各種實施例。此等分段不應被視為使段落或章節或實施例之內容與另一段落或章節或實施例之內容區隔開。相反地，所屬技術領域中具有通常知識者將理解，本說明書具有廣泛的應用且涵蓋可設想之各種章節、段落、及句子之所有組合。任何實施例之論述僅為例示性且不意欲表明本揭露（包括申請專利範圍）之範疇限於此等實例。

【0030】 與本發明之方法有關的用語「投予(administering)」，意指用於藉由使用本揭露之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑來治療性或預防性地預防、治療、或改善如本文中所述之症候群、病症、或疾病之方法。此類方法包括在療程期間之不同時間或以組合療法同時或依次投予治療有效量的本揭露之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑。

【0031】 用語「對象(subject)」係指患者，其可為動物，較佳地為哺乳動物，最佳地為人類，其將成為或已經藉由根據本申請案之實施例之方法進行治療。哺乳動物之實例包括但不限於牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、非人類靈長類(NHP)（諸如猴或猿）、人類等，更佳地為人類。

【0032】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」意指能在組織系統、動物或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑之量，該反應為研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，其包括預防、治療或改善欲治療之症候群、病症、或疾病之症狀。

【0033】 如本文中所使用，「IL-17」或「IL-17A」係指介白素17A。其亦被命名為L17、CTLA8、CTLA-8。介白素17A係促發炎細胞介素。此細胞介素係由一組免疫細胞回應於其刺激而產生。人類IL-17之例示性胺基酸序列係以GenBank登錄號NP_002181.1表示，其可由諸如GenBank登錄號NM_002190.3的核酸序列所編碼。

【0034】 如本文中所使用之用語「調節劑(modulator)」係指可結合至IL-17的任何劑或分子，包括小分子化合物。

【0035】 「活性部份(active moiety)」係指負責生理或藥理作用之分子或離子。式(I)之化合物，如於實例中所例示且亦如本文中所述係活性部份。

【0036】 本文中所使用之用語「組成物(composition)」意欲涵蓋包含特定量之特定成分的產品，以及任何由特定成分以特定量組合所直接或間接形成之產品。

【0037】 如本文中所使用，在一個實施例中，用語「治療(treat/treating/treatment)」任何疾病、病況、症候群、或病症係指改善疾病、病

況、症候群、或病症（亦即，減緩或阻止或降低疾病或其臨床症狀中之至少一者之發展）。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一種與疾病、病況、症候群或病症（包括可能無法由患者所辨別者）相關或導致其之生理或生化參數。在進一步實施例中，「治療」係指在身體上（例如可辨別症狀之穩定）、生理上（例如身體參數之穩定）、或在上述兩者上調節疾病、病況、症候群、或病症。在又另一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病、病況、症候群、或病症之發作或發展或進展。

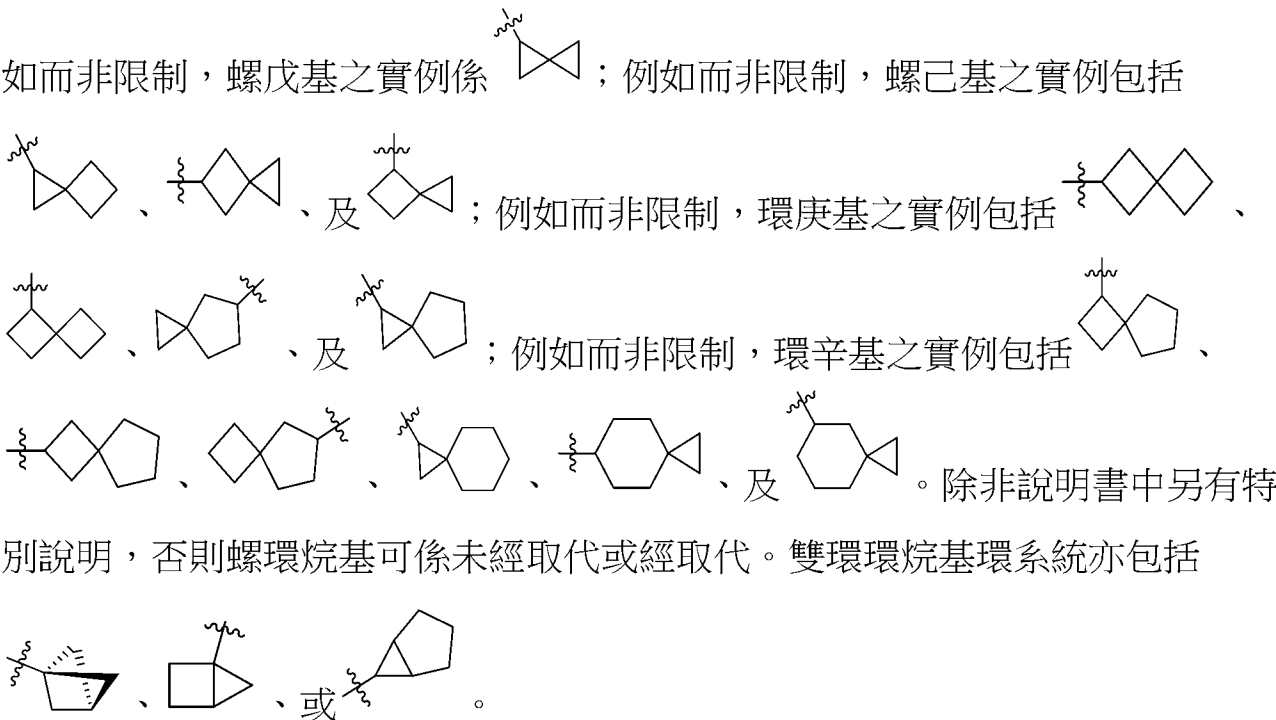
【0038】 如本文中所使用，用語「QD」意指每天一次。

【0039】 如本文中所使用，用語「BID」意指每天兩次。

【0040】 用語「烷基」係直鏈或支鏈飽和烴。舉例而言，烷基可具有1至12個碳原子（亦即，(C₁-C₁₂)烷基）、或1至6個碳原子（亦即，(C₁-C₆)烷基）。烷基之實例包括但不限於甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(*n*-Pr，正丙基，-CH₂CH₂CH₃)、異丙基(*i*-Pr，*i*-丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(*n*-bu，正丁基，-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-丁基(*s*-bu，*s*-丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、三級丁基(*t*-bu，*t*-丁基，-CH(CH₃)₃)、1-戊基（正戊基，-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、新戊基(CH₂C(CH₃)₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、庚基(-(CH₂)₆CH₃)、辛基(-(CH₂)₇CH₃)、2,2,4-三甲基戊基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(CH₃)₂)、壬基(-(CH₂)₈CH₃)、癸基(-(CH₂)₉CH₃)、十一烷基(-(CH₂)₁₀CH₃)、及十二烷基(-(CH₂)₁₁CH₃)。任何烷基可係未經取代或經取代。

【0041】 用語「C_(a-b)」(其中a及b為整數,其代表指定的碳原子數)係指烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基,或指基團中的烷基部分,其中烷基出現作為含有a至b個(含)碳原子之前綴詞根。例如,C₍₁₋₄₎代表含有1、2、3或4個碳原子之基團。

【0042】 用語「環烷基(cycloalkyl)」係指具有3至8個碳原子(亦即,C₍₃₋₈₎環烷基),及較佳地為3至6個碳原子(亦即,C₍₃₋₆₎環烷基)之飽和或部分不飽和的所有碳環系統,其中該環烷基環系統具有單環或呈螺環或雙環形式之多環。例示性環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。除非說明書中另有特別說明,否則環烷基可係未經取代或經取代。一些環烷基可以螺環烷基存在,其中二個環烷基環係通過單一碳原子稠合;例



【0043】 用語「雜環(heterocycle)」或「雜環基(heterocyclyl)」係指在環系統中具有至少一個非碳原子的飽和或部分不飽和之環系統,其中該原子係選自由氧、氮、及硫所組成之群組。雜環基可例如由單環或多環(例如,呈螺環

或雙環系統之形式)所組成。例示性雜環包括但不限於氧呔基、氮丙呔基、吡呔基、吡咯呔基、哌呔基、哌呔基、嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、及硫嗎啉基。

【0044】 用語「雜芳基(heteroaryl)」係指在環中具有至少一個非碳原子的單芳族環，其中該原子係選自由氧、氮、及硫所組成之群組。用語「雜芳基(heteroaryl)」包括1至6個碳原子及1至4個選自由氧、氮、及硫所組成之群組的雜原子的單芳族環。例示性雜芳基環系統包括但不限於吡呔基、嘧呔基、吡呔基、嗒呔基、嘧呔基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、或呋喃基。

【0045】 用語「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」係指溴基(-Br)、氯基(-Cl)、氟基(-F)、或碘基(-I)。

【0046】 本文中所揭示之化合物具有至少一個立體中心，因此其等可以鏡像異構物或非鏡像異構物存在。應理解的是所有此類異構物以及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。

【0047】 「非鏡像異構物(diastereoisomer)」係具有至少二個非對稱原子，但彼此不為鏡像的立體異構物。

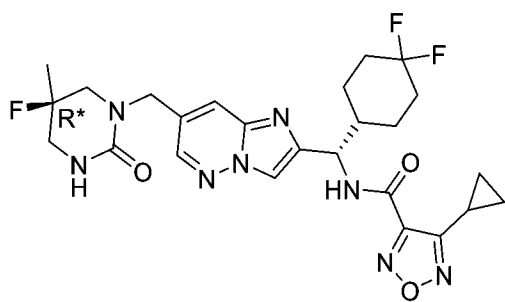
【0048】 「鏡像異構物(enantiomer)」係彼此係不可重疊的鏡像的立體異構物對。「外消旋(racemic)」混合物係鏡像異構物對之1:1混合物。鏡像異構物之「非外消旋(scalemic)」混合物係比例非1:1之鏡像異構物之混合物。

【0049】 若用於製備根據本發明之化合物的方法產生立體異構物之混合物，則這些異構物可藉由習用技術如製備型層析法來分離。化合物可經製備為外消旋形式、非消旋混合物，或個別鏡像異構物可藉由鏡像特定合成法

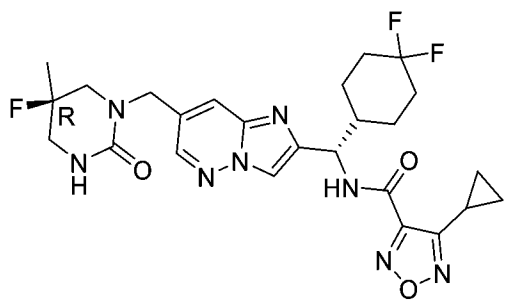
(enantiospecific synthesis)或藉由離析法(resolution)來製備。化合物可例如藉由標準技術來離析成其組分鏡像異構物，諸如藉由與具光學活性酸（諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸）進行鹽形成，隨後進行分段結晶(fractional crystallization)及游離鹼再生而形成非鏡像異構物對。化合物亦可藉由形成非鏡像異構酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除掌性助劑而離析。替代地，化合物可使用掌性管柱經由HPLC或SFC來離析。在一些情況下，化合物之旋轉異構物可能存在，藉由 ^1H NMR可觀察到其導致 ^1H NMR光譜中之複雜多重峰及峰整合。

【0050】 絕對立體化學係根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定。絕對組態已知之掌性中心係以前綴*R*及*S*標示，此係藉由標準順序法則程序所指派，且當必要時在前面加上適當位標(*Pure & Appl. Chem.* 45, 1976, 11–30)。某些鏡像異構物對及非鏡像異構物對係一起在實例中呈現。此等鏡像異構物/非鏡像異構物可以下列合成方法來指定並表徵為鏡像異構物1、或鏡像異構物2（或替代地，非鏡像異構物1、或非鏡像異構物2）。以此方式呈現的立體異構物表達該化合物在經識別之（多個）立體中心處以純單一鏡像異構物或非鏡像異構物單獨製備或單離。然而，除非另有指明，否則當在本揭露之實例中，將純單一鏡像異構物（或非鏡像異構物）與對應的純單一鏡像異構物（或非鏡像異構物）一起呈現時，化學結構/IUPAC名稱之呈現順序並不必然對應於實例編號的列出順序。舉例來說，當化合物之*R*及*S*鏡像異構物在標題「實例X及實例Y」下並列呈現時，則實例X可係*R*鏡像異構物或*S*鏡像異構物，且實例Y係相對之鏡像異構物，無論化合物之IUPAC名稱或化學結構之呈現順序，除非在隨後的方法及表徵中另有指明。

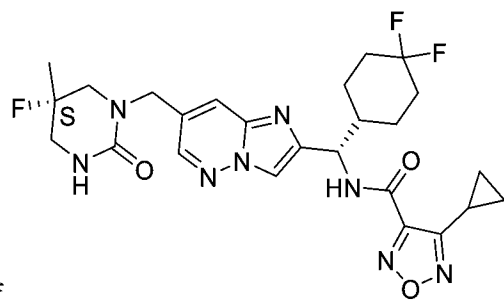
【0051】 某些實例含有經描繪或標記為(*R**)、或(*S**)的化學結構。當(*R**)或(*S**)用於化合物之名稱或化合物之化學表示中時，其意欲表達該化合物為在該立體中心之純單一異構物；然而，該立體中心的絕對組態尚未建立。因此，指定為(*R**)之化合物係指在該立體中心具有(*R*)或(*S*)之絕對組態之純單一異構物的化合物，而指定為(*S**)之化合物係指在該立體中心具有(*R*)或(*S*)之絕對組態之純單一異構物的化合物。舉例而言，4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺：



，係指其係下列任一者之化合物：



、或



。

【0052】 假不對稱立體中心以與掌性中心相同之方式處理，但給予小寫符號*r*或*s* (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 567–583)。

【0053】 在製備本文中所揭示之化合物之任何方法期間，對任何相關分子上之敏感或反應性基團加以保護可為必要及/或所欲的。此可藉由習用保護基來達成，諸如以下文獻所述者：*Protective Groups in Organic Chemistry*, ed.

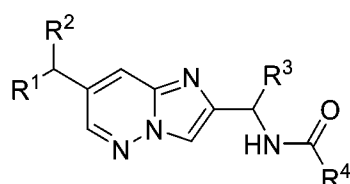
J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973;及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective*

Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。保護基可在便利的後續階段中利用該項技術習知的方法去除。

【0054】 此外，所意欲者係在本發明之範疇中，任何元素（特別是當提及關於本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽時）應包含該元素之所有同位素及同位素混合物，無論是天然存在或合成產生，無論是具有天然豐度或呈同位素富集形式。舉例而言，提及氫時，在其範疇內包括 ^1H 、 ^2H （亦即，氘或D）、及 ^3H （亦即，氚或T）。在一些實施例中，本文中所述之化合物包括 ^2H （亦即，氘）同位素。舉例來說，表示為 $-\text{C}_{(1-6)}$ 烷基之基團不僅包括 $-\text{CH}_3$ ，亦包括 CD_3 ；不僅 CH_2CH_3 ，亦包括 CD_2CD_3 等。類似地，提及碳及氧時，在其範疇內分別包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、及 ^{14}C 、及 ^{15}O 、及 ^{16}O 、及 ^{17}O 、及 ^{18}O 。該等同位素可具放射性或不具放射性。本揭露之放射性標記化合物可包括選自包含下列之群組的放射性同位素： ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、及 ^{82}Br 。較佳地，放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 、及 ^{18}F 之群組。

本揭露之化合物

【0055】 本申請案揭示一種式I之化合物：

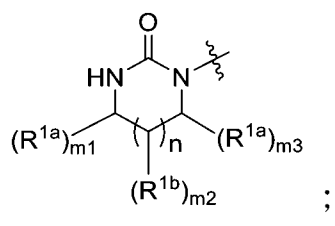


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

第18頁，共 415 頁(發明說明書)

R¹ 係：



R^{1a}每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 m1 係 2 時，二個孿位(geminal) R^{1a}基團與其所附接之碳原子一起形成螺 C₍₃₋₅₎環烷基；

R^{1b}每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b}基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R²係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、及-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a}基團取代；

R^{2a}每次出現時獨立地係氟或-CN；

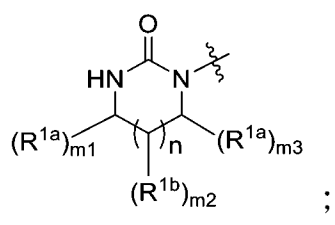
R^3 係 $-C_{(1-10)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基- $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-8)}$ 環烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $(C_{(3-5)}$ 環烷基) $_{1-2}$ ，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【0056】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 **I** 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺 $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原

子一起形成稠合 $C_{(3-7)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-7)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基、及 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟或-CN；

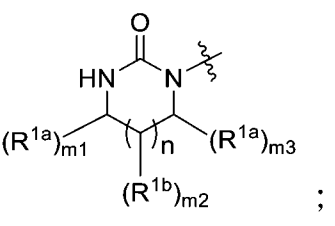
R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基- $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-8)}$ 環烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $(C_{(3-5)}$ 環烷基) $_{1-2}$ ，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【0057】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-7)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-7)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、及 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟；

R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、或 $C_{(3-8)}$ 環烷基，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

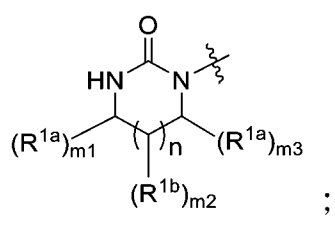
R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、

及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0058】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a}每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 m1 係 2 時，二個變位 R^{1a}基團與其所附接之碳原子一起形成螺 C₍₃₋₅₎環烷基；

R^{1b}每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b}基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R²係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基及-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a}基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟或-CN；

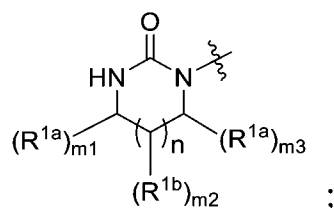
R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₈₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a}係鹵基、-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其中該-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0059】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或- $C_{(1-3)}$ 烷基，其中該- $C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原

子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基；

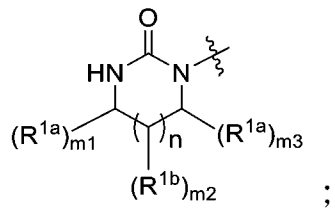
R³ 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或-C₍₃₋₈₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R⁴ 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其中該-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0060】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該 $-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一個 $-CN$ 基團取代；

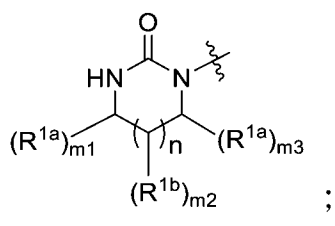
R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- O - $C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基- CH_3 、 $-C_{(5-6)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}\text{環烷基})_2$ ，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- O - $C_{(1-4)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- O - $C_{(1-4)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【0061】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 **I** 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₅₎環烷基，其中該 C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m₁、m₂、及 m₃ 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基；

R³ 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或環己基，其各自係各自係經一至六個氟原子取代或未經取代；

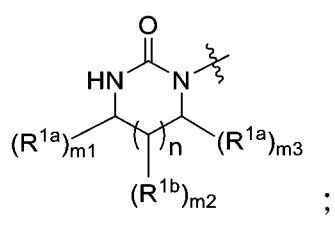
R⁴ 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其中該-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、及-C₍₀₋

2)烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、
-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0062】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a}每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 m1 係 2 時，二個變位 R^{1a}基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

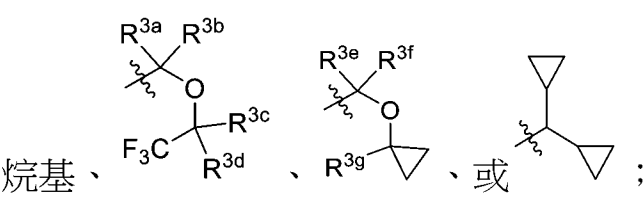
R^{1b}每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b}基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₅₎環烷基，其中該 C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R²係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或四氫吡喃基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一個-CN 基團取代；

R^3 係經二至三個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 烷基、經二個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 環



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；

R^{3e} 、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；

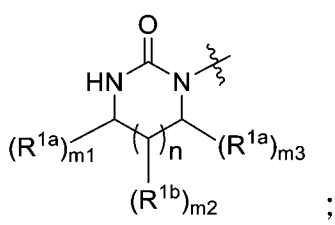
R^{3g} 係 H、或- CF_3 ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、及- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、- CH_3 、- CD_3 、- CD_2CD_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、及- CF_3 。

【0063】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



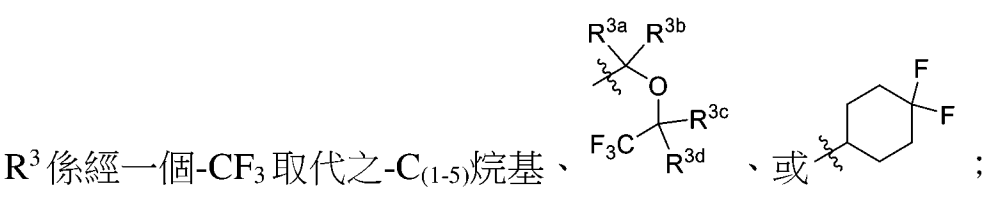
R^{1a} 每次出現時獨立地係- $C_{(1-3)}$ 烷基、或- $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或- $C_{(1-3)}$ 烷基，其中該- $C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、- $C_{(3-5)}$ 環烷基、- $C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(1-3)}$ 烷基、或- $C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基；



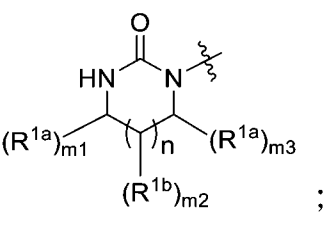
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、及- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、- CH_3 、- CD_3 、- CD_2CD_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、及- CF_3 。

【0064】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

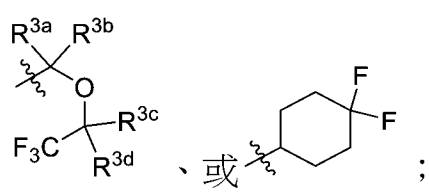
R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^3 係：



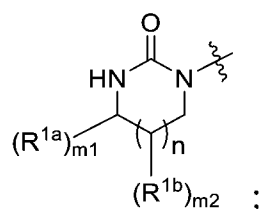
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或 $-CH_3$ ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【0065】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 I 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、或 $-C_{(3-4)}$ 環烷基，或當 m_1 係 2 時，二個變位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

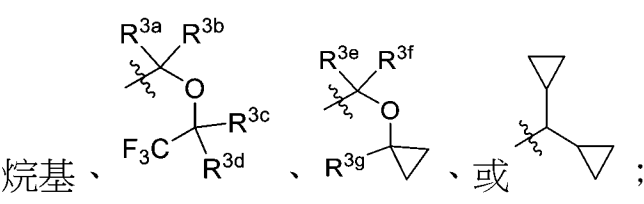
R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代

n 係 1 或 2；

m_1 及 m_2 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、或四氫吡喃基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該 $-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一個-CN 基團取代；

R^3 係經二至三個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 烷基、經二個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 環



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；

R^{3e} 、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；

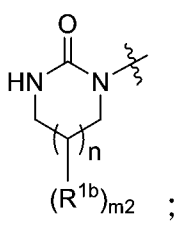
R^{3g} 係 H、或- CF_3 ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、及- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、- CH_3 、- CD_3 、- CD_2CD_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、及- CF_3 。

【0066】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

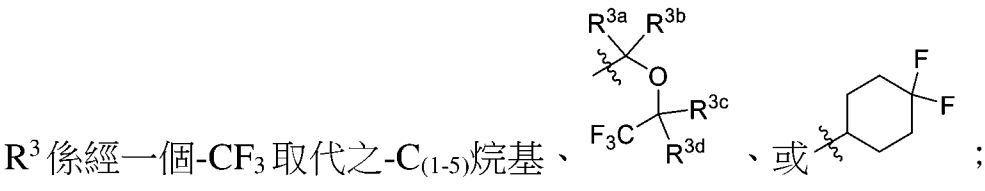
R^1 係：



R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；
 m_2 係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $-O-C_{(3-5)}$ 環烷基；



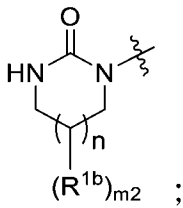
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或 $-CH_3$ ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $-C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $-C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【0067】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 I 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



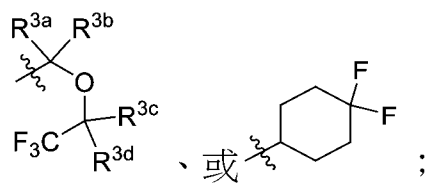
R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m_2 係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^3 係：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或 $-CH_3$ ；

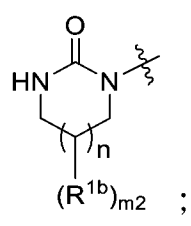
R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$

2)烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0068】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：

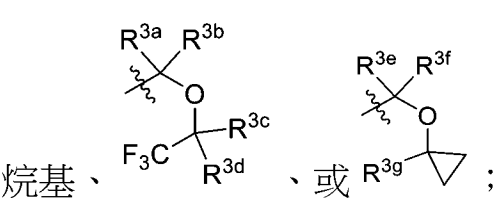


R^{1b}每次出現時獨立地係氟，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₎環烷基，其中該 C₍₃₎環烷基係未經取代或經一至二個氟原子取代；

n 係 1 或 2 ；
m2 係 0、1、或 2 ；

R² 係 H、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基；

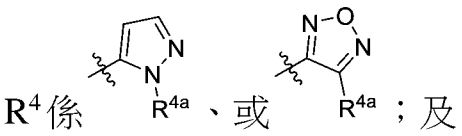
R³ 係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基、經二個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎環



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃；

R^{3e} 、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或-CH₃；

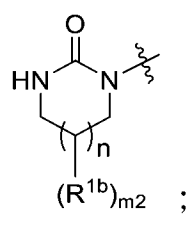
R^{3g} 係 H、或-CF₃；



R^{4a} 係-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其中該-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0069】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



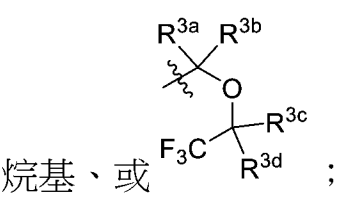
R^{1b} 每次出現時獨立地係氟，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₎環烷基，其中該 C₍₃₎環烷基係未經取代或經一至二個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

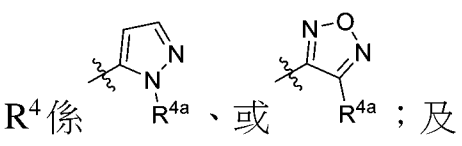
m_2 係 0、1、或 2；

R^2 係 H、環丙基、-CH₂OCH₃、或-CH₂-O-環丙基；

R^3 係經二至三個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 烷基、經二個氟原子取代之- $C_{(5-6)}$ 環



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或- CH_3 ；



R^{4a} 係甲基、乙基、異丙基、- CD_2CD_3 、- CHF_2 、- CF_3 、- $CH_2CH_2CF_3$ 、- OCH_3 、- OCH_2CHF_2 、- CH_2OCHF_2 、環丙基、或- CH_2 -環丙基。

【0070】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係- $C_{(1-3)}$ 烷基、或- $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當m1係2時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【0071】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係未經取代或經一至五個氟原子取代之- $C_{(1-3)}$ 烷基，或當m1係2時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【0072】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係- CH_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、或- $C_{(3-4)}$ 環烷基，或當m1係2時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【0073】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃，或當m1係2時，二個變位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【0074】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代。

【0075】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基或-C₍₃₋₅₎環烷基。

【0076】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、或-C₍₃₋₄₎環烷基。

【0077】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係未經取代或經一至五個氟原子取代之-C₍₁₋₃₎烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₃₋₅₎環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m1係2，且二個變位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【0078】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或-C₍₁₋₃₎烷基，或當n係2時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合C₍₃₋₅₎環烷基，其中該C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代。

【0079】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係2時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代。

【0080】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 n 係2時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代。

【0081】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 n 係2時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3)}$ 環烷基係未經取代或經一至二個氟原子取代。

【0082】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1b} 每次出現時獨立地係氟，或當 n 係2時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3)}$ 環烷基係未經取代或經一至二個氟原子取代。

【0083】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 係1。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 係2。

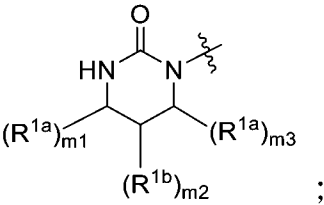
【0084】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 係0、1、或2。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合

物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m1係0。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m2係0、1、或2。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m3係0。

【0085】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m1係0、1、或2；m2係0、1、或2；及m3係0。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m1係0；m2係0、1、或2；及m3係0。

【0086】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



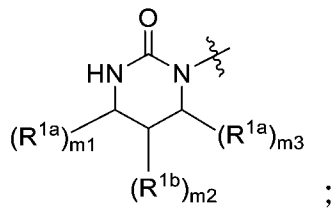
R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 m1 係 2 時，二個變位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺 C₍₃₋₅₎環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

m_1 、 m_2 、及 m_3 獨立地係 0、1、或 2。

【0087】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



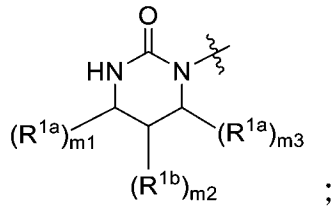
R^{1a} 每次出現時獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃，或當 m1 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃；及

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2。

【0088】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



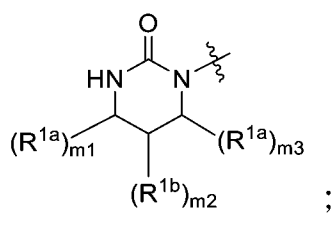
R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0089】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



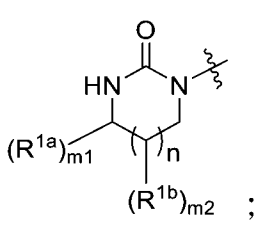
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、或 $-C_{(3-4)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ；及

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0090】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



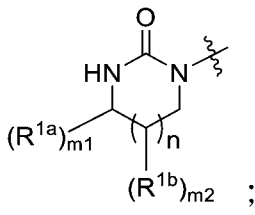
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺 $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m1$ 及 $m2$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0091】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 I 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



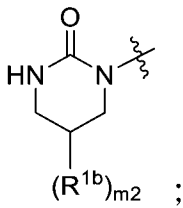
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ；及

$m1$ 及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0092】 在一些實施例中，本文中揭示一種式 I 之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

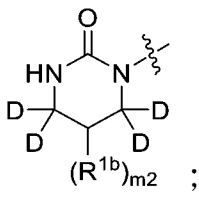
R^1 係：



R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ；及
 $m2$ 係 0、1、或 2。

【0093】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

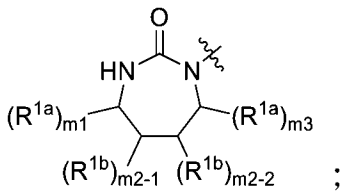
R^1 係：



R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ；及
 $m2$ 係 0、1、或 2。

【0094】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



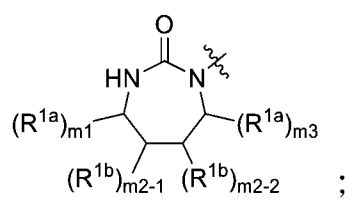
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或二個鄰位(vicinal) R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-7)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-7)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m1$ 、 $m2-1$ 、 $m2-2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0095】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



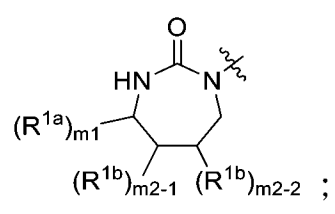
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、或 $-C_{(3-4)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或二個鄰位 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m1$ 、 $m2-1$ 、 $m2-2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0096】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



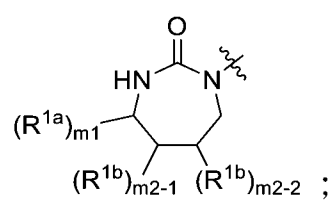
R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或二個鄰位 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；
及

m1、m2-1、及 m2-2 獨立地係 0、1、或 2。

【0097】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



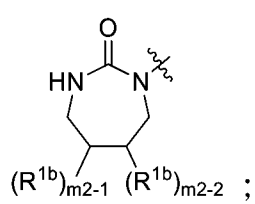
R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、或 $-C_{(3-4)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或二個鄰位 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m1$ 、 $m2-1$ 、及 $m2-2$ 獨立地係 0、1、或 2。

【0098】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

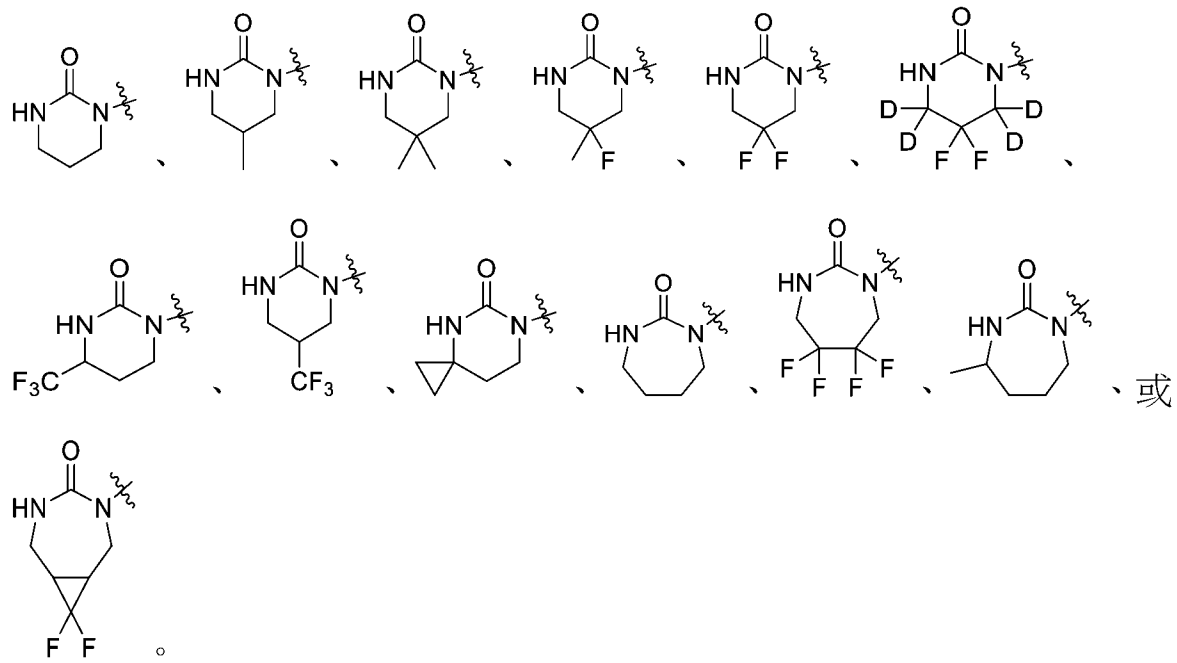
R^1 係：



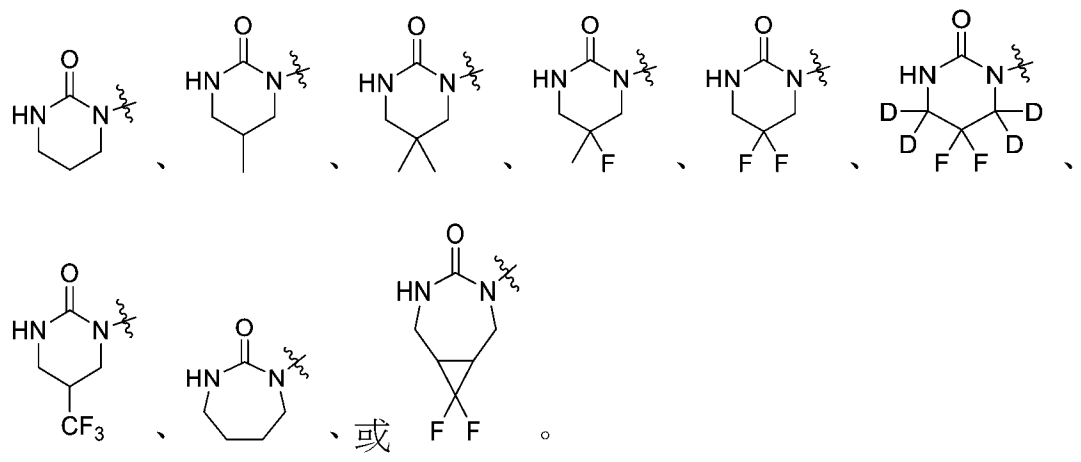
R^{1b} 每次出現時獨立地係氟、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ ，或二個鄰位 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；及

$m2-1$ 及 $m2-2$ 獨立地係 0、1、或 2。

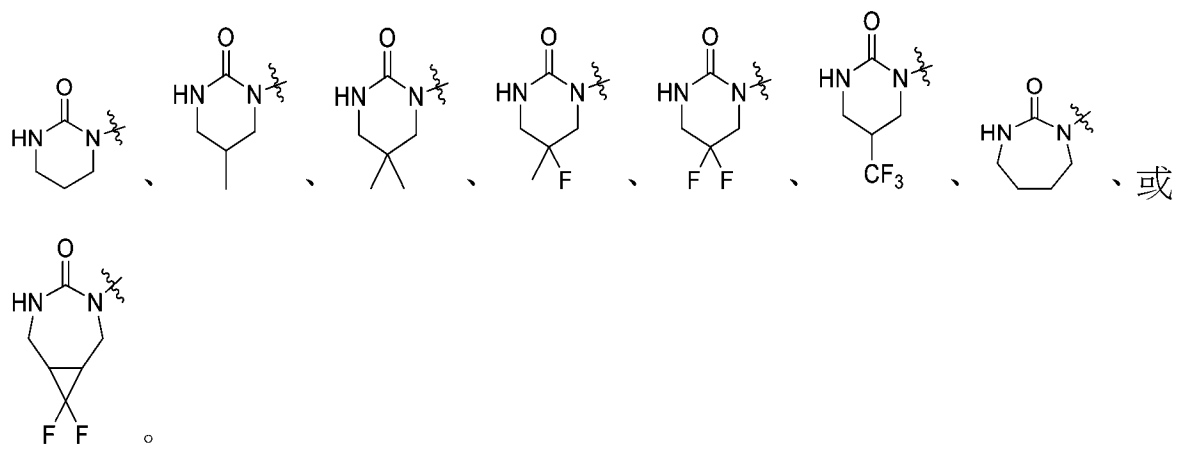
【0099】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係：



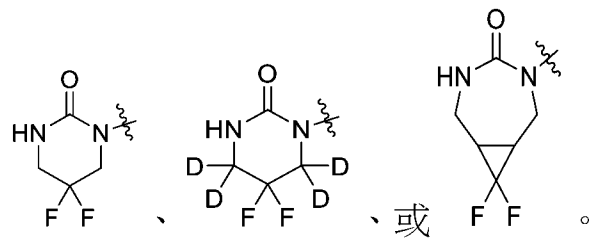
【0100】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



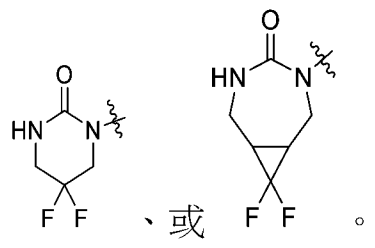
【0101】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



【0102】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



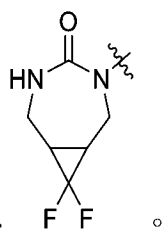
【0103】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



【0104】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可

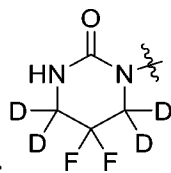


【0105】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



接受之鹽，其中R¹係

【0106】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



接受之鹽，其中R¹係

【0107】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、及-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基基團係未經取代或經一至六個R^{2a}基團取代。

【0108】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或4至6員雜環基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基、及-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至六個R^{2a}基團取代。

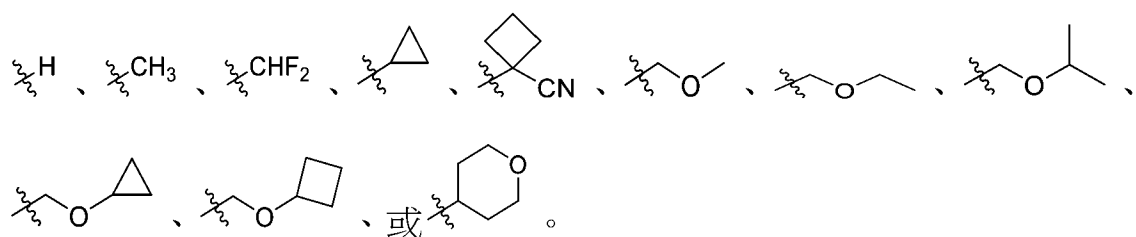
【0109】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或4至6員雜環基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一個-CN基團取代。

【0110】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、或四氫吡喃基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該 $-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一個-CN基團取代。

【0111】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基。

【0112】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(1-3)}$ 烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係未經取代或經一個-CN基團取代之 $-C_{(3-5)}$ 環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(1-3)}$ 烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係4至6員雜環基。

【0113】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係：

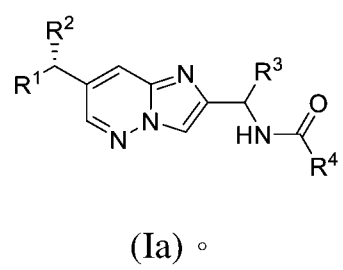


【0114】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 環丙基。

【0115】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 環丙基。

【0116】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CHF}_2$ 。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係環丙基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係氰基環丁基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 環丙基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 環丁基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係四氫吡喃基。

【0117】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Ia之化合物：



【0118】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a}係氟。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a}係-CN。

【0119】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₁₀₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₈₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0120】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₈₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₈₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0121】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₇₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₈₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0122】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環

烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基- $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-8)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}$ 環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0123】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-C_{(5-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基- CH_3 、 $-C_{(5-6)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}$ 環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0124】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經二至三個氟原子取代之 $-C_{(5-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-5)}$ 烷基- CF_3 、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基- CF_3 、經二個氟原子取代之 $-C_{(5-6)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}$ 環烷基)₂。

【0125】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經二至三個氟原子取代之 $-C_{(5-7)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-5)}$ 烷基- CF_3 、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基- CF_3 、經二個氟原子取代之 $-C_{(5-6)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}$ 環烷基)₂。

【0126】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(3-8)}$ 環烷基，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0127】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【0128】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、環己基，其各自係經一至六個氟原子取代或未經取代。

【0129】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、或環己基，其各自係經一至六個氟原子取代或未經取代。

【0130】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、或環己基，其中該-C₍₁₋₆₎烷基係經一至三個氟原子取代且其中該環己基係經二個氟原子取代。

【0131】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係-C₍₁₋₅₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、或環己基，其中該-C₍₁₋₅₎烷基係經一個-CF₃取代且其中該環己基係經二個氟原子取代。

【0132】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、或環己基，其中該環己基係經二個氟原子取代。

【0133】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之-C₍₁₋₆₎烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經一個-CF₃取代之-C₍₁₋₅₎烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經一個-CF₃取代之-C₍₅₎烷基。

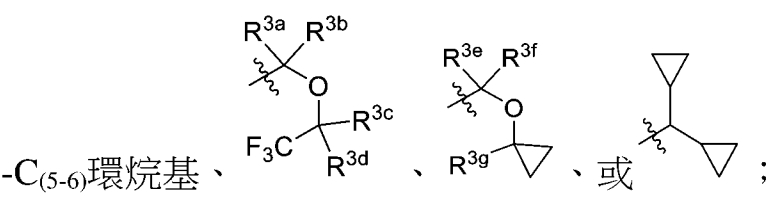
【0134】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(1-6)}$ 烷基-O- $C_{(1-6)}$ 烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基-O- $C_{(1-5)}$ 烷基- CF_3 。

【0135】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(1-6)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(1-6)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基- $C_{(1-3)}$ 烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基- CF_3 。

【0136】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(3-8)}$ 環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經二個氟原子取代之 $-C_{(5-6)}$ 環烷基。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係經二個氟原子取代之環己基。

【0137】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係未經取代或經一至六個氟原子取代之 $-C_{(1-3)}$ 烷基- $(C_{(3-5)}$ 環烷基)₁₋₂。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 $-CH(C_{(3-5)}$ 環烷基)₂。

【0138】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基、經二個氟原子取代之

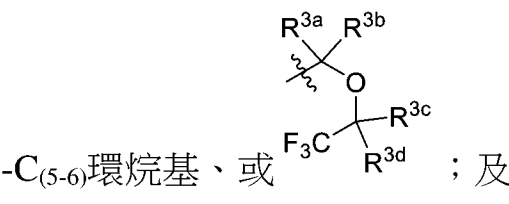


R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃；

R^{3e}、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或-CH₃；及

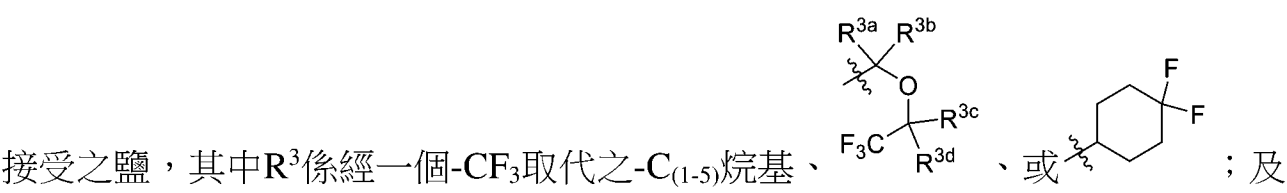
R^{3g} 係 H、或-CF₃。

【0139】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基、經二個氟原子取代之



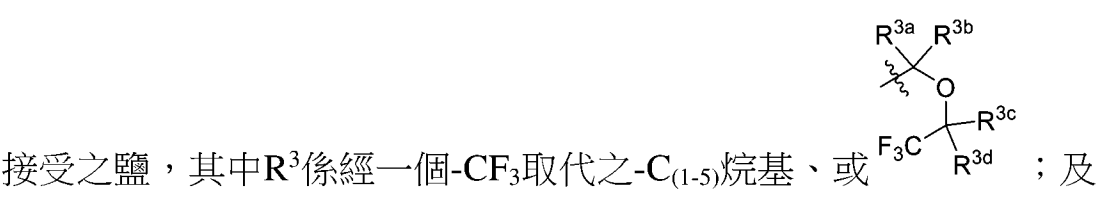
R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【0140】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



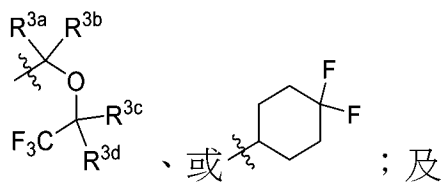
R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【0141】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



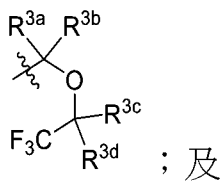
R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【0142】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係：



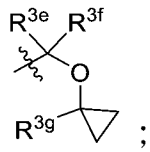
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【0143】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【0144】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係：

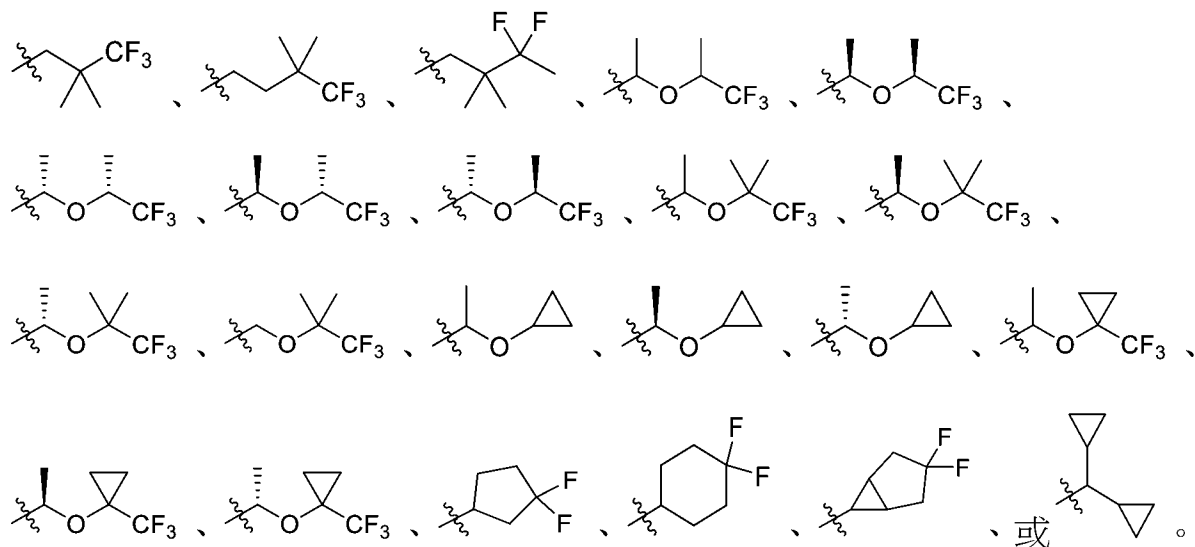


【0145】 R^{3e} 、及 R^{3f} 各自獨立地係H、或-CH₃；及

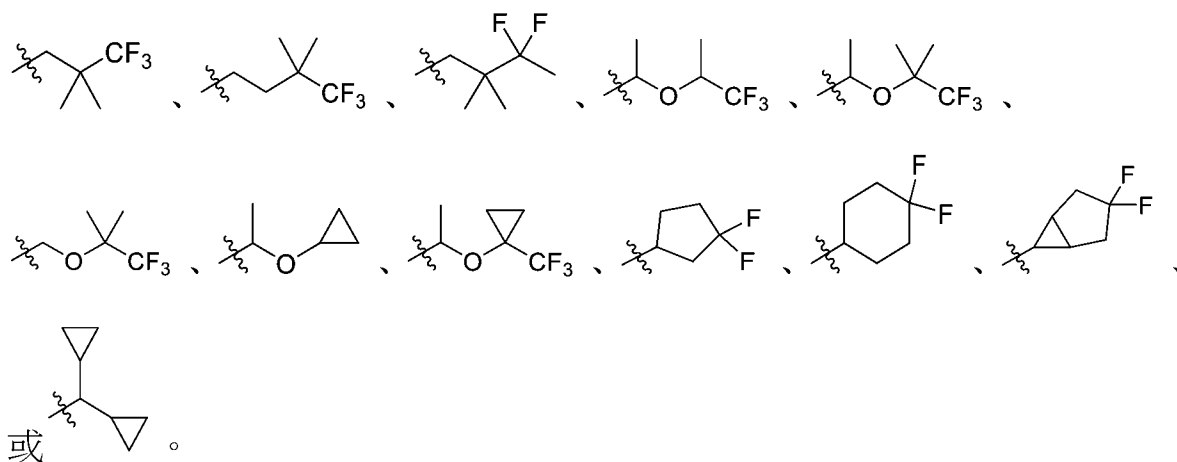
【0146】 R^{3g} 係H、或- CF_3 。

【0147】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經一個-CF₃取代之-C₍₁₋₅₎烷基。

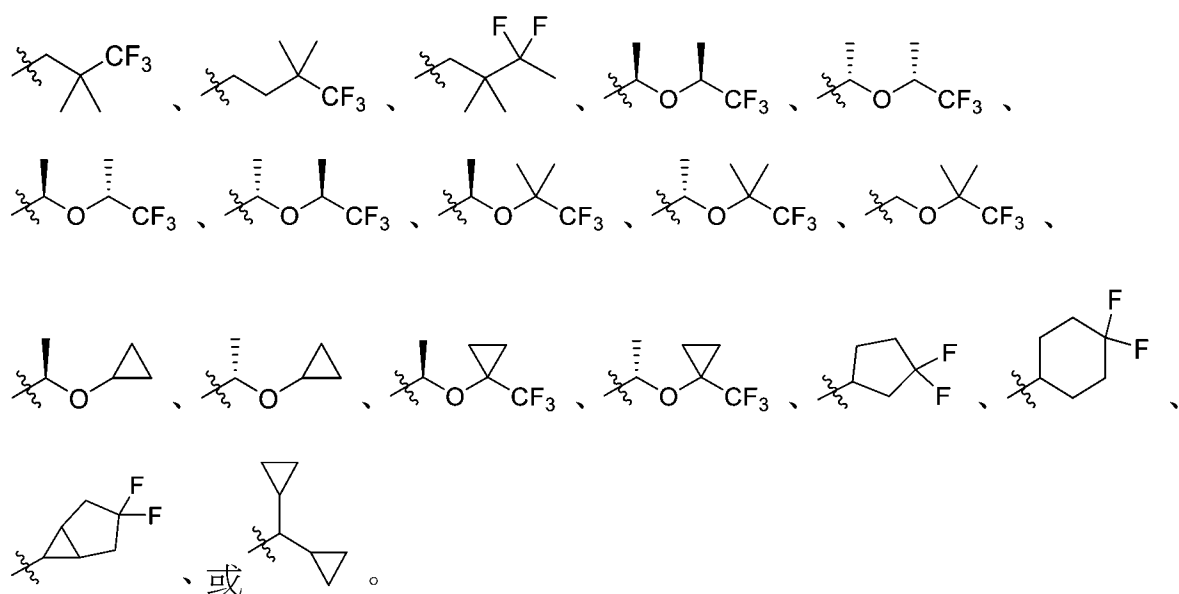
【0148】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



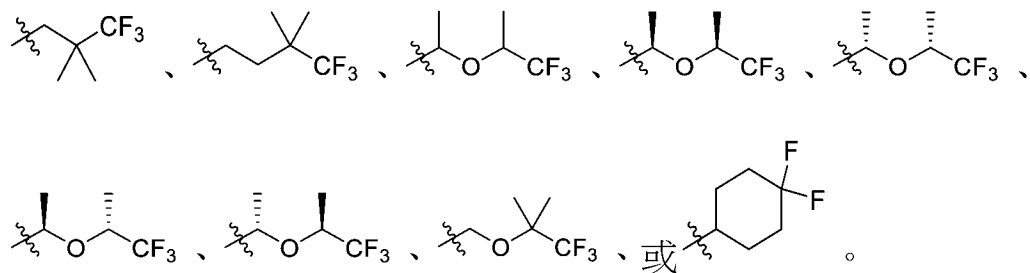
【0149】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



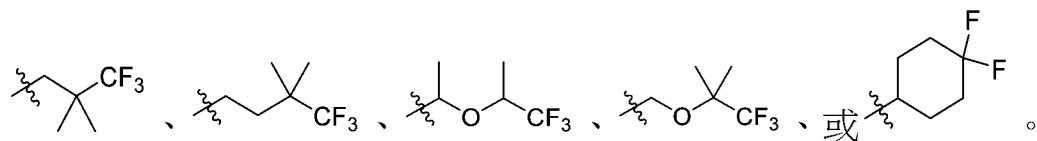
【0150】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



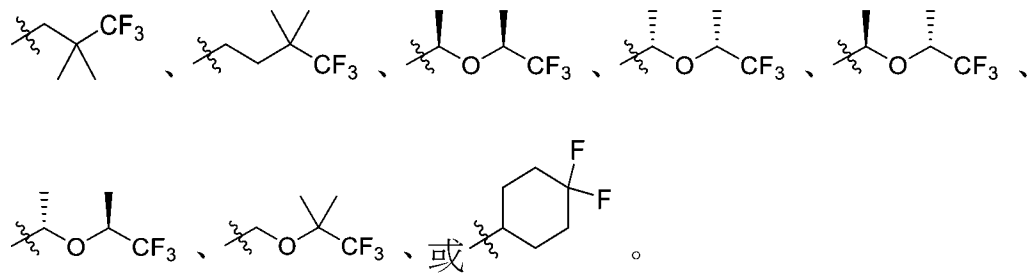
【0151】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



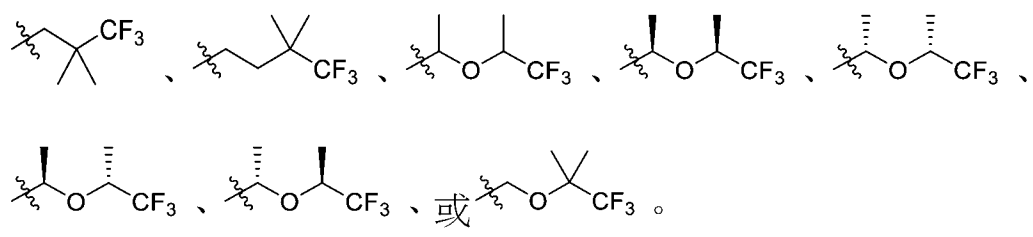
【0152】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



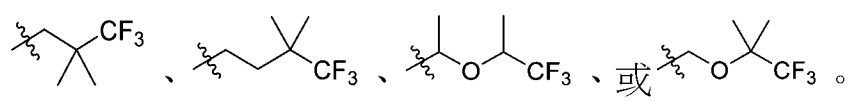
【0153】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



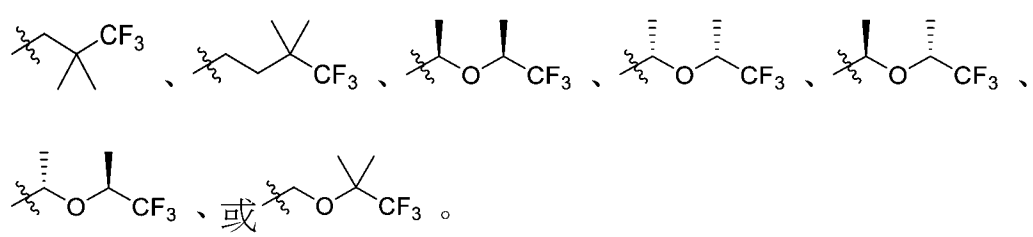
【0154】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：

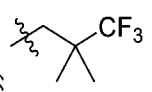


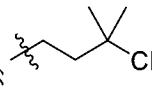
【0155】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：

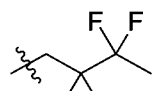


【0156】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：

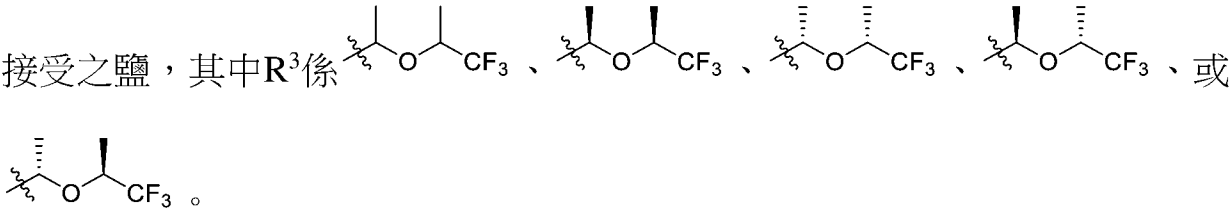


【0157】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係  。

【0158】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係  。

【0159】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係  。

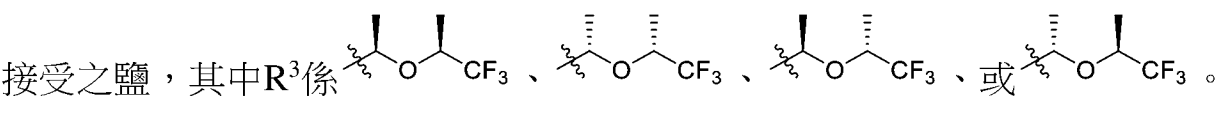
【0160】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



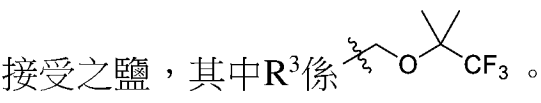
【0161】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



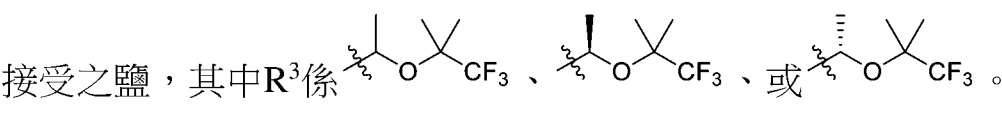
【0162】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



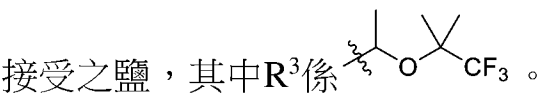
【0163】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



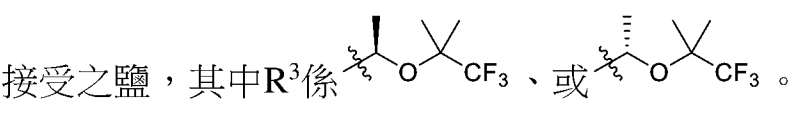
【0164】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



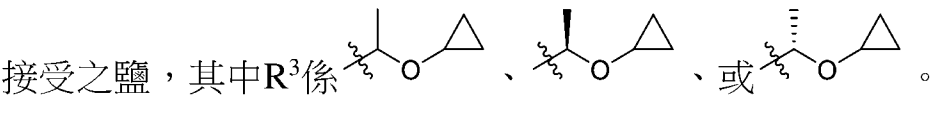
【0165】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0166】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



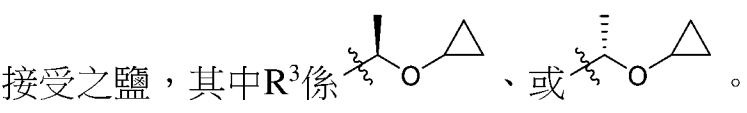
【0167】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



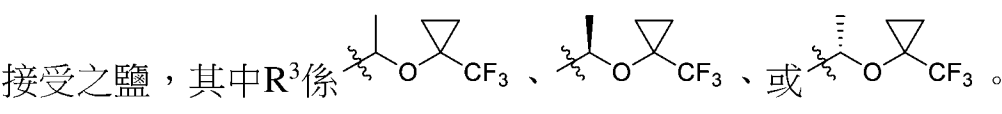
【0168】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



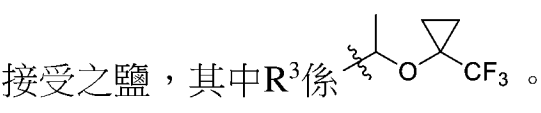
【0169】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



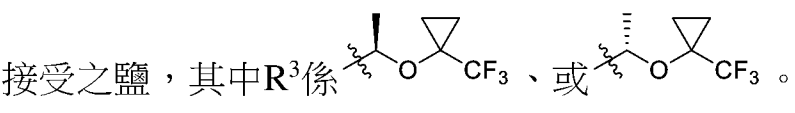
【0170】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0171】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



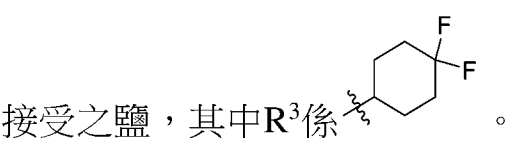
【0172】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0173】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



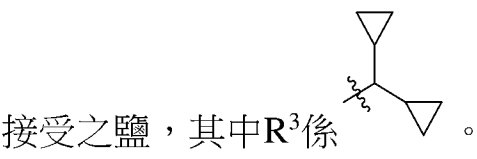
【0174】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0175】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可

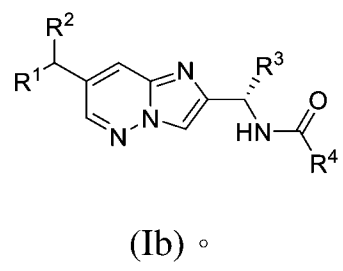


【0176】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可



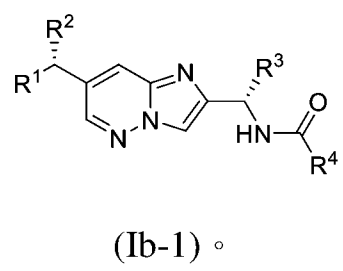
【0177】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可

接受之鹽，其係式**Ib**之化合物：



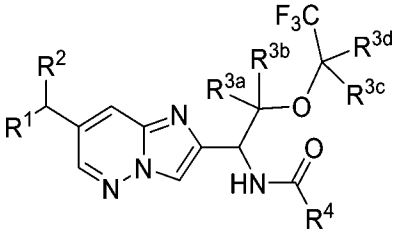
【0178】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可

接受之鹽，其係式**Ib-1**之化合物：



【0179】 在一些實施例中，本文中揭示一種式**I**之化合物、或其醫藥上可

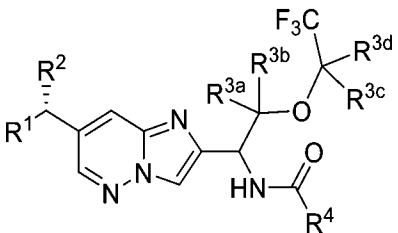
接受之鹽，其係式**Ic**之化合物：



(Ic) ,

其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}各自獨立地係H、或-CH₃。

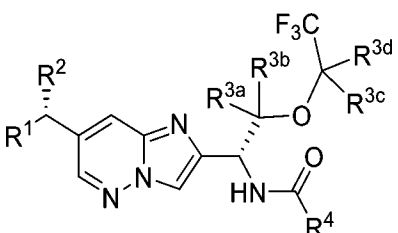
【0180】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Ic-1之化合物：



(Ic-1) ,

其中R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及R^{3d}各自獨立地係H、或-CH₃。

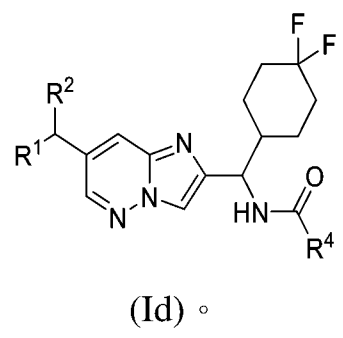
【0181】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Ic-2之化合物：



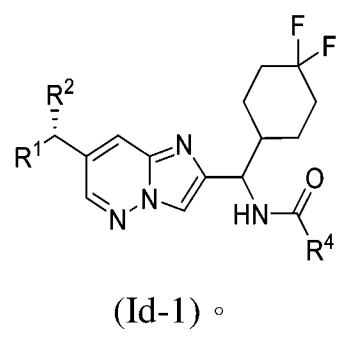
(Ic-2) ,

其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係H、或-CH₃。

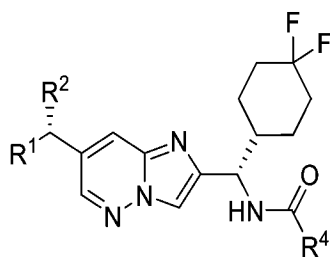
【0182】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Id之化合物：



【0183】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Id-1之化合物：



【0184】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Id-2之化合物：



(Id-2)。

【0185】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係經一或二個R^{4a}基團取代之5員雜芳基。

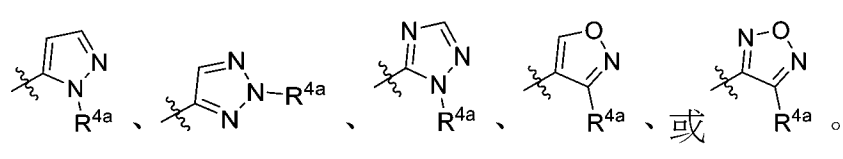
【0186】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係5員雜芳基，其包含一至三個選自O及N之雜原子，其中該5員雜芳基係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。

【0187】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、或噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡唑基、三唑基、異噁唑基、或噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡唑基、或噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。

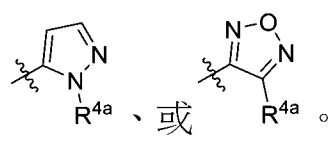
【0188】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、或1,3,4-噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡唑

基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、異噁唑基、或1,2,5-噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係吡唑基、或1,2,5-噁二唑基，其各自係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代。

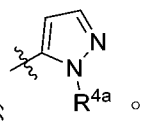
【0189】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：



【0190】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：

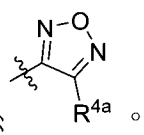


【0191】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係



【0192】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可

接受之鹽，其中 R^4 係



【0193】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷

基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0194】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【0195】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係-C₍₁₋₄₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

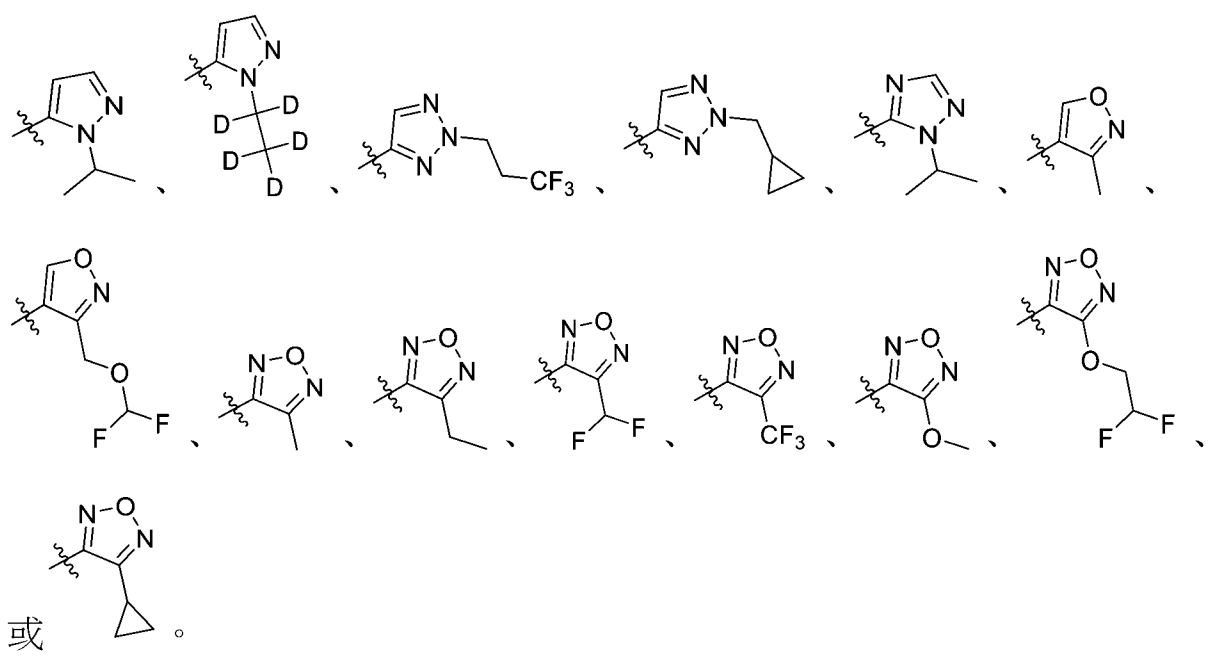
【0196】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、乙基、異丙基、-CD₂CD₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CHF₂、-CH₂OCHF₂、環丙基、或-CH₂-環丙基。

【0197】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、異丙基、-CD₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-CH₂OCHF₂、環丙基、或-CH₂-環丙基。

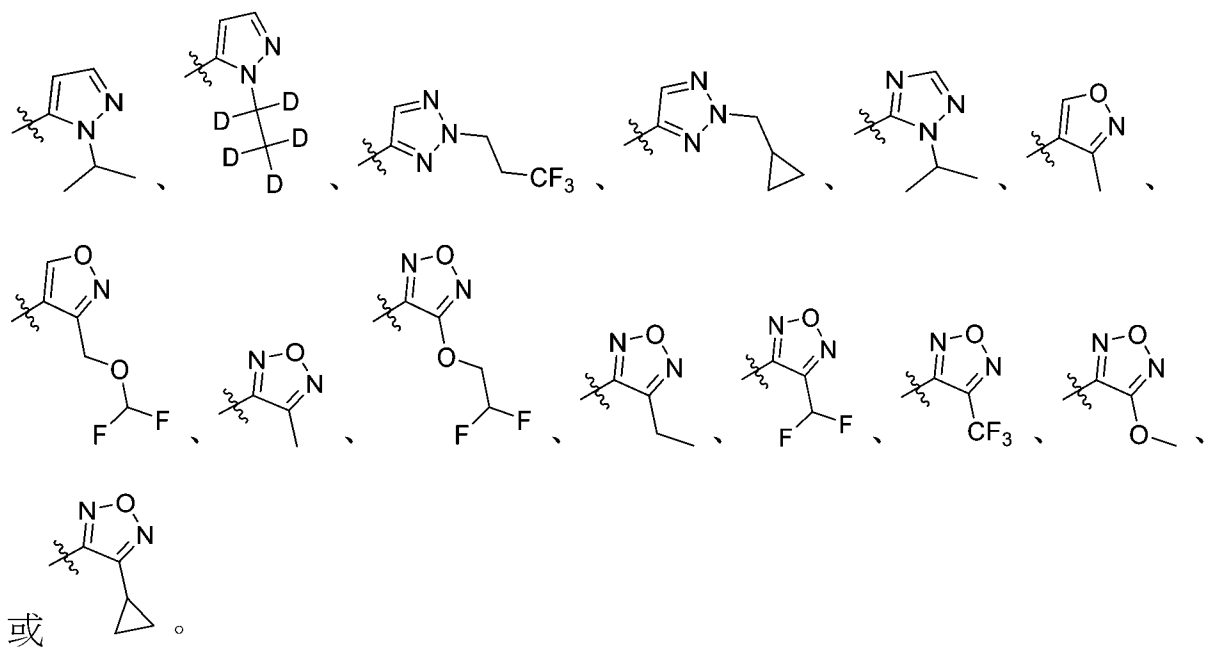
【0198】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、乙基、異丙基、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、或環丙基。

【0199】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、異丙基、或環丙基。

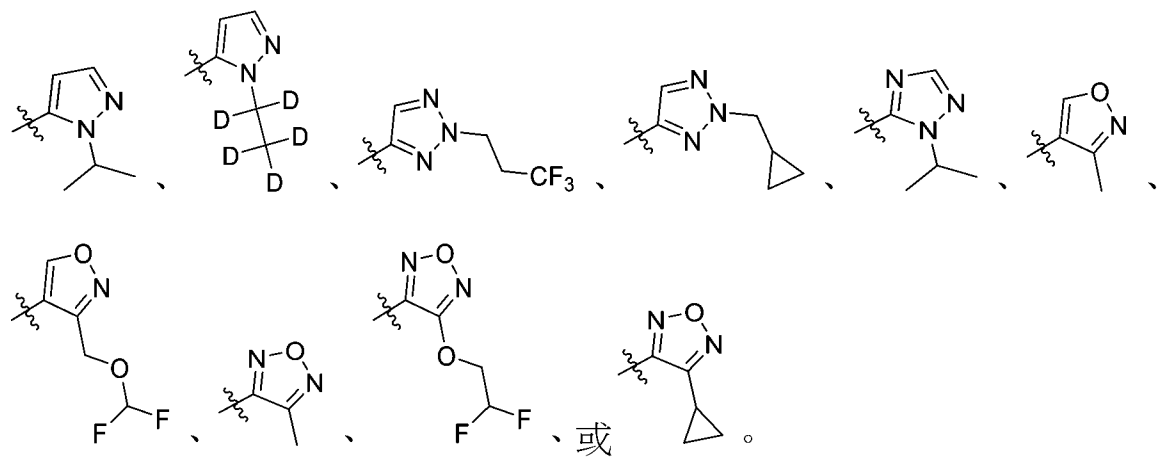
【0200】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係：



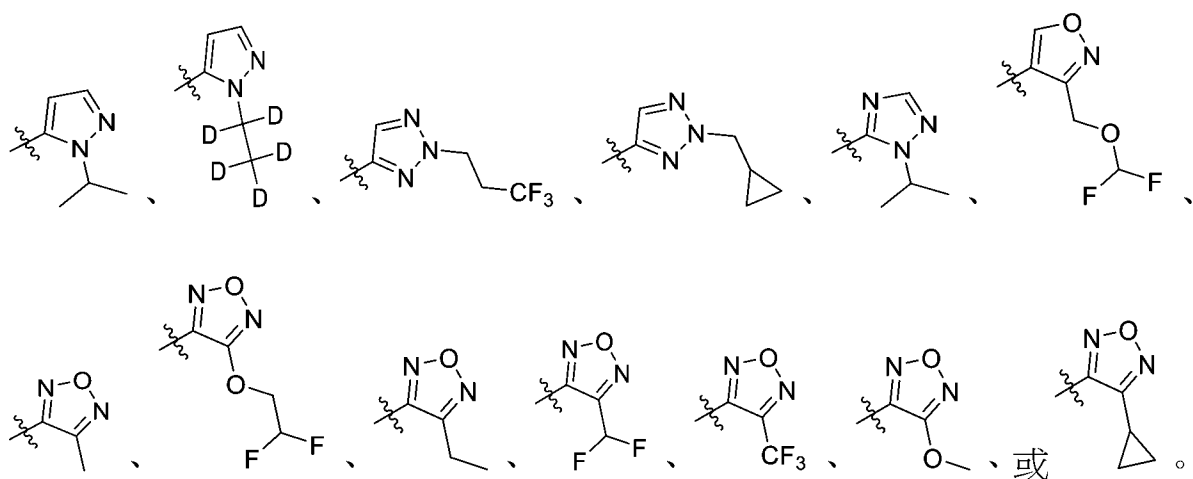
【0201】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係：



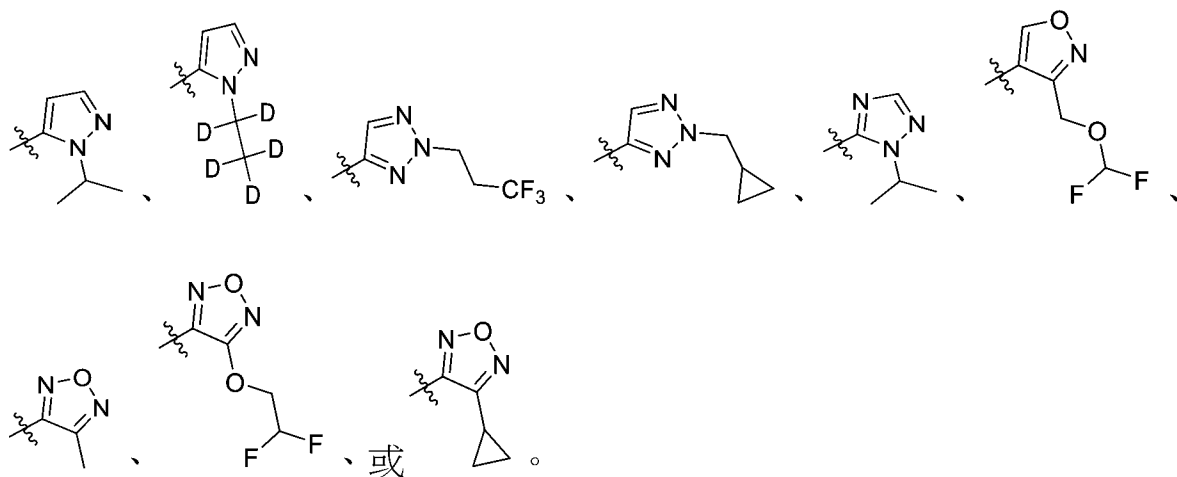
【0202】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：



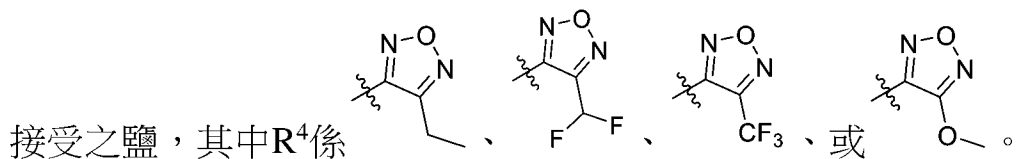
【0203】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：



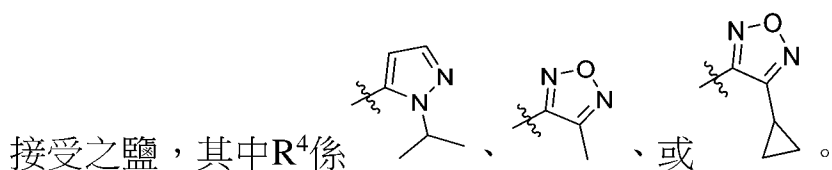
【0204】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係：



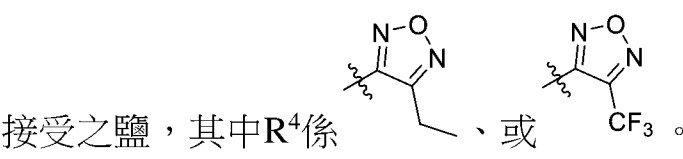
【0205】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



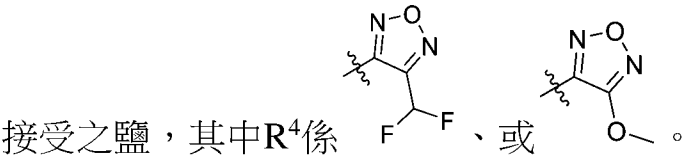
【0206】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



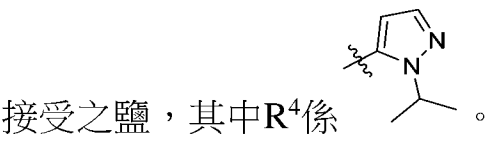
【0207】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0208】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



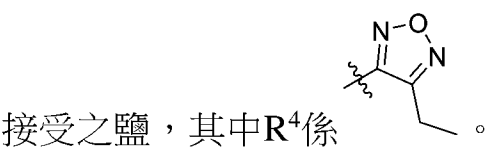
【0209】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



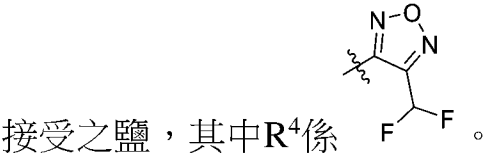
【0210】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



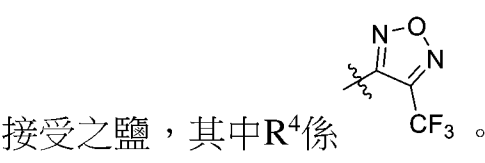
【0211】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0212】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



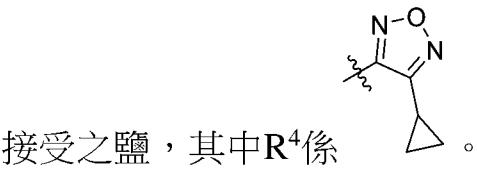
【0213】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



【0214】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可



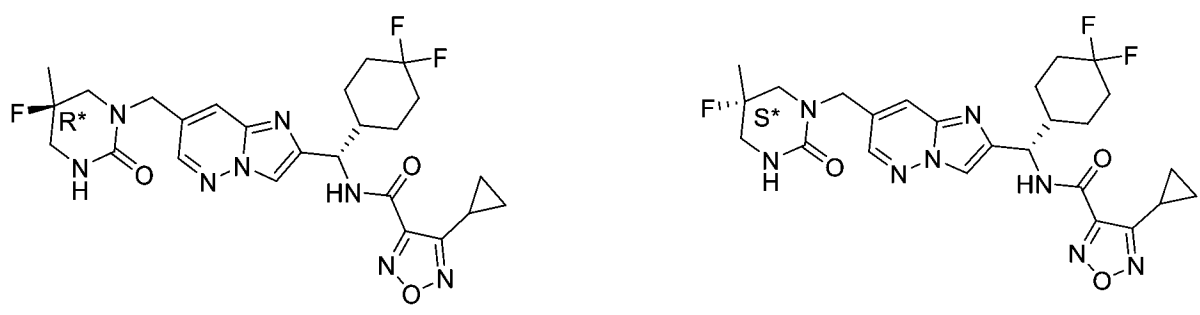
【0215】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可

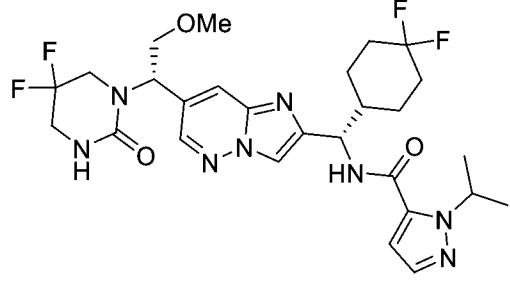
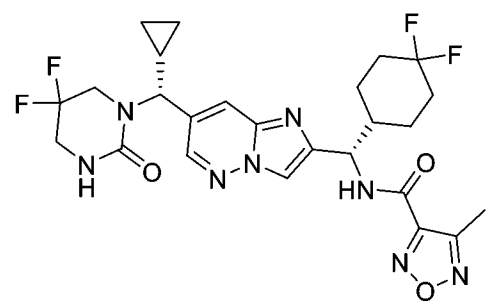
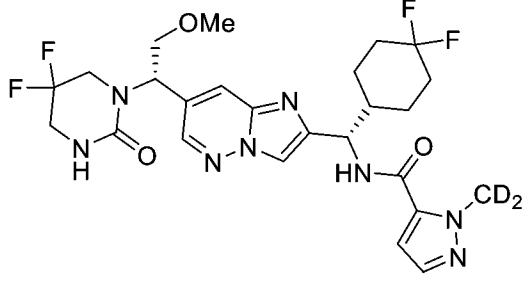
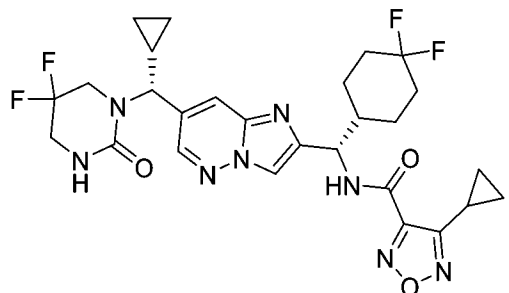
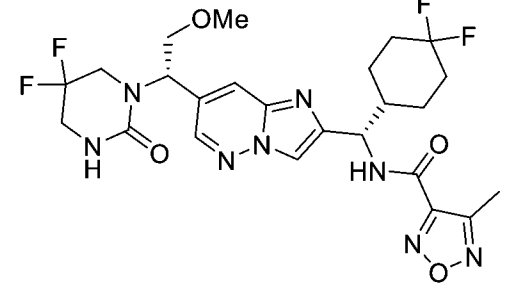
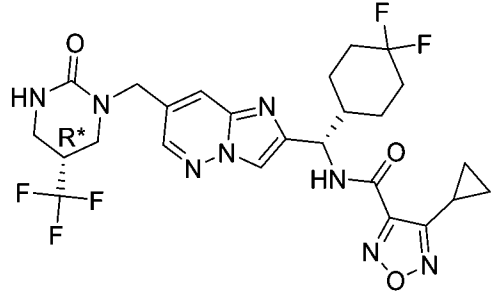
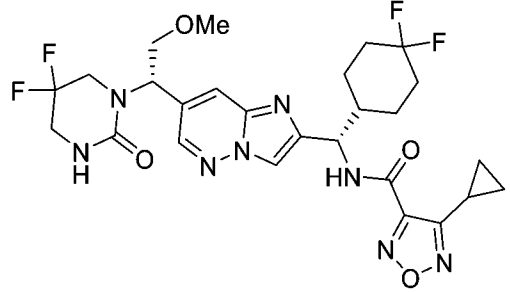
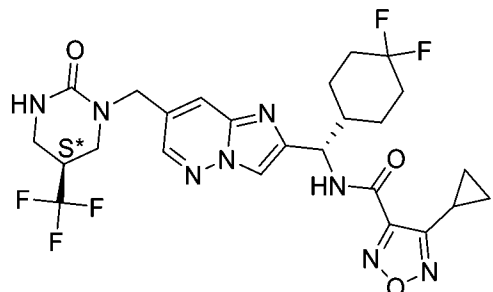
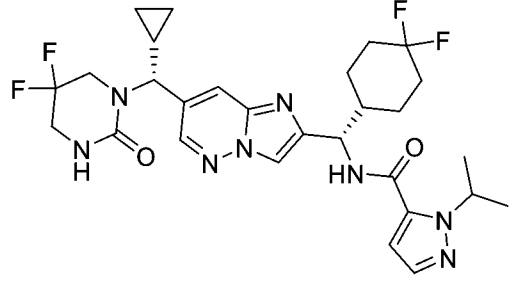
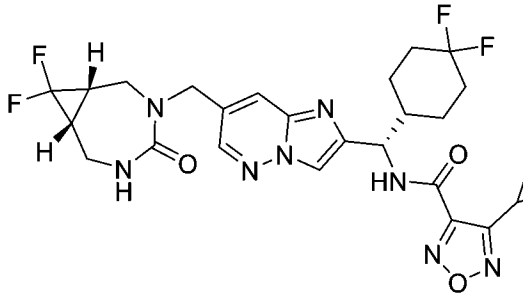
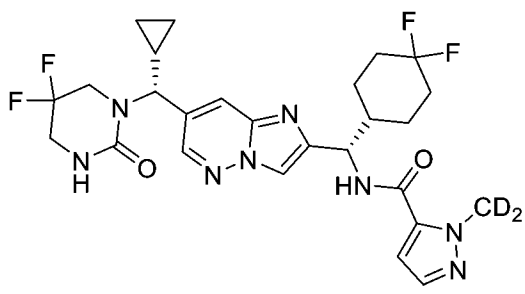
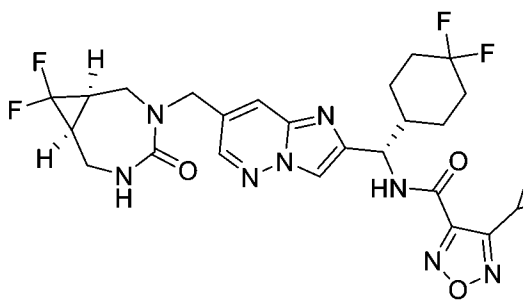


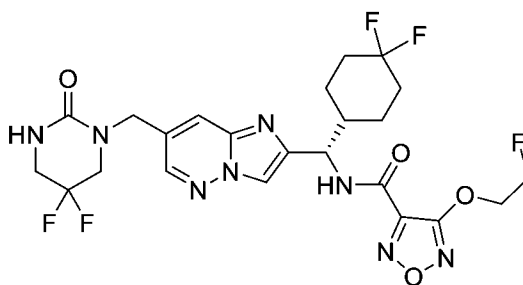
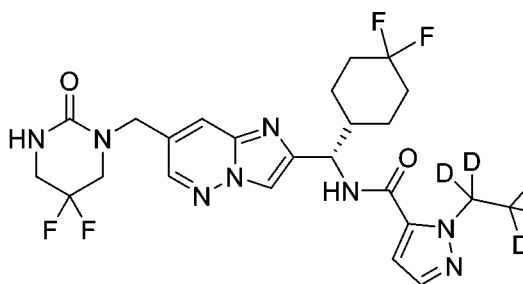
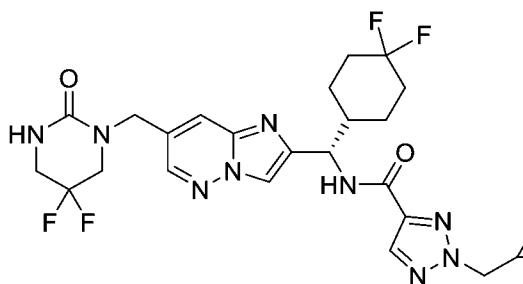
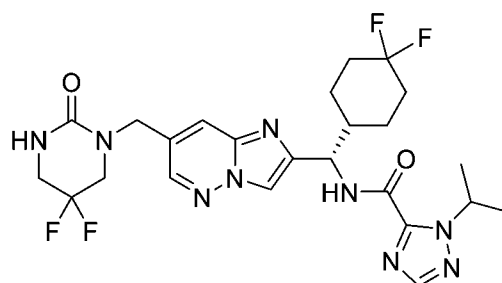
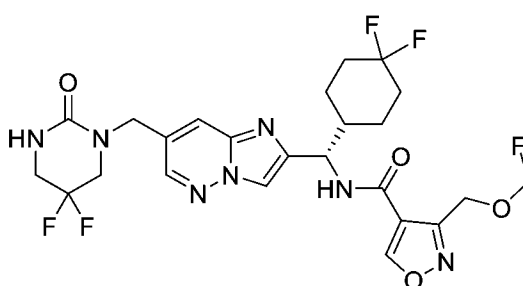
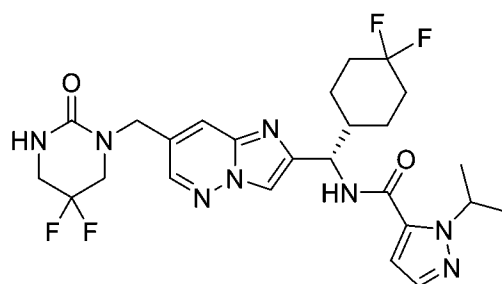
【0216】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係包含一至三十個氘原子之氘化同位素。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係包含一至十五個氘原子之氘化同位素。在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係包含一至七個氘原子之氘化同位素。

【0217】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有如表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、及表1F中所示之結構。

表 1A







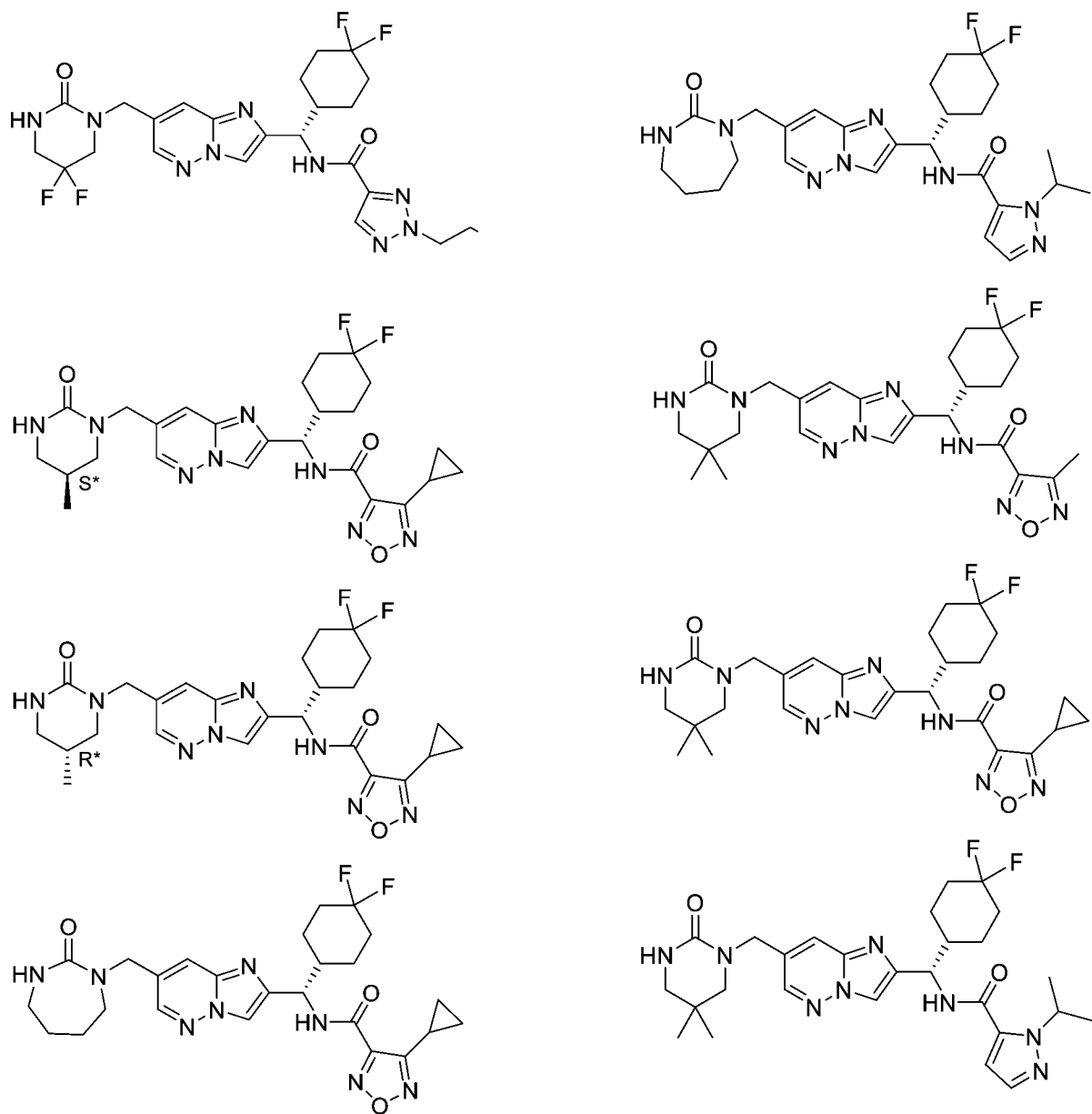
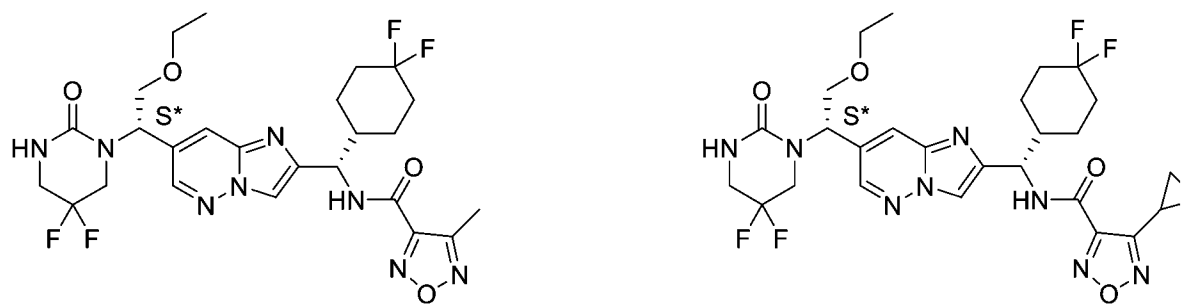


表 1C



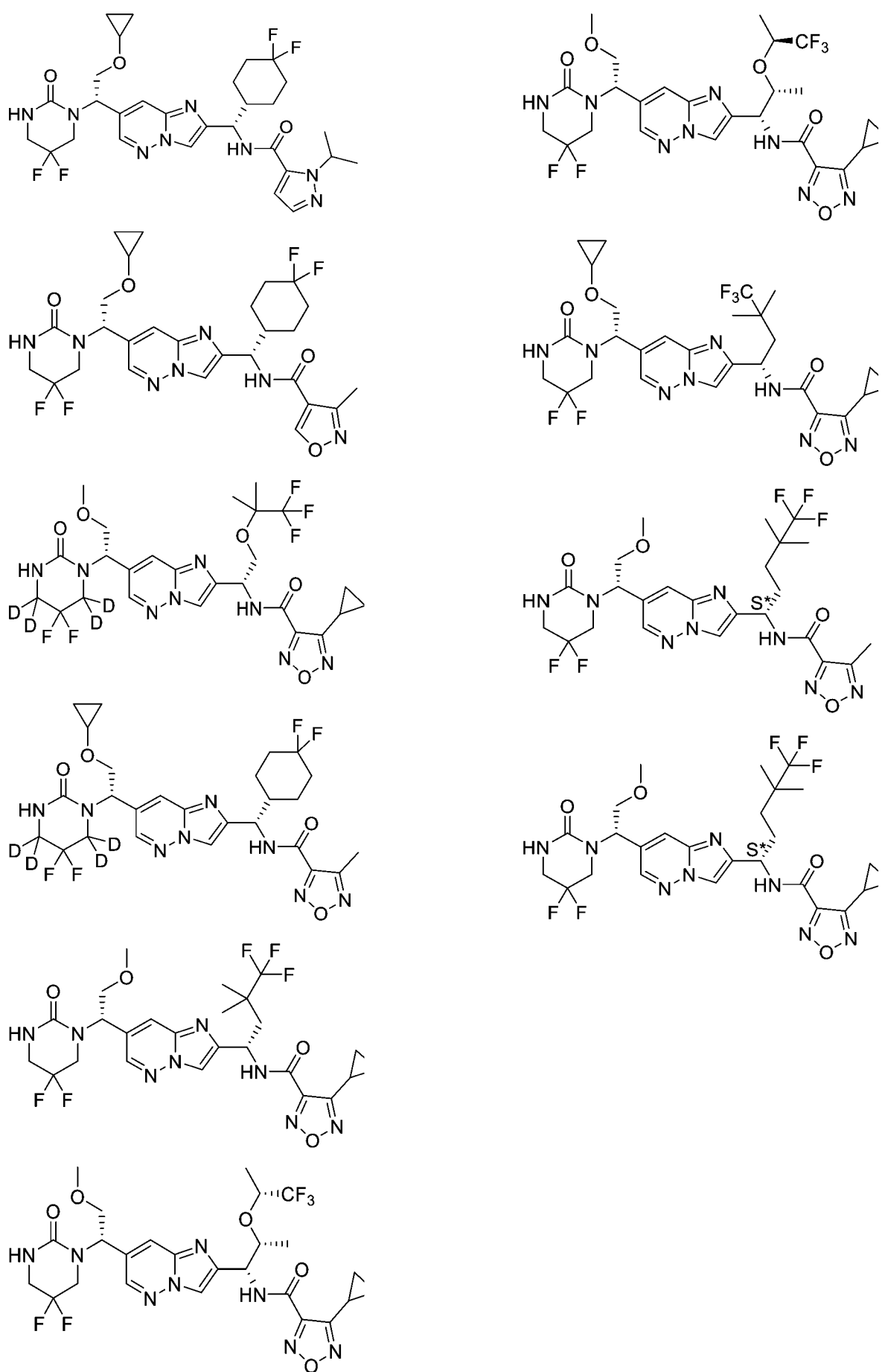
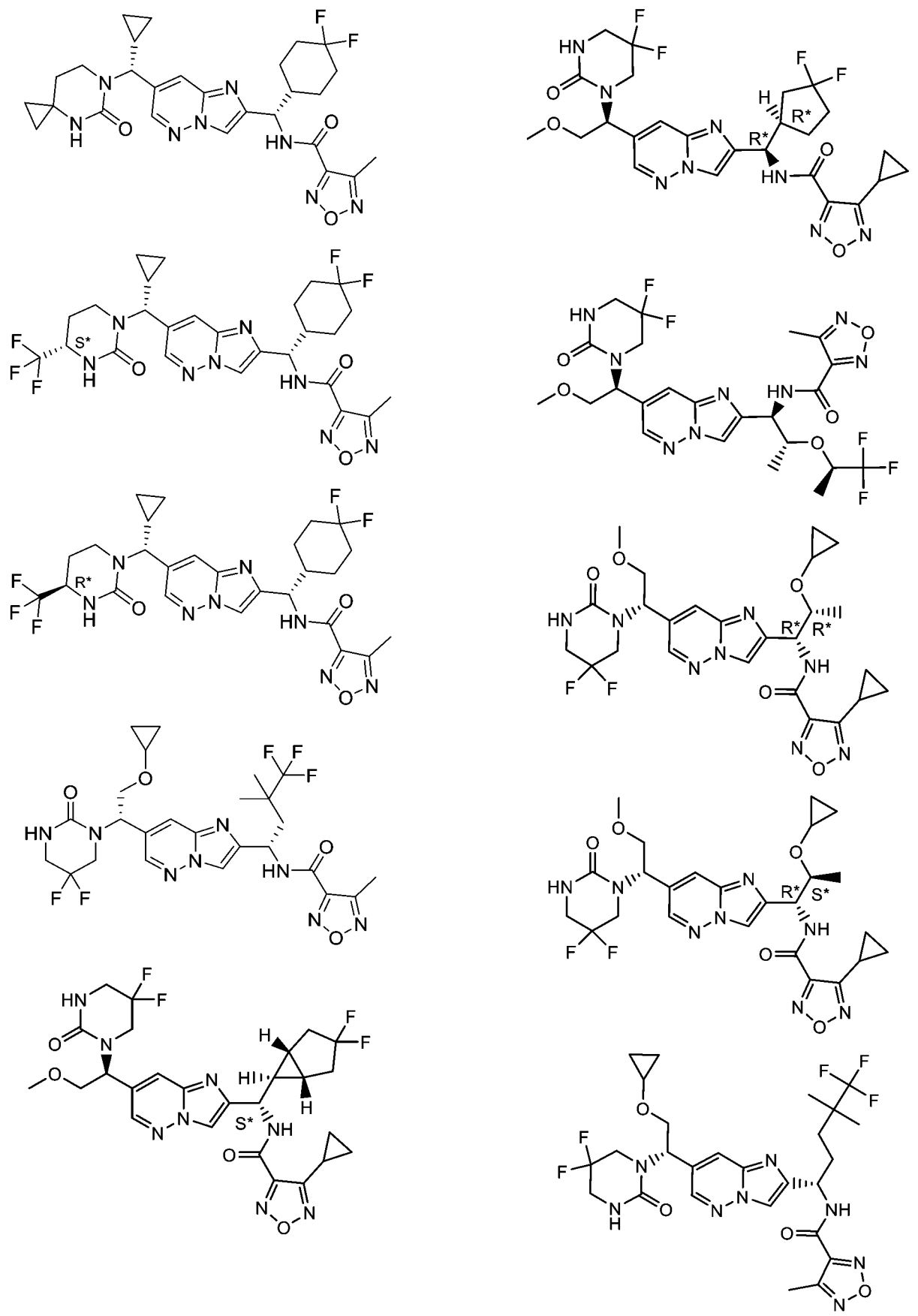


表 1D



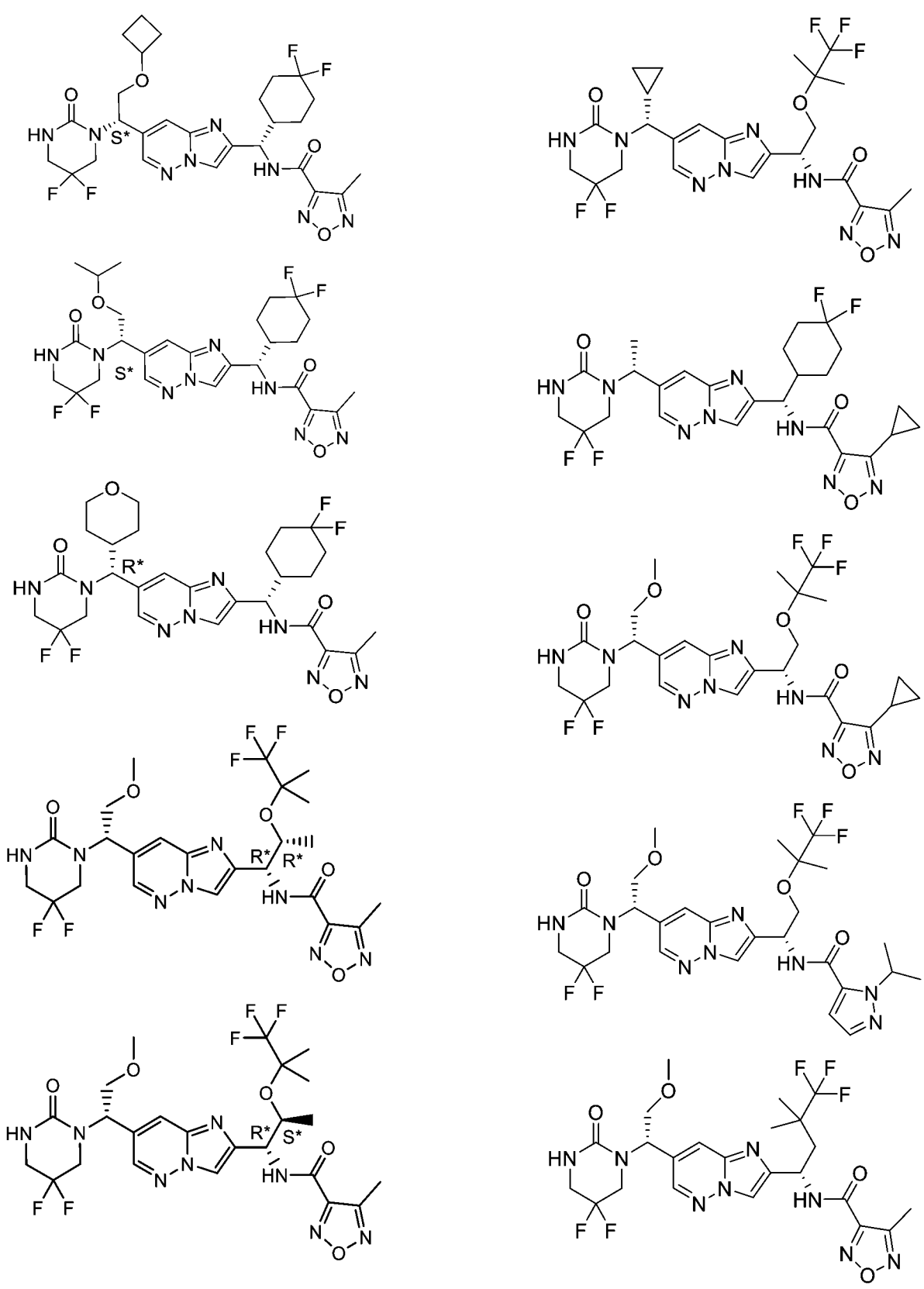
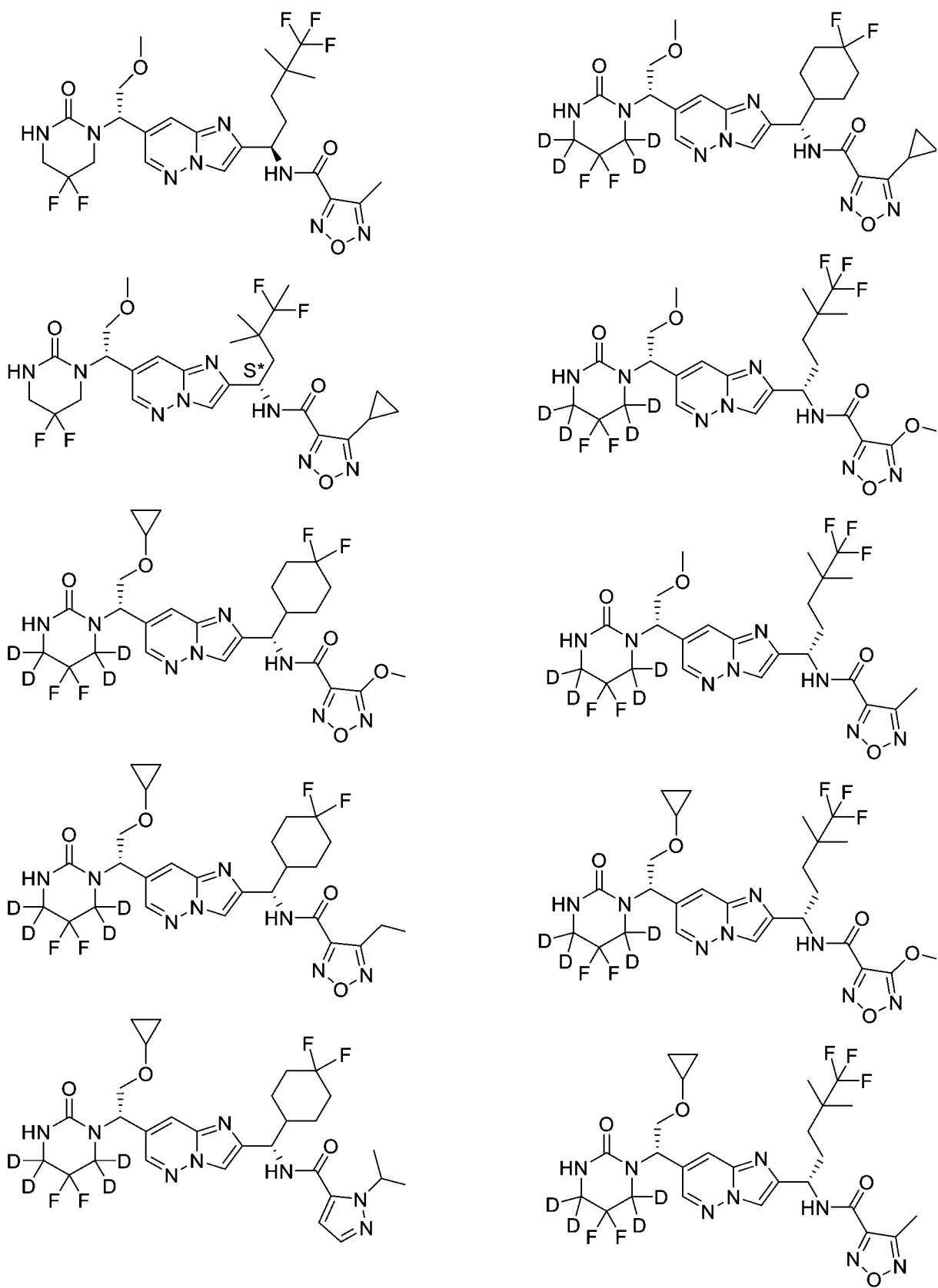


表 1E



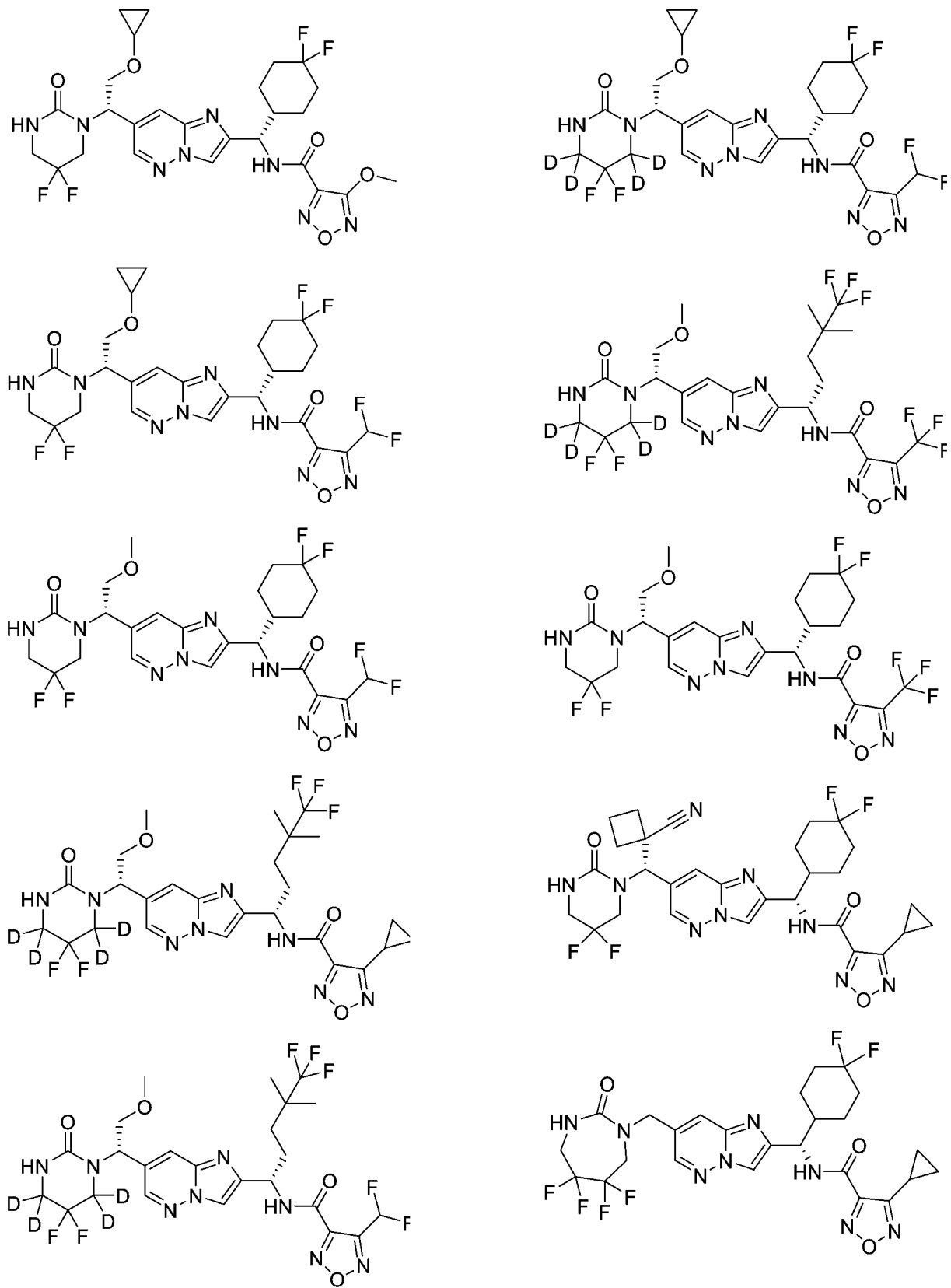
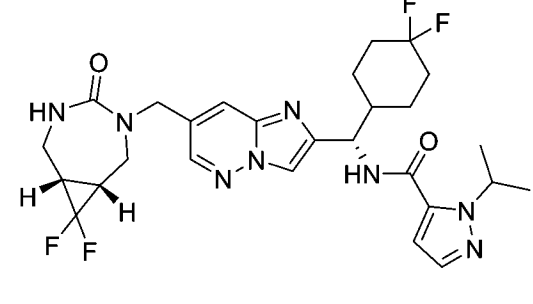
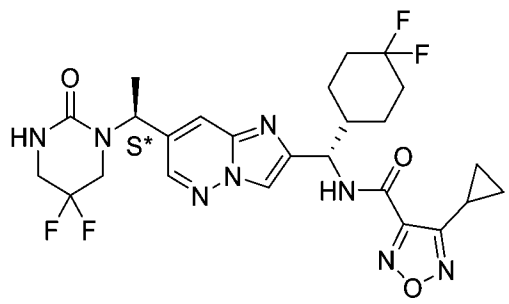
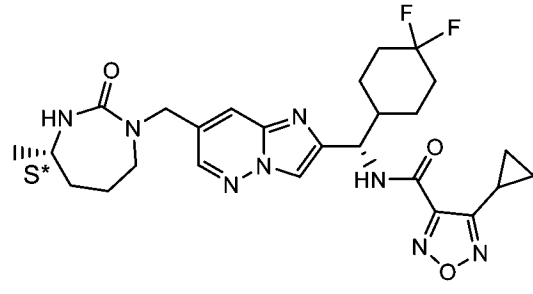
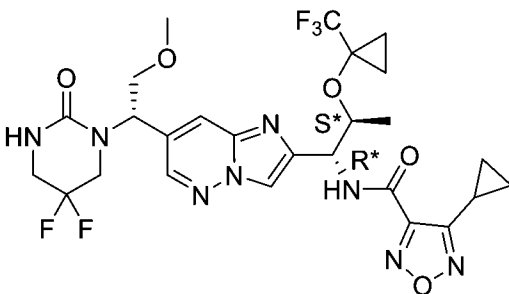
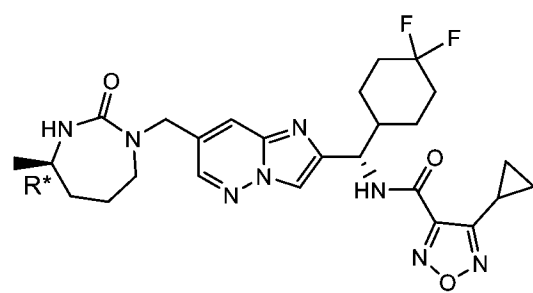
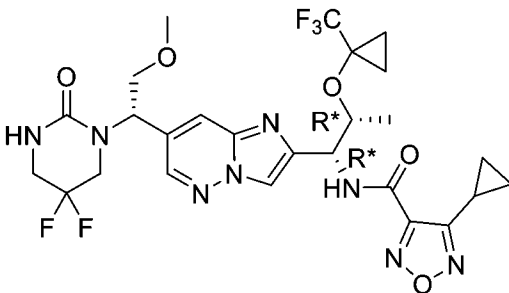
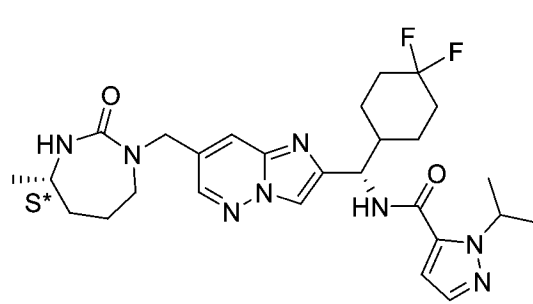
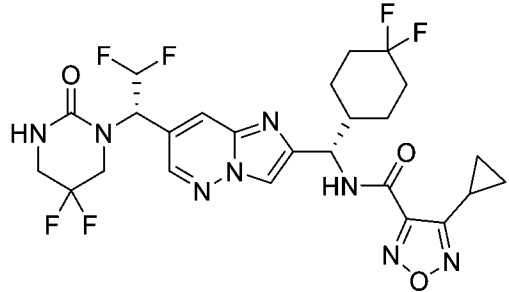
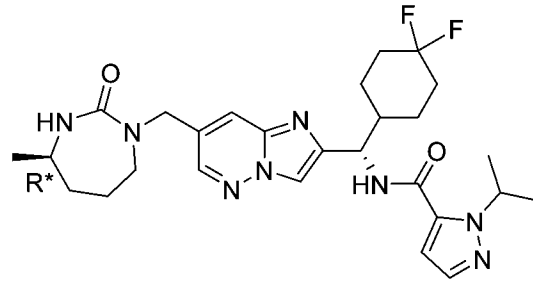
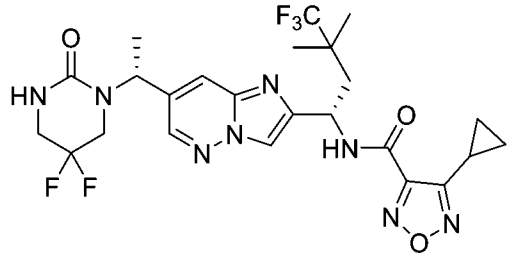
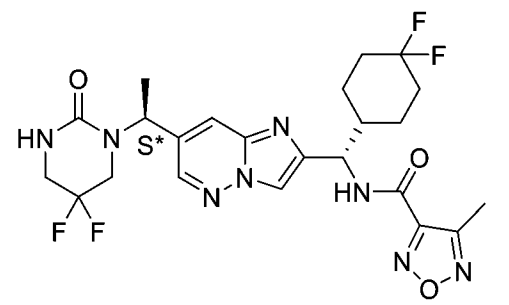
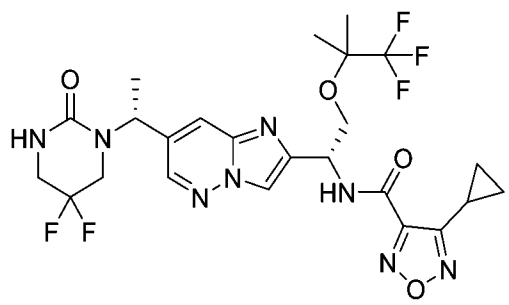
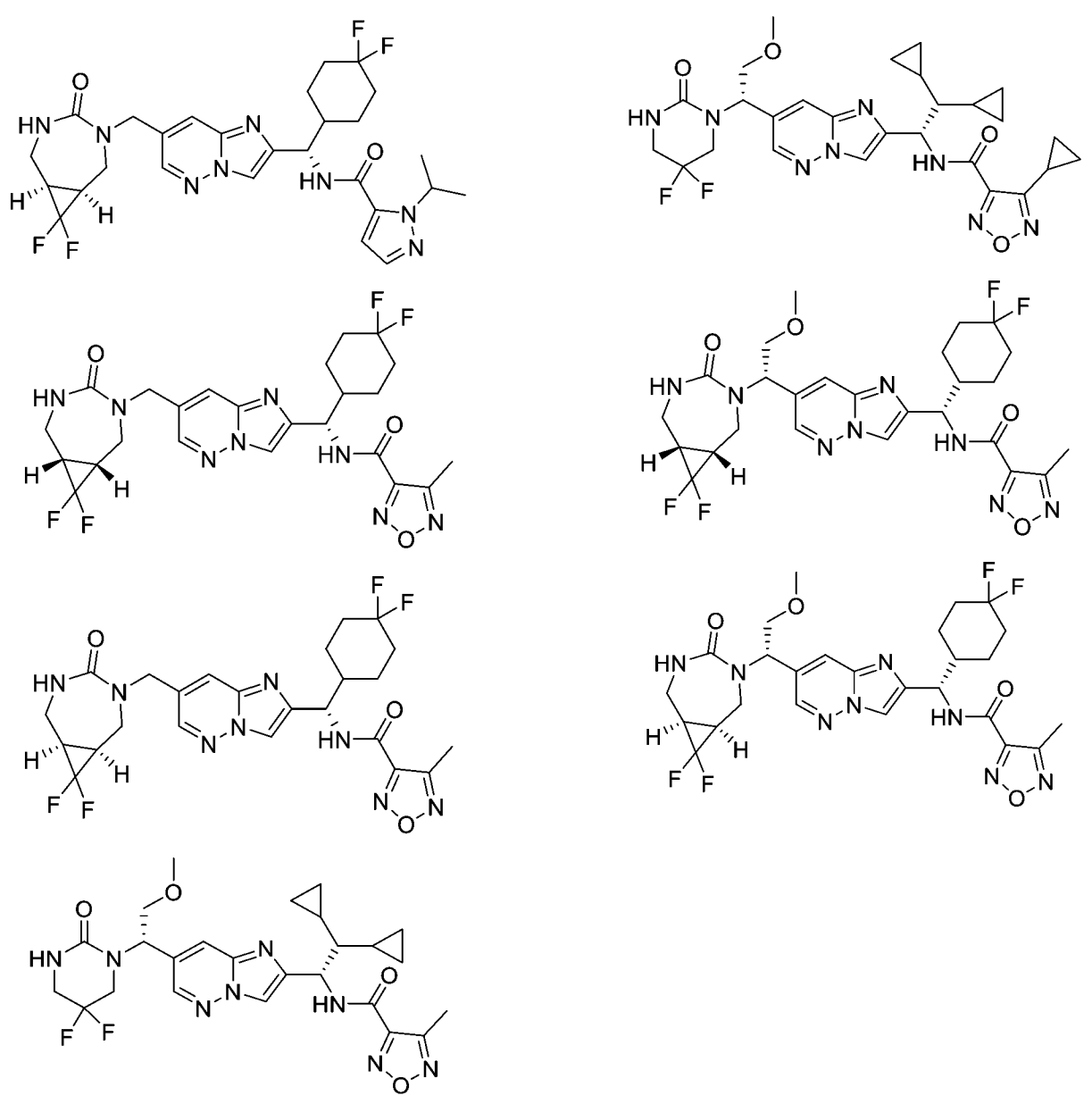
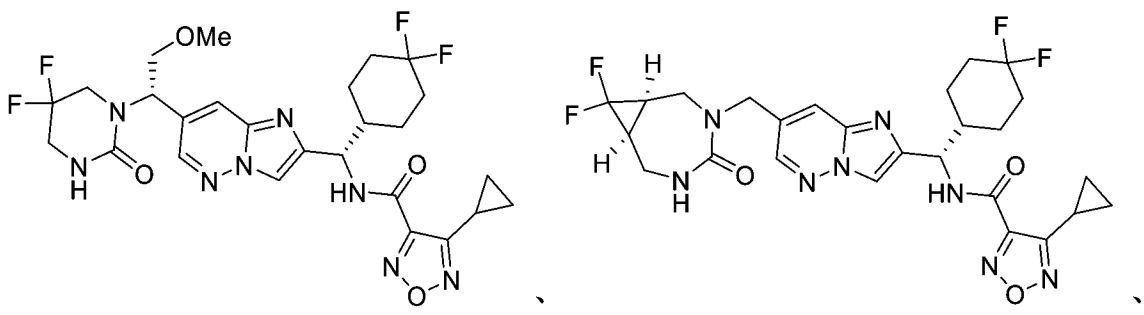


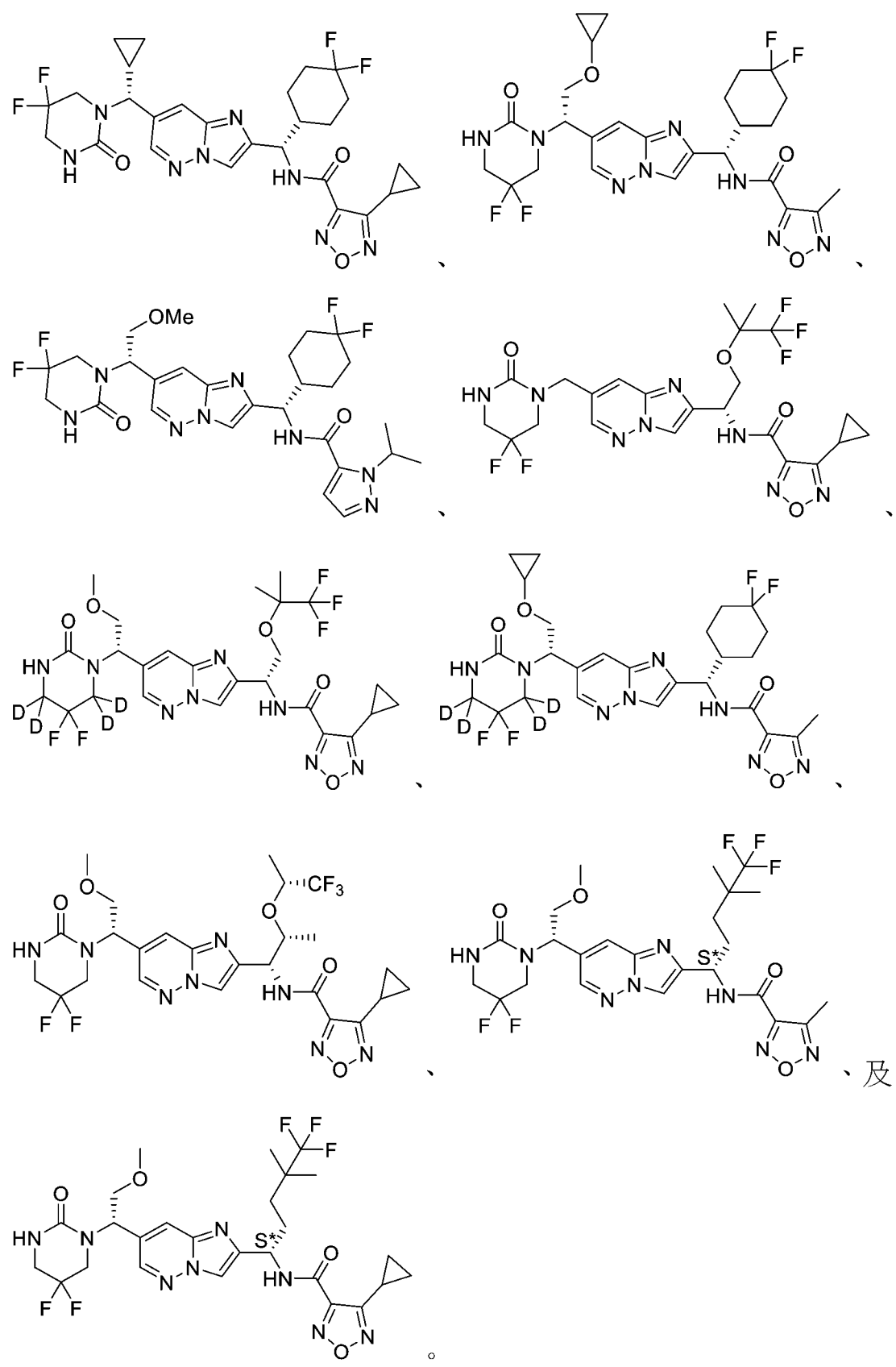
表 1F



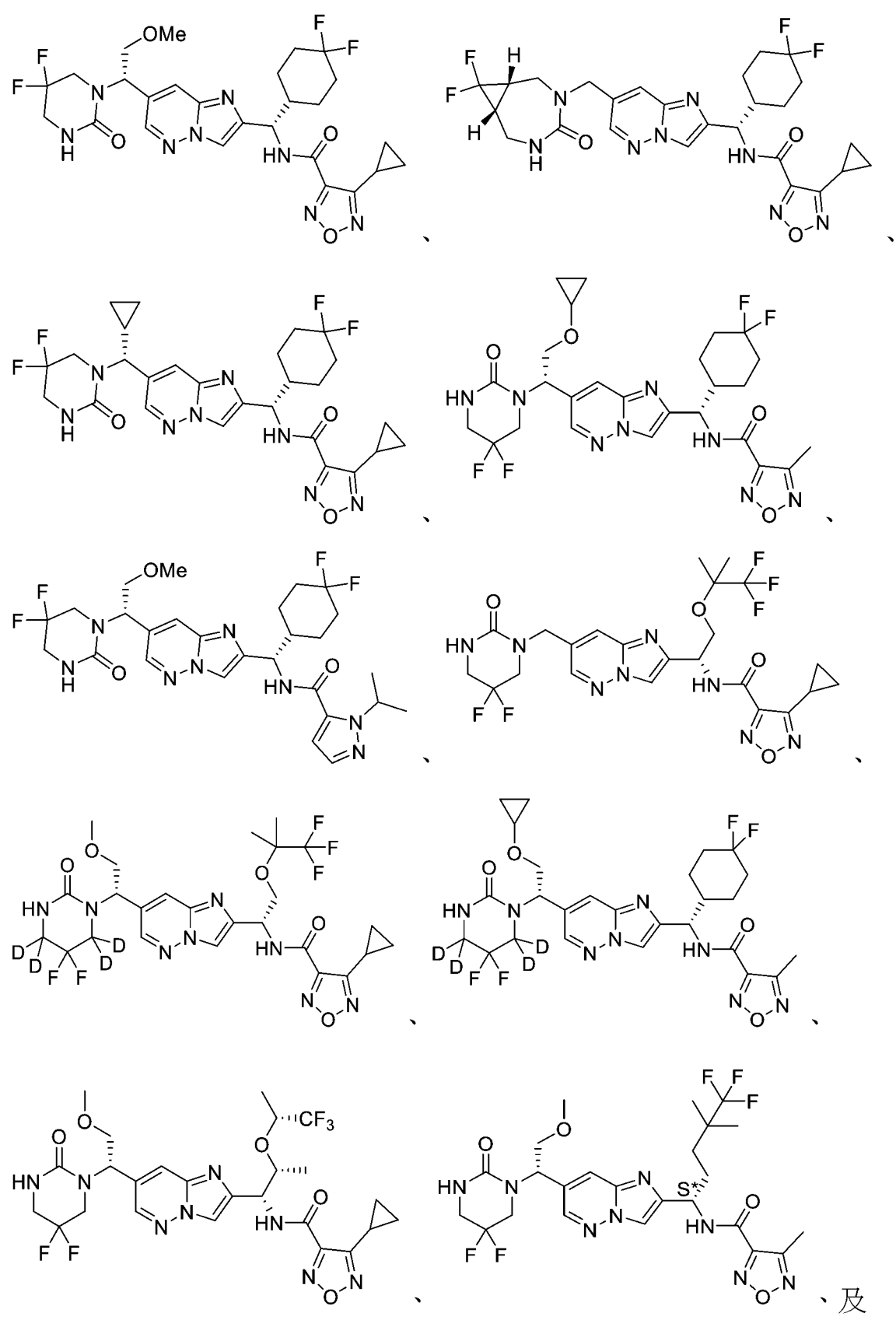


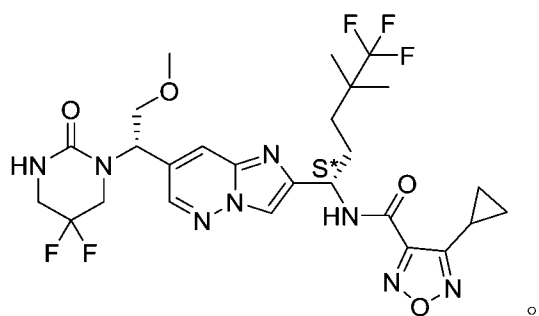
【0218】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列所組成之群組：



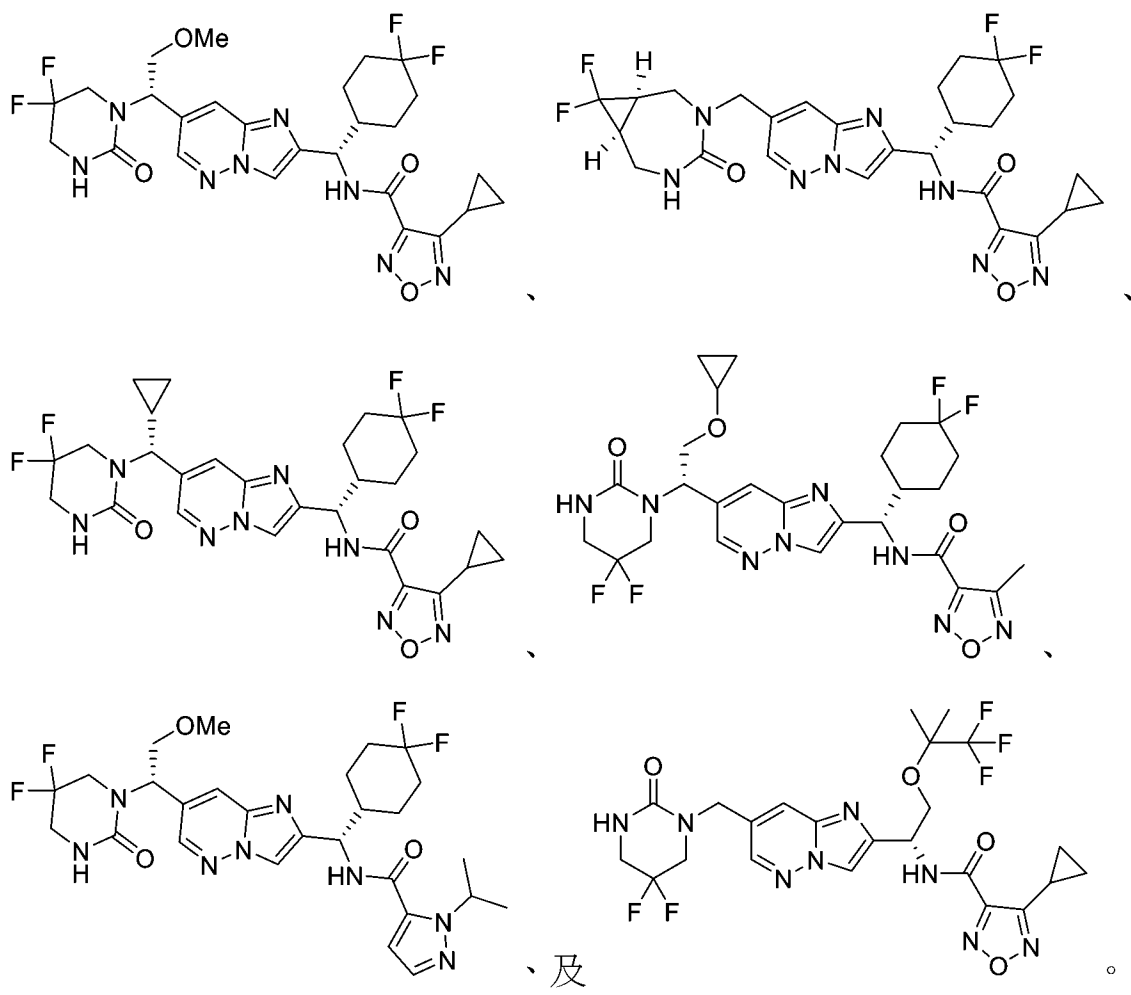


【0219】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列所組成之群組：

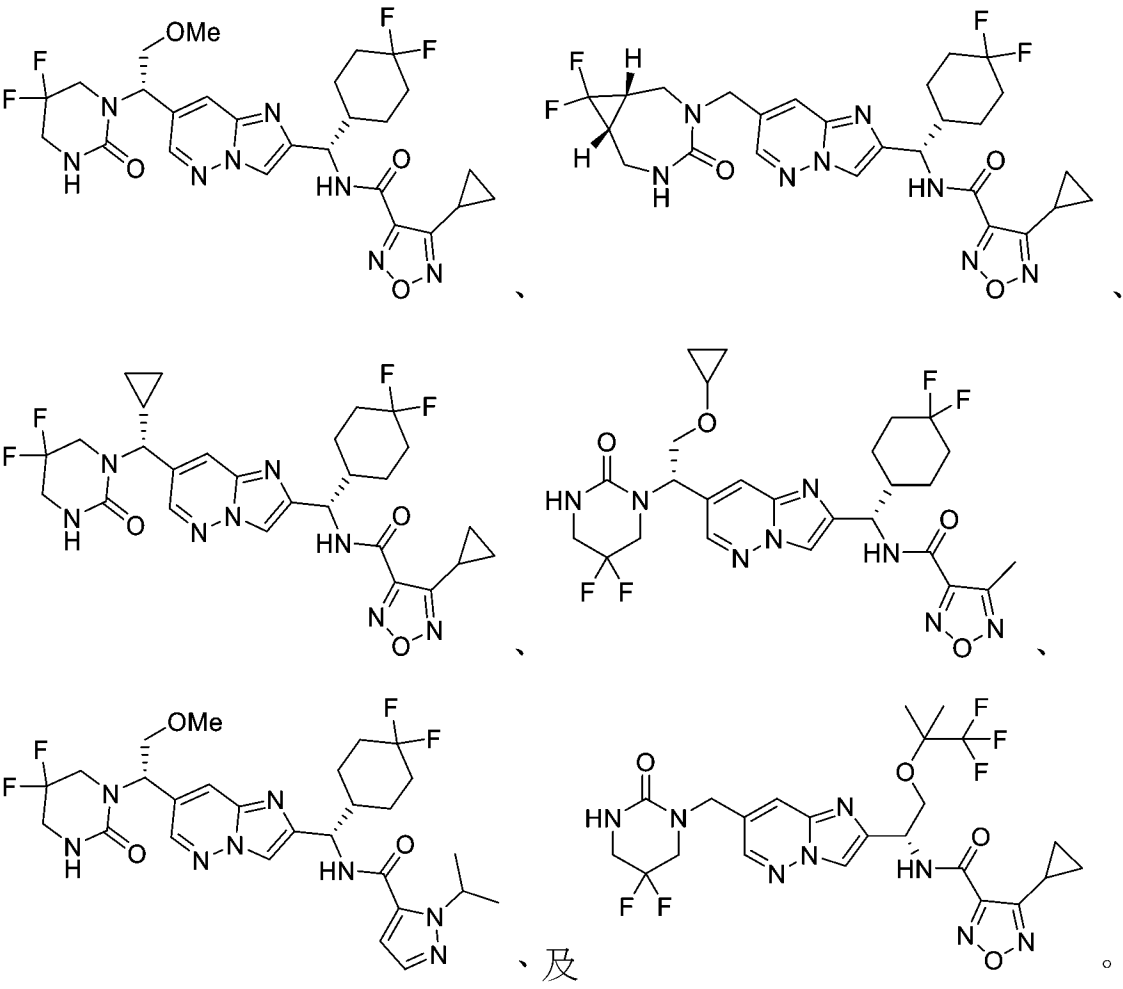




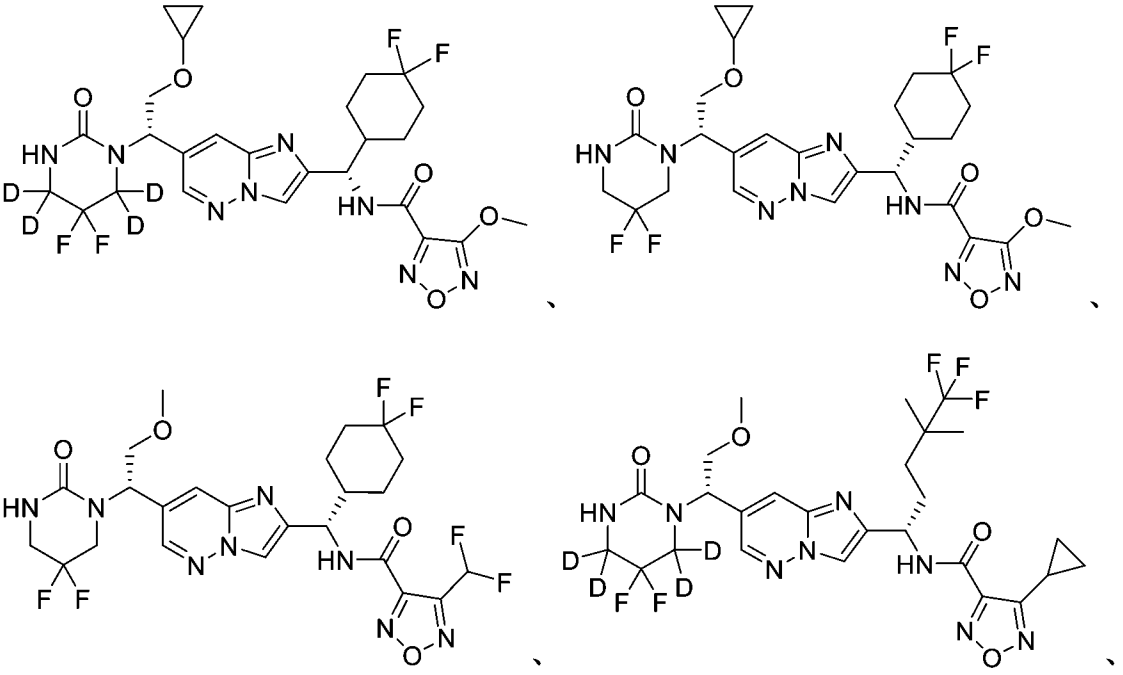
【0220】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列所組成之群組：

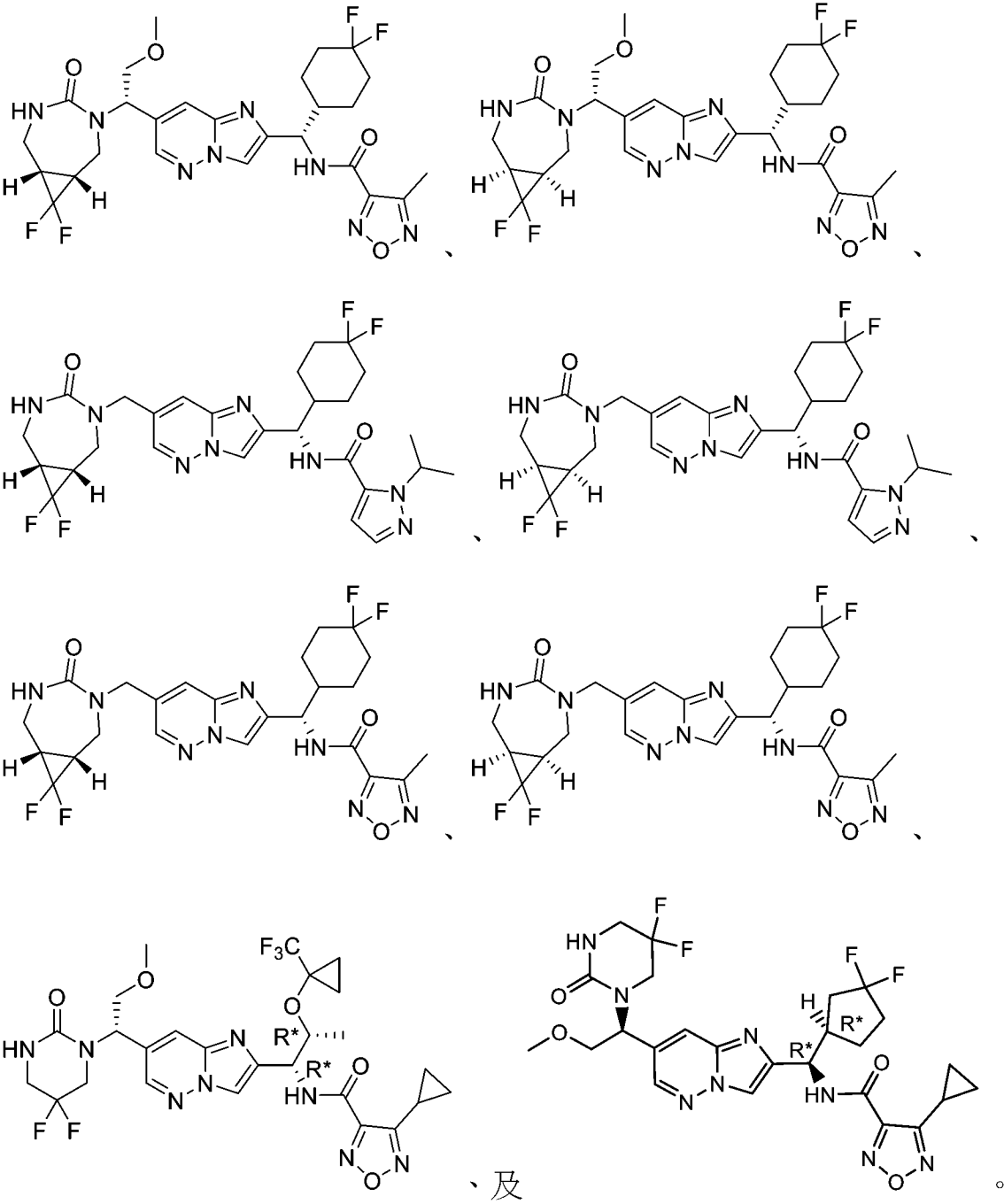


【0221】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列所組成之群組：

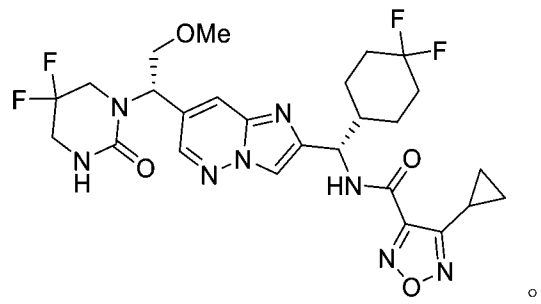


【0222】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列所組成之群組：

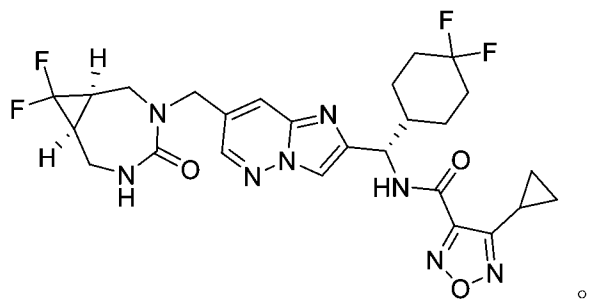




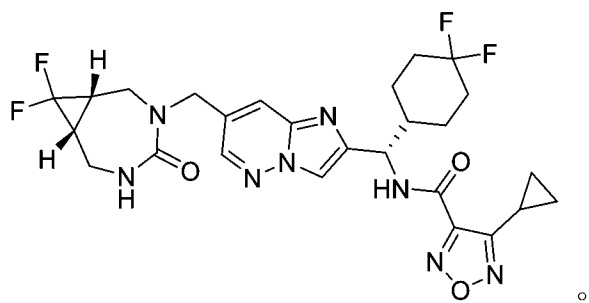
【0223】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



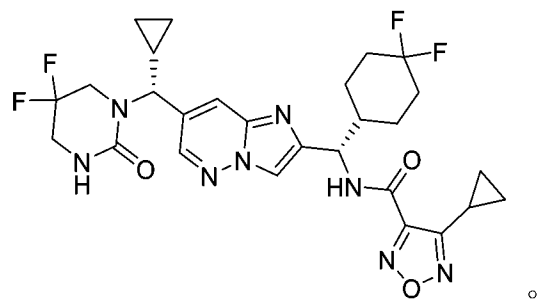
【0224】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



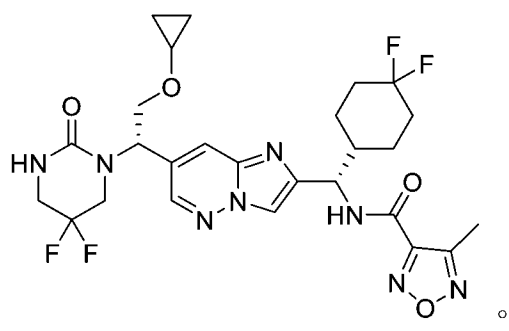
【0225】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



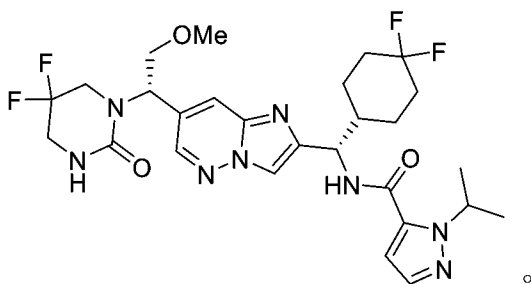
【0226】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



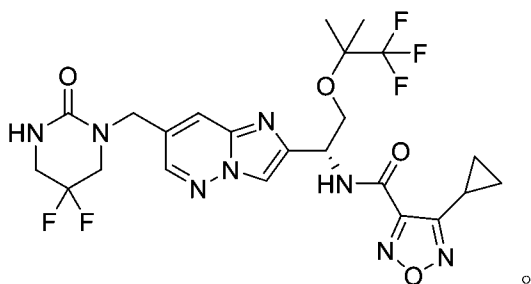
【0227】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



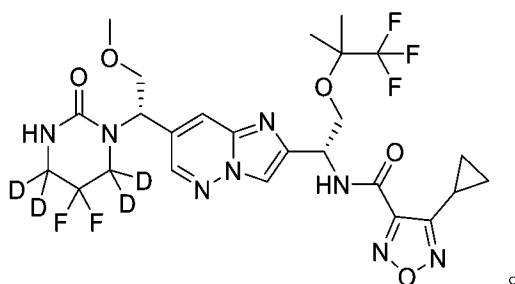
【0228】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



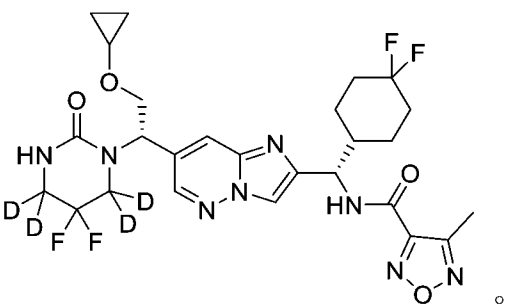
【0229】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



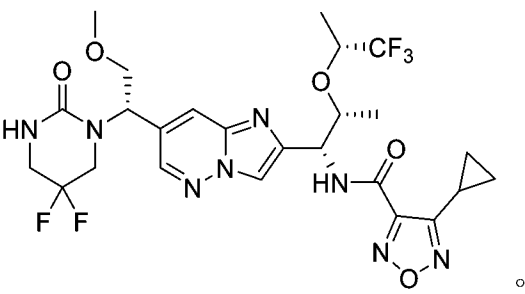
【0230】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



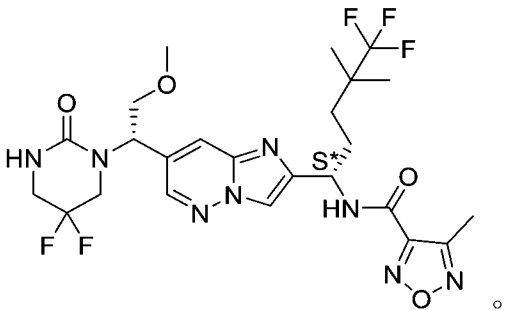
【0231】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



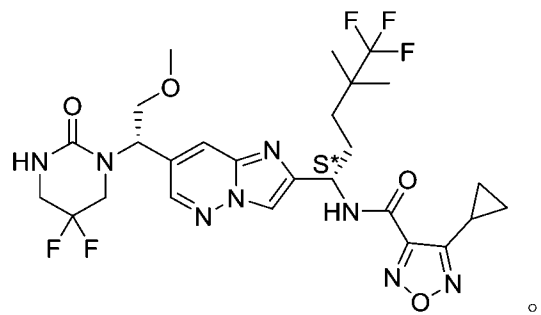
【0232】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



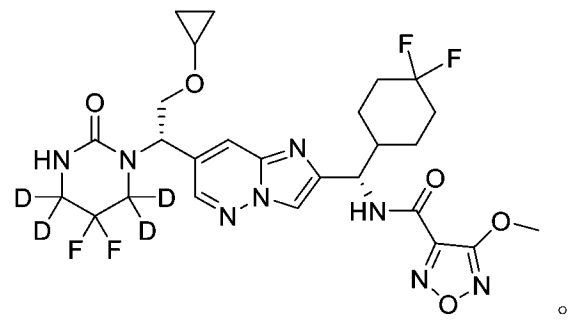
【0233】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



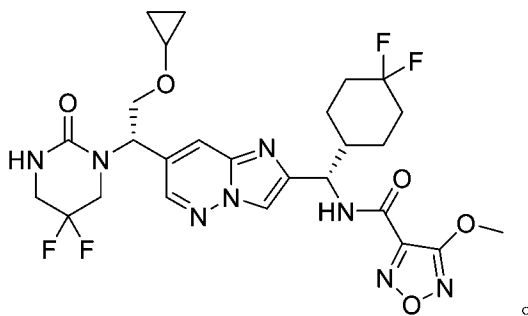
【0234】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



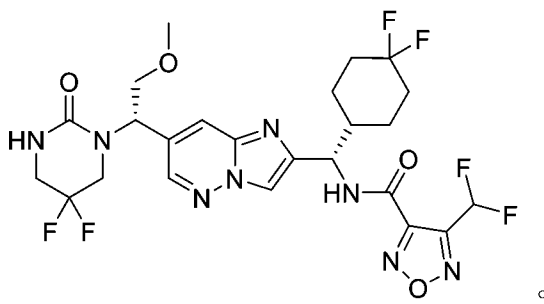
【0235】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



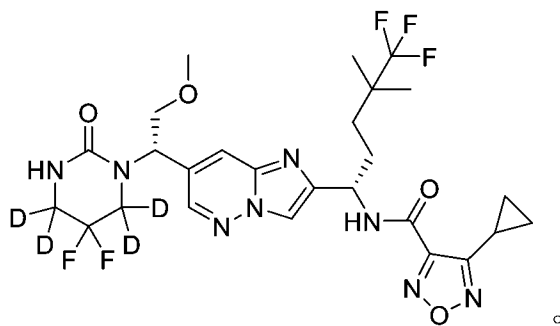
【0236】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



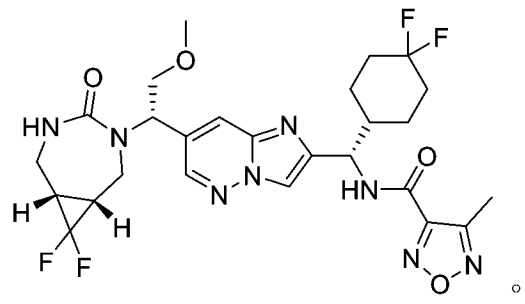
【0237】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



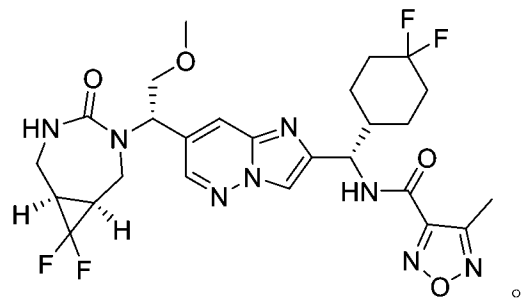
【0238】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



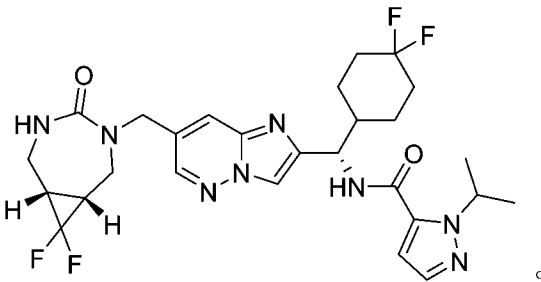
【0239】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



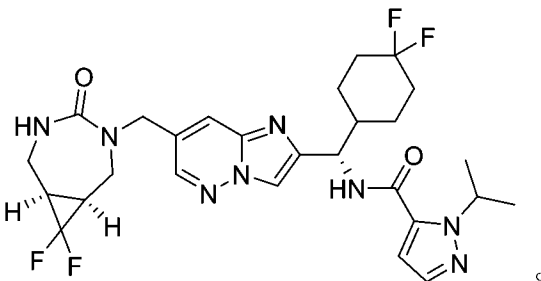
【0240】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



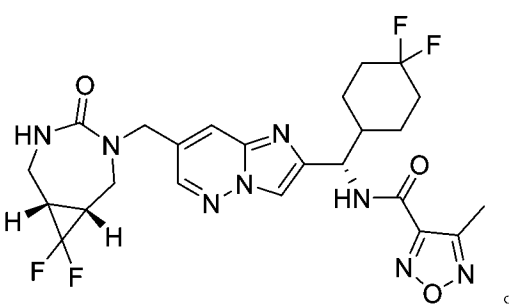
【0241】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



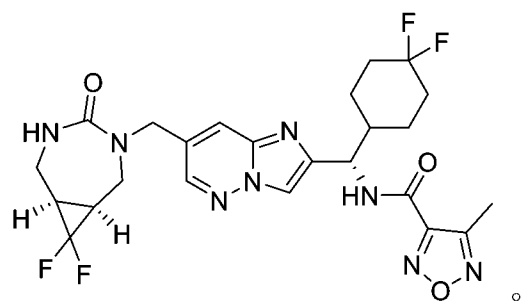
【0242】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



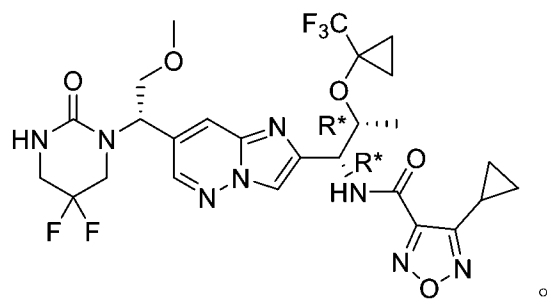
【0243】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



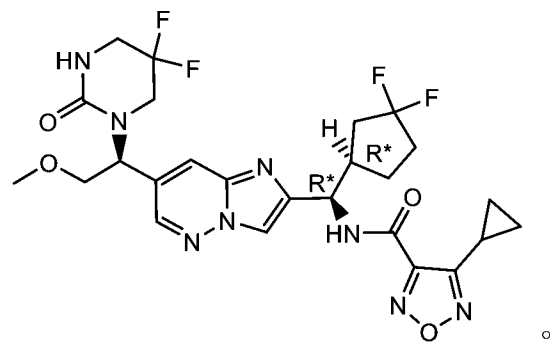
【0244】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【0245】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：

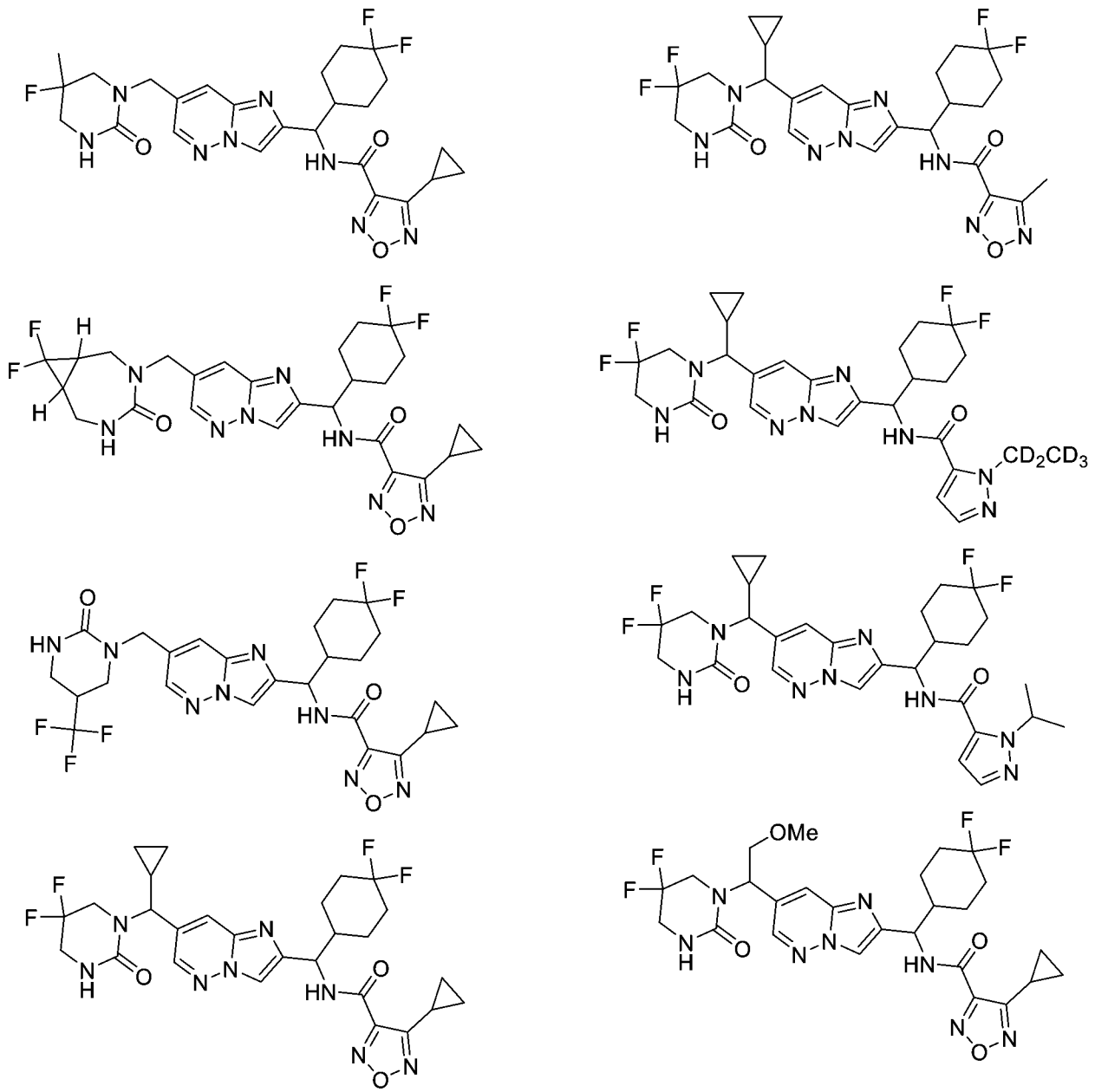


【0246】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【0247】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有如表2A、表2B、表2D、表1E、及表2E中所示之結構。

表 2A



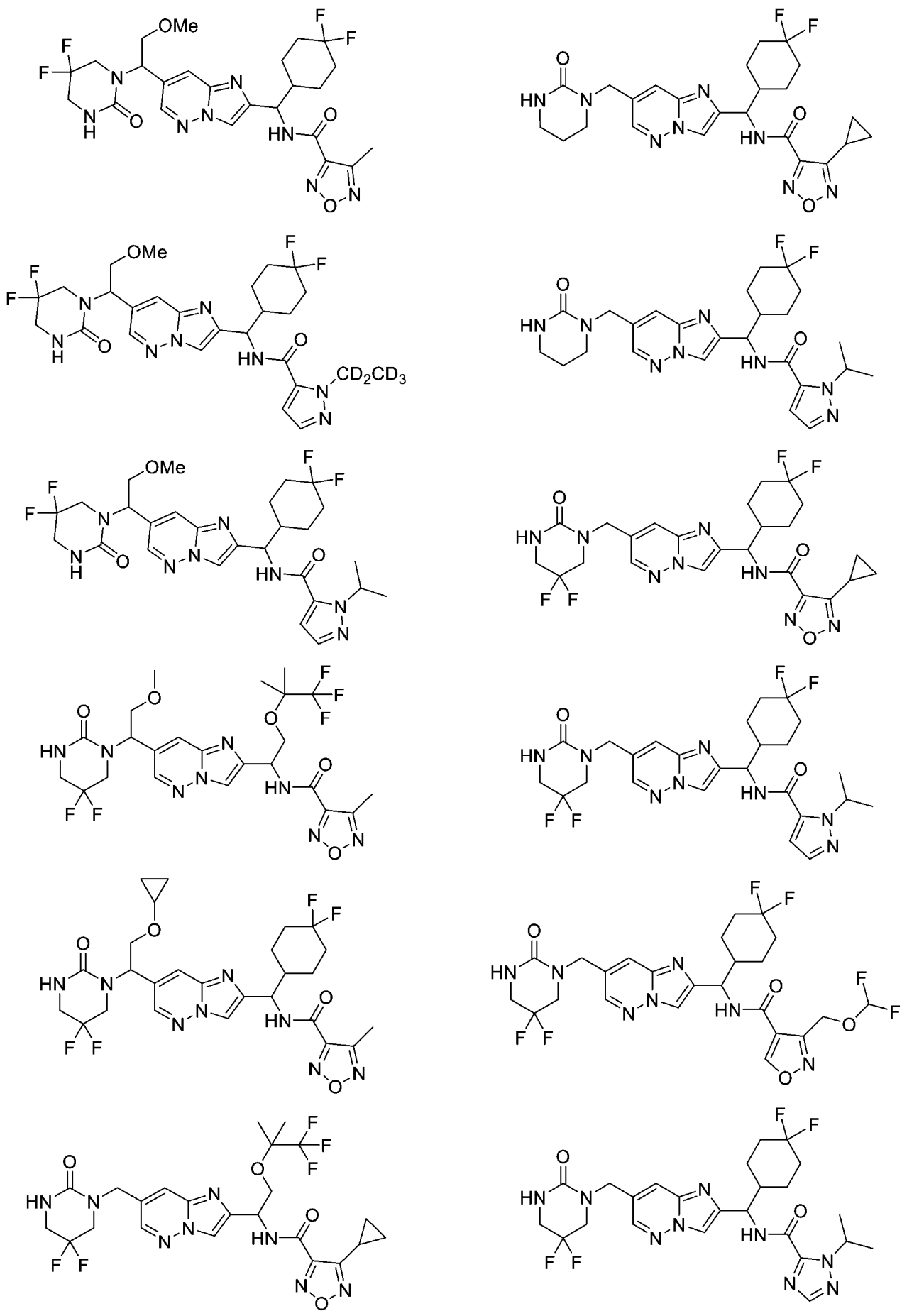
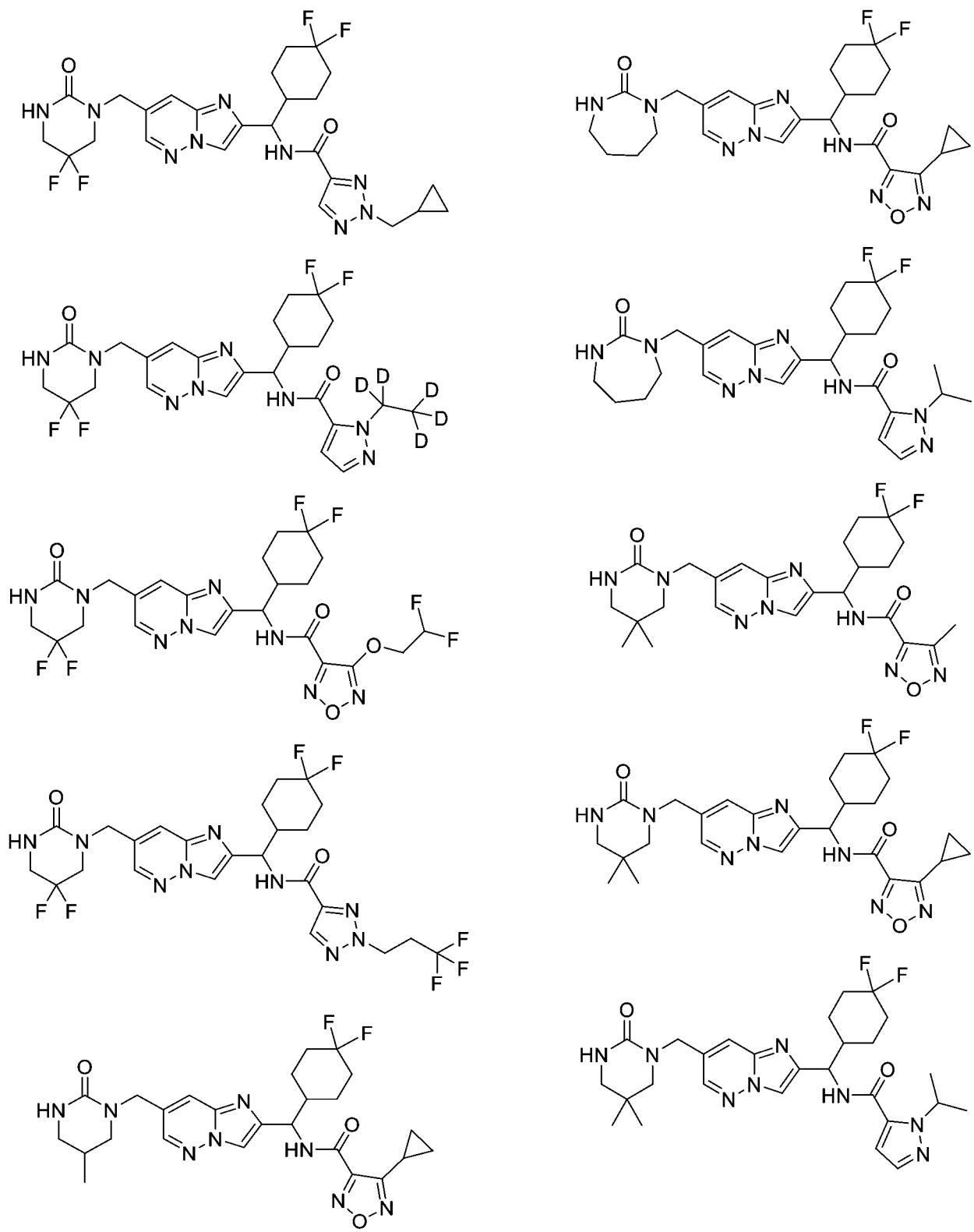


表 2B



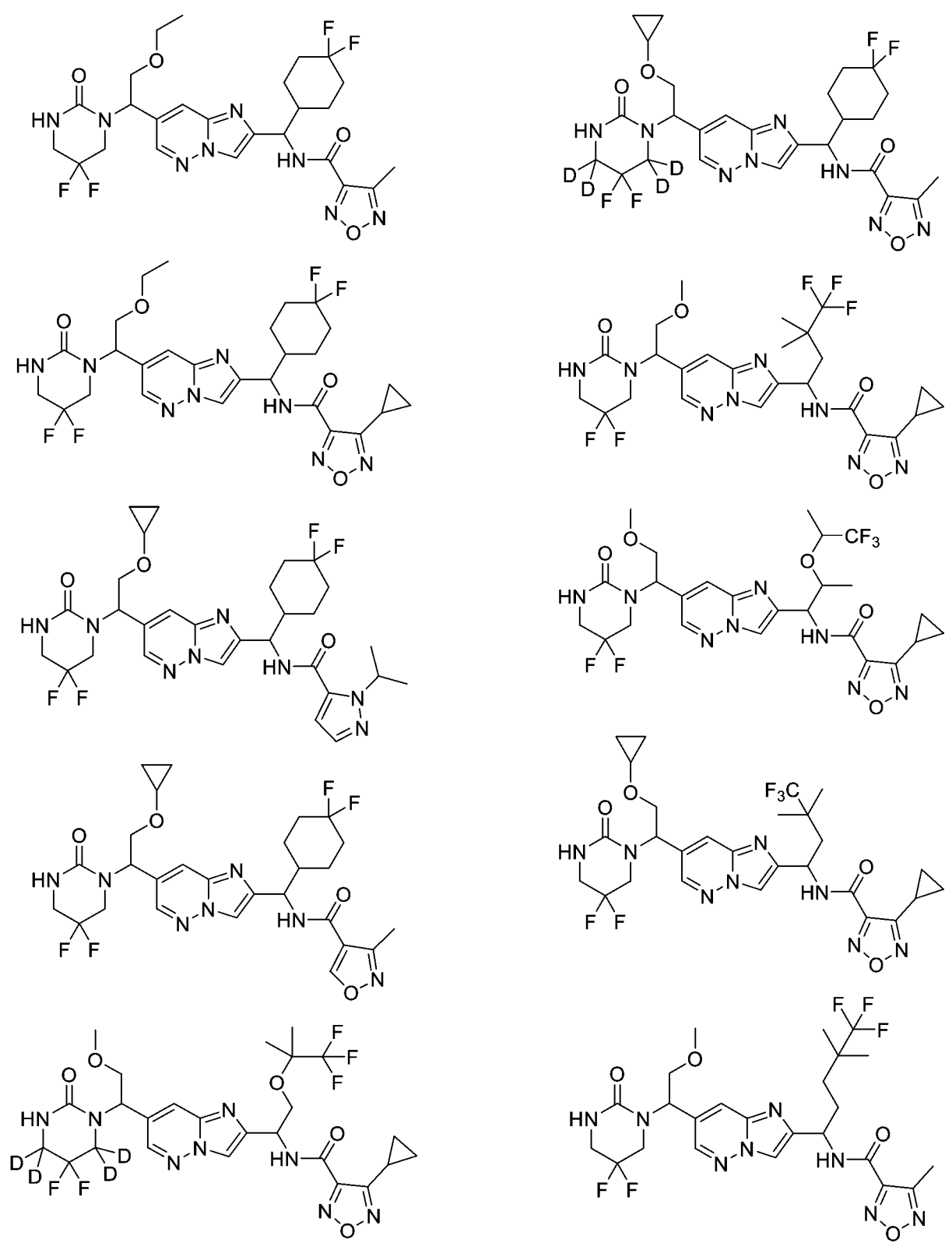
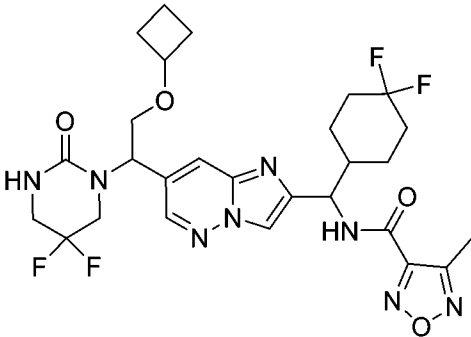
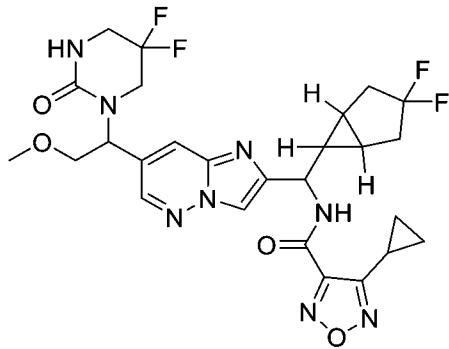
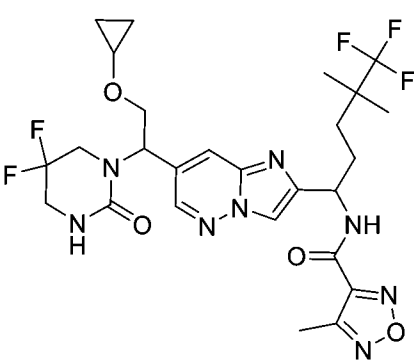
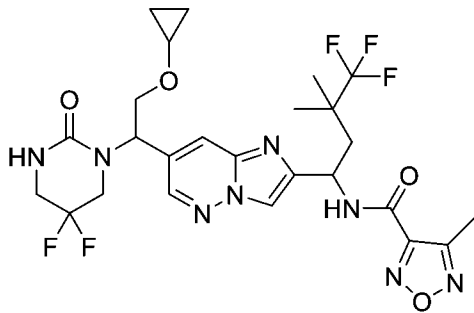
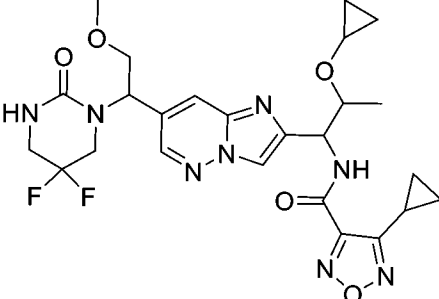
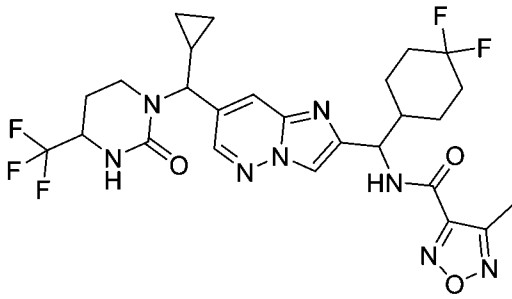
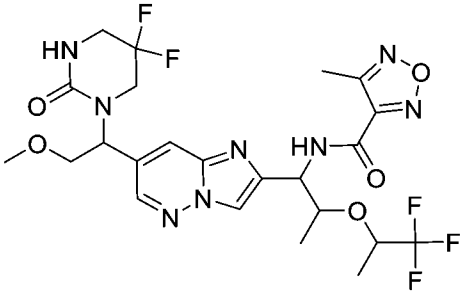
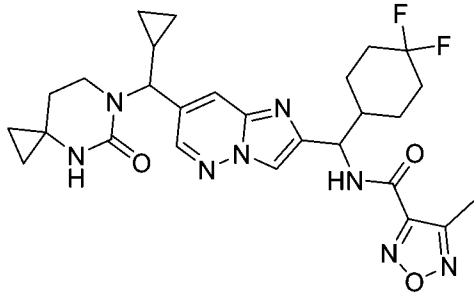
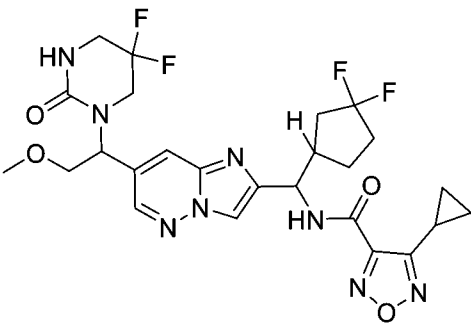
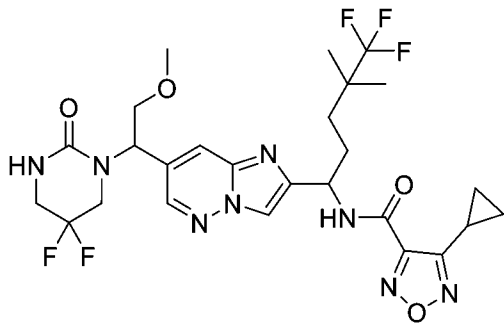


表 2C



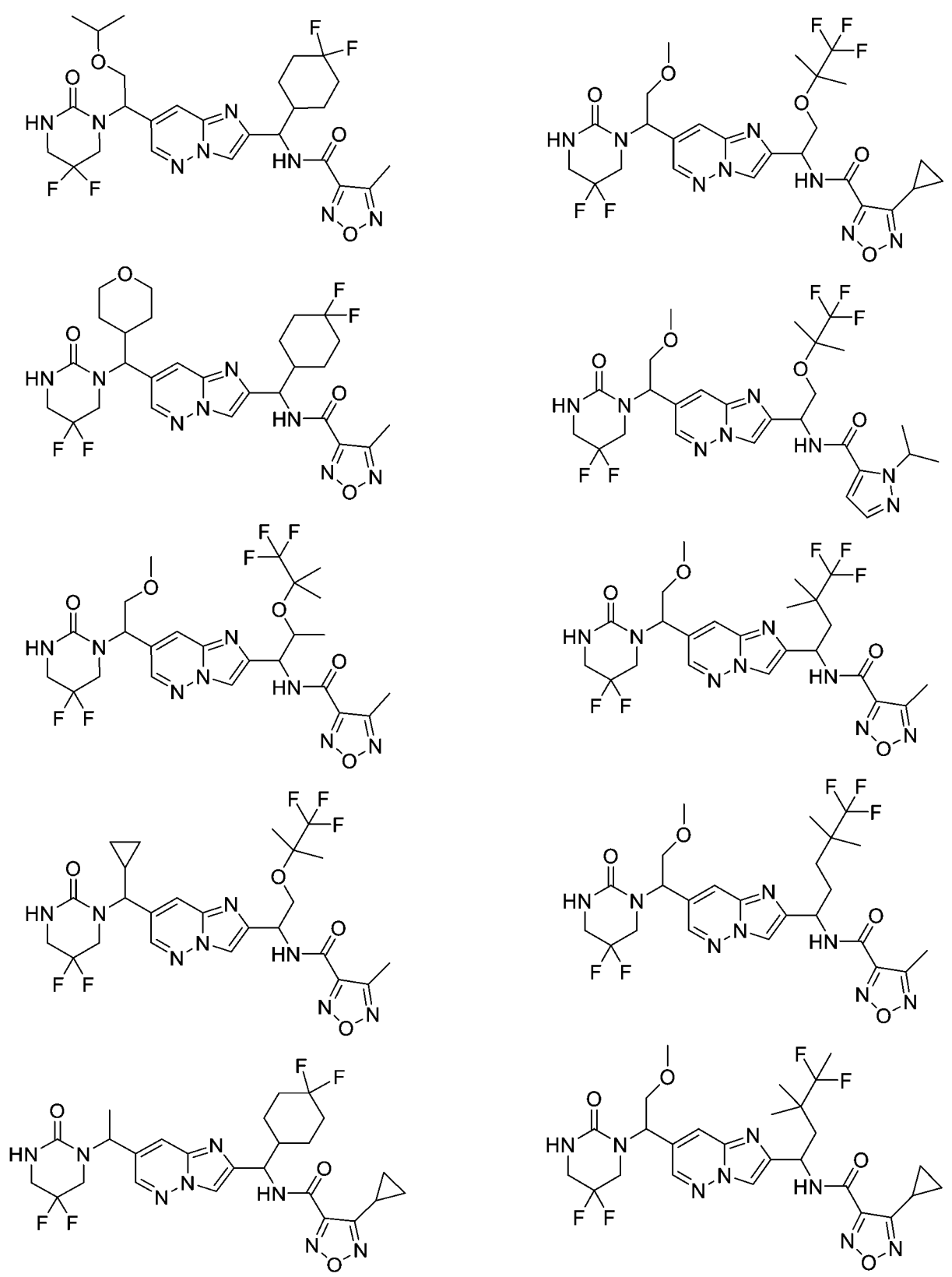
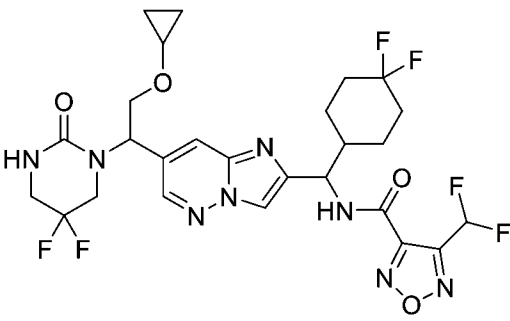
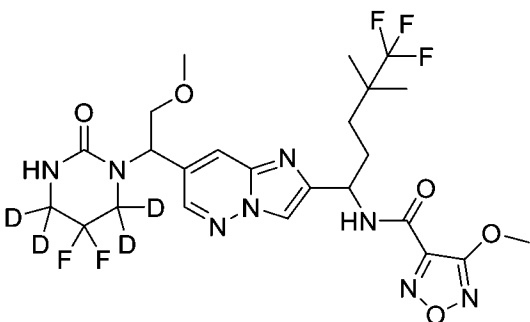
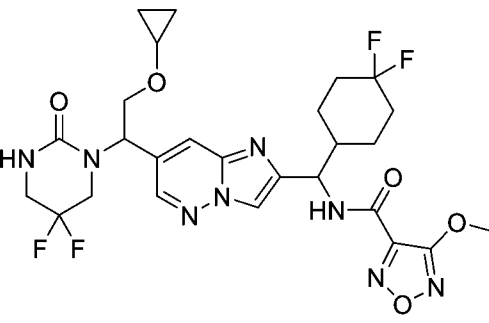
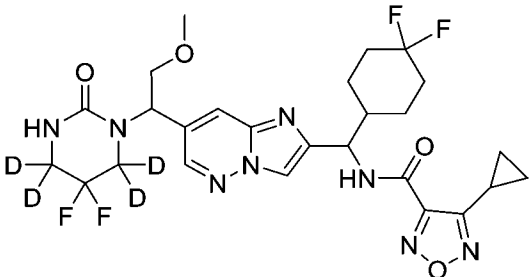
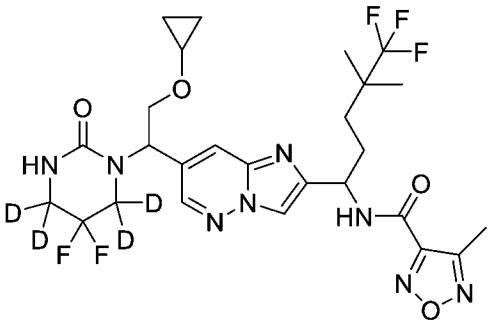
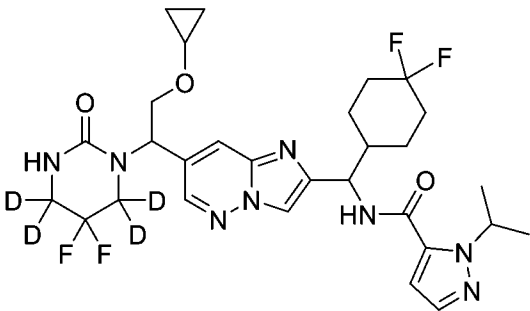
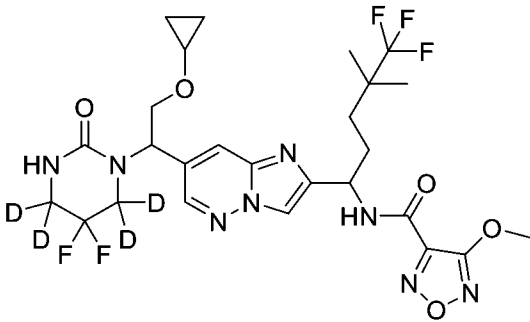
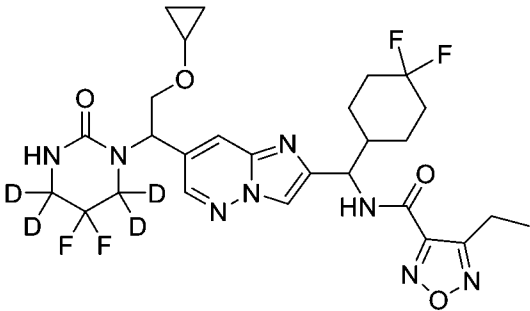
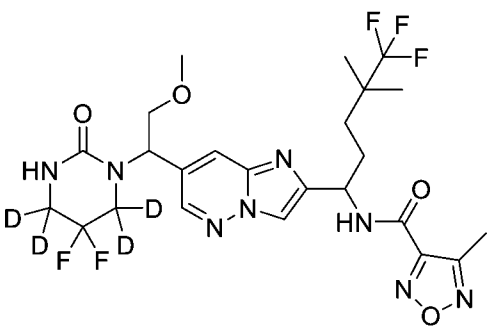
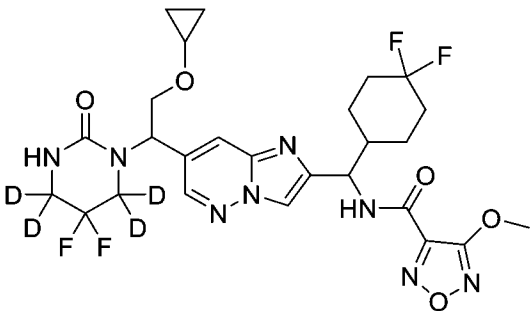


表 2D



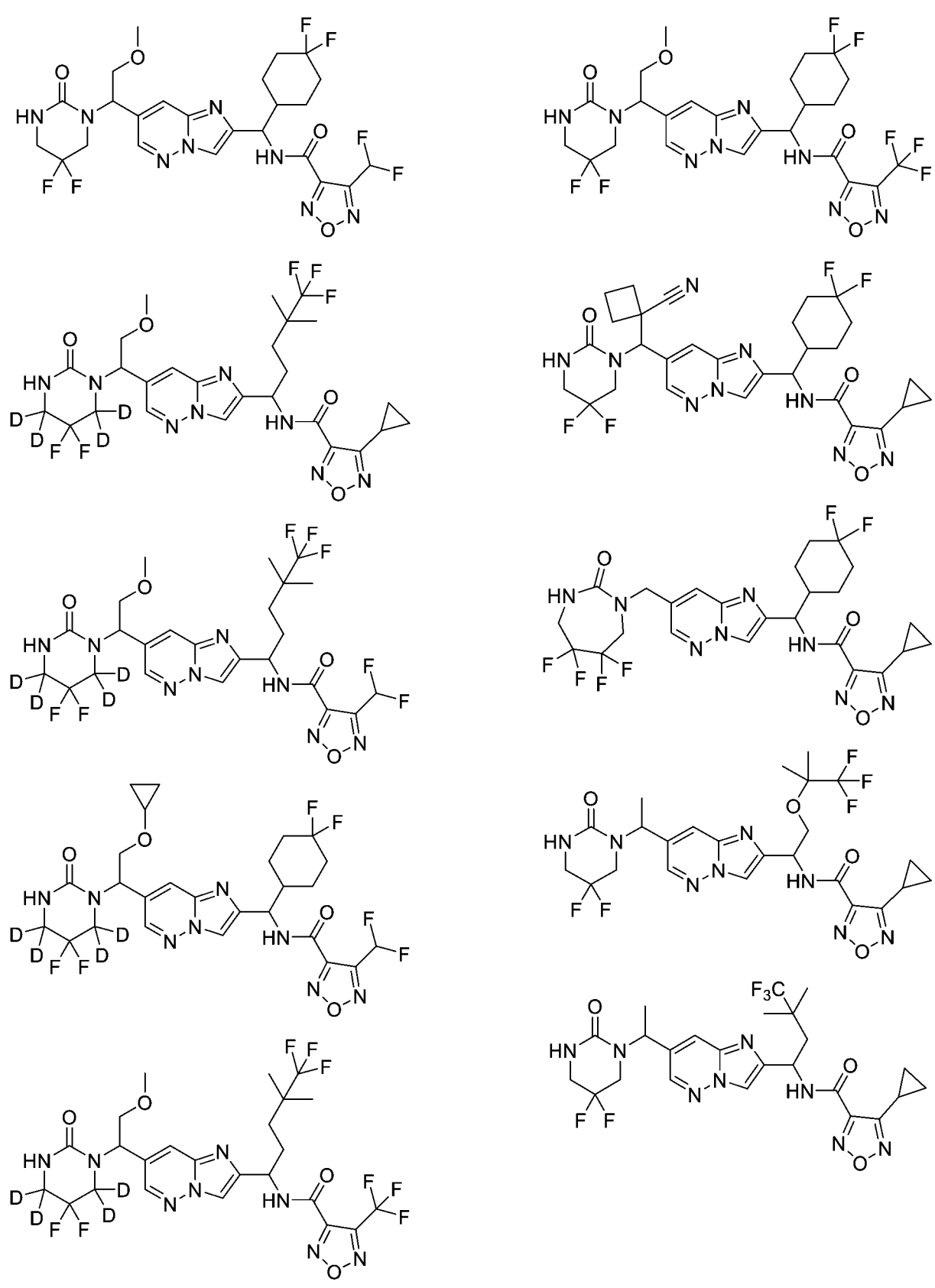
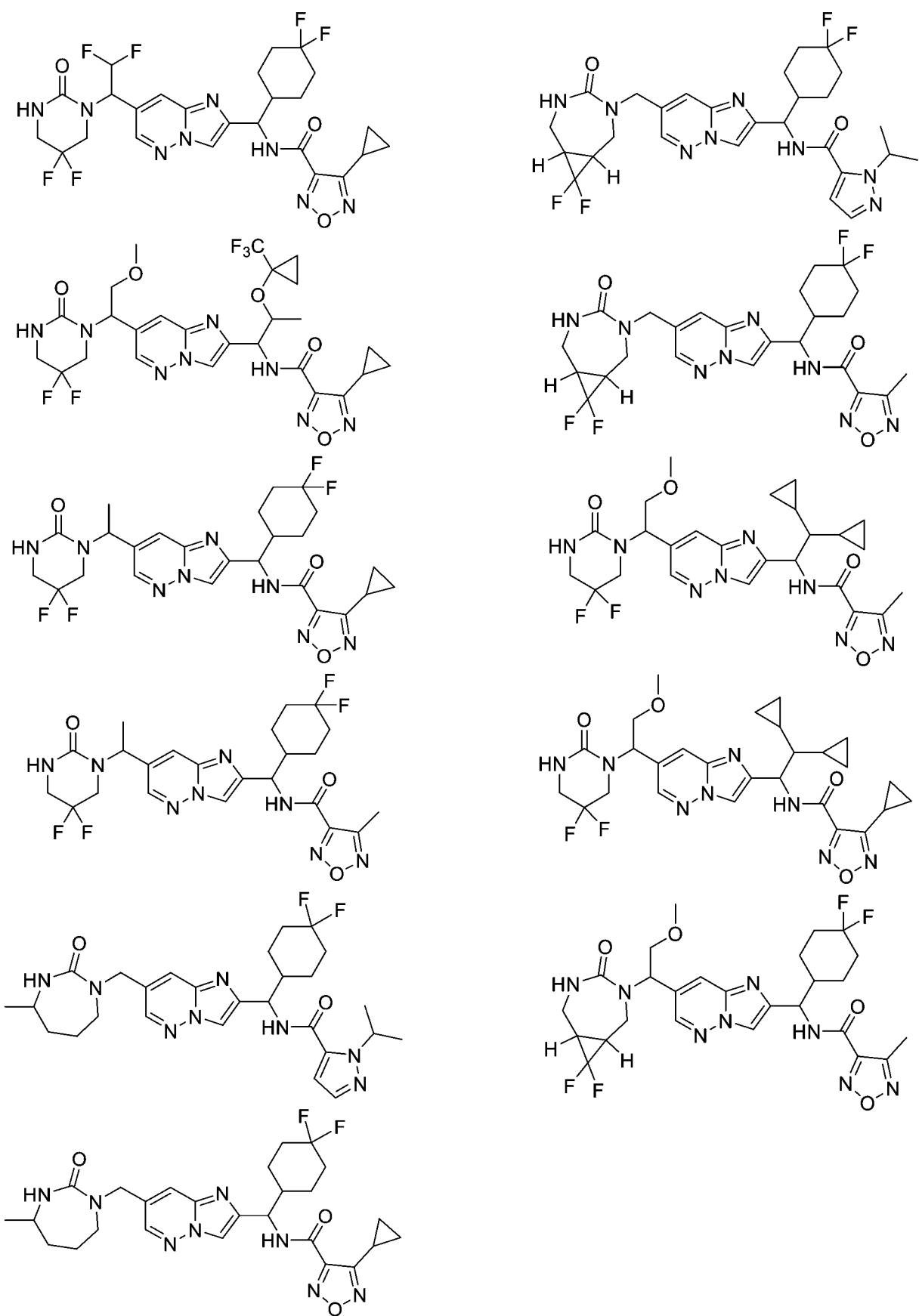


表 2E



【0248】 在一些實施例中，本文中揭示一種醫藥組成物，其包含式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體。在一些實施例中，醫藥組成物係經調配用於口服投予（例如，錠劑、或膠囊）。

【0249】 在一些實施例中，本文中揭示一種醫藥組成物，其由混合式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體製成

【0250】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於製造醫藥組成物之方法，其包含將式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體混合。

III. 治療用途

【0251】 本申請案亦關於一種用於治療及/或改善IL-17介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑。

【0252】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0253】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、

白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡。

【0254】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係乾癬。

【0255】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係乾癬性關節炎。

【0256】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係類風濕性關節炎。

【0257】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係僵直性脊椎炎。

【0258】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係化膿性汗腺炎。

【0259】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係大疱性類天疱瘡。

【0260】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係異位性皮膚炎。

【0261】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係白斑病。

【0262】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係多發性硬化症。

【0263】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係全身性紅斑性狼瘡。

【0264】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效

量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係氣喘。

【0265】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係葡萄膜炎。

【0266】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係慢性阻塞性肺病。

【0267】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係多發性骨髓瘤。

【0268】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡，其中式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係口服投予（例如，以錠劑或膠囊之形式）。

【0269】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡，其中治療有效量係約10 mg至300 mg QD之劑量。在一些實施例中，治療有效量係約20 mg至200 mg QD之劑量。在一些實施例中，治療有效量係約50 mg至100 mg QD之劑量。

【0270】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡，其中治療有效量係約10 mg至300 mg BID之劑量。在一些實施例中，治療有效量係約20 mg至200 mg BID之劑量。在一些實施例中，治療有效量係約50 mg至100 mg BID之劑量。

【0271】 在一些實施例中，本文中揭示治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之用途，該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、

大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡。

【0272】 在一些實施例中，本文中揭示一種式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之藥劑之用途，該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、大疱性類天疱瘡、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、葡萄膜炎、慢性阻塞性肺病、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡。

【0273】 在一些實施例中，本文中揭示一種用於治療及/或改善IL-17介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑。

【0274】 在一些實施例中，本文中揭示一種治療及/或改善IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抗性氣喘、嗜中性氣喘(neutrophilic asthma)、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡，該方法包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑。

【0275】 在一些實施例中，本文中揭示一種治療或改善IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由乾癬、乾癬性關節炎、及僵直性脊椎炎所組成之群組，該方法包含向有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑。

【0276】 在一些實施例中，本文中揭示一種藉由投予治療有效劑量的至少一種的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽而調節哺乳動物中IL-17活性之方法。

【0277】 本文中亦揭示一種抑制介白素-17生產之方法，其包含向其有需要之對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

IV. 組合療法

【0278】 式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、或其藥劑亦可與一或多種額外的治療劑組合使用。

【0279】 在一些實施例中，一或多種額外的治療劑係選自由消炎劑、免疫調節劑、及免疫抑制劑所組成之群組。

【0280】 在一些實施例中，一或多種額外的治療劑係選自由下列所組成之群組：抗TNF α 劑諸如英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)、依那西普(etanercept) (Enbrel®)、沙利度胺(thalidomide) (Immunoprin®)、雷利竇邁(lenalidomide) (Revlimid®)、及泊馬度胺(pomalidomide) (Pomalyst®/Imnovid®)；抗p40抗體劑諸如優特克單抗(Stelara®)；及抗p19抗體劑諸如古賽庫單抗(guselkumab) (Tremfya®)、蒂爾他昔單抗(tildrakizumab) (Ilumya™/Ilumetri)、利山奇珠單抗(risankizumab) (Skyrizi™)、及米利珠單抗(mirikizumab)。

【0281】 在一些實施例中，本文中揭示一種治療及/或改善有需要之對象之IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含向對象投予治療有效量

的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、其藥劑與一或多種額外的治療劑（諸如消炎劑、免疫調節劑、或免疫抑制劑）之組合療法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬、乾癬性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、異位性皮膚炎、白斑症、多發性硬化症、氣喘、過敏性氣喘、類固醇抗性氣喘、嗜中性氣喘、慢性阻塞性肺病、葡萄膜炎、多發性骨髓瘤、及全身性紅斑性狼瘡。

【0282】 在一些實施例中，本文中揭示一種治療及/或改善有需要之對象之IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病之方法，其包含向對象投予治療有效量的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其組成物、其藥劑與一或多種額外的治療劑（諸如消炎劑、或免疫抑制劑）之組合療法，其中該症候群、病症或疾病係乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎。在一些實施例中，IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病係乾癬。在一些實施例中，IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病係乾癬性關節炎。在一些實施例中，IL-17介導之發炎症候群、病症或疾病係僵直性脊椎炎。

給藥方案

【0283】 當用作IL-17A調節劑時，本文中揭示之化合物可在約0.5 mg至約1 g、較佳地在約0.5 mg至約500 mg之劑量範圍內，以單次或分次的每日劑量投予。在一些實施例中，劑量係約5 mg至400 mg。在一些實施例中，劑量係約10 mg至300 mg。在一些實施例中，劑量係約0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100 mg的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，劑量係約100、105、

110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、或200 mg的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，劑量係約200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、或300 mg的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，劑量係約300、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、或400 mg的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，劑量係約400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、或500 mg的式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0284】 在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約10 mg至300 mg QD之劑量範圍內的有效量投予。在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約20 mg至200 mg QD之劑量範圍內的有效量投予。在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約50 mg至100 mg QD之劑量範圍內的有效量投予。

【0285】 在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約10 mg至300 mg BID之劑量範圍內的有效量投予。在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約20 mg至200 mg BID之劑量範圍內的有效量投予。在一些實施例中，式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以在約50 mg至100 mg BID之劑量範圍內的有效量投予。

【0286】 投予之劑量將受到投予途徑、接受者的健康、體重及年齡、治療的頻率以及併用及非相關治療之存在等因素影響。

【0287】 對於所屬領域中具有通常知識者亦為顯而易見的是，本發明之化合物或其醫藥組成物的治療有效劑量將隨所欲效果而變化。因此，所欲投予之最佳劑量可由所屬領域中具有通常知識者輕易決定，並且將隨所使用之特定化合物、投予模式、製劑強度、及病況進程而變化。此外，與接受治療之特定對象相關的因素，包括對象年齡、體重、飲食及投予時間，將導致需要將劑量調整至適當的治療水準。因此，上述劑量為平均情況的示例。當然，個別情況下需要較高或較低劑量範圍皆為可行的，該等範圍也包含於本發明之範疇中。

醫藥上可接受之鹽

【0288】 醫藥上可接受之酸性/陰離子性鹽包括但不限於：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、丙酸酯十二烷硫酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(glyceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、麩胺酸鹽(glutamate)、羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、2-羥乙磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、巴摩酸鹽(pamoate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽以及三碘化物。有機或無機酸亦包括但不限於：氫碘

酸、過氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羥乙基磺酸、草酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己磺醯胺酸、醣酸或三氟乙酸。

【0289】 醫藥上可接受之鹼性/陽離子性鹽包括但不限於鋁、2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇（亦稱為參(羥甲基)胺基甲烷、托美滇(tromethane)或「TRIS」）、氨、苯札辛(benzathine)、三級丁胺、鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、碳酸氫膽鹼、氯化膽鹼、環己胺、二乙醇胺、乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、美古明(meglumine)、NH₃、NH₄OH、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、鉀、三級丁氧化鉀、氫氧化鉀（水溶液）、普魯卡因(procaine)、奎寧、鈉、碳酸鈉、2-乙基己酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺、或鋅。

醫藥組成物

【0290】 式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可經調配成醫藥組成物，其包含任何已知之醫藥上可接受之載體。例示性載體包括但不限於任何合適溶劑、分散介質、塗層、抗菌和抗真菌劑以及等張劑。亦可為配方組分之例示性賦形劑包含填料、黏合劑、崩散劑及潤滑劑。

【0291】 式I之化合物之醫藥上可接受之鹽包括習用的無毒性鹽或四級銨鹽，其係形成自無機或有機酸或有機鹼。此等酸加成鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、三甲基乙酸鹽(pivalate)、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽以及酒石酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽及鉀鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣鹽及鎂鹽）、有機鹼

之鹽（諸如二環己基胺基鹽）、以及胺基酸（諸如精胺酸）之鹽。此外，鹼性含氮之基團可經例如鹵化烷基之四級化。

【0292】 本發明之醫藥組成物可藉由任何可達成其預期目的之手段來投予。實例包括藉由非經腸(parenteral)、皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內、經皮、局部、經頰(buccal)、或經眼(ocular)途徑投予。替代地或同時地，可藉由口服途徑來投予。用於非經腸投予之合適配方包括水溶性形式之活性化合物的水溶液，例如水溶性鹽、酸性溶液、鹼溶液、葡萄糖水溶液、等張碳水化合物溶液以及環糊精包容錯合物。

【0293】 本文中亦揭示製造醫藥組成物之方法，其包含混合醫藥上可接受之載體與任何式I之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。此外，本申請案包括由混合醫藥上可接受之載體與任何本發明之化合物製成之醫藥組成物。

實例

縮寫

【0294】 在本文與整個申請案中可能使用下列縮寫。

Å	埃
Ac	乙醯基
ACN	乙腈
atm	大氣壓
Boc	三級丁氧羰基
br	寬
Bu	丁基

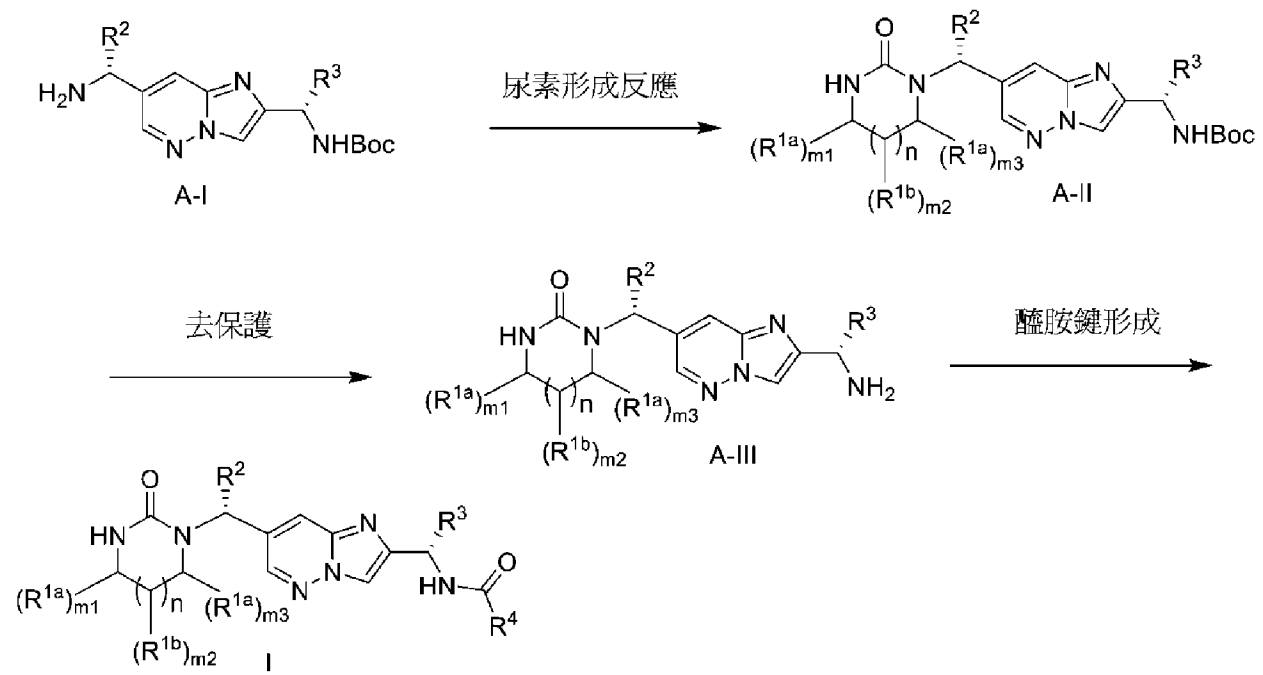
CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cp	環戊二烯基
δ	來自標準品之低磁場的NMR化學 位移（以百萬分點為單位）
d	雙重峰
d	天
DCC	<i>N,N'</i> -二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷
戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)	1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯 碘醯-3-(1 <i>H</i>)-酮
DIBAL	氫化二異丁基鋁
DIPA	二異丙胺
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺（Hünig氏鹼）
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMSO	二甲亞砷
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二 亞胺鹽酸鹽
ESI	電灑離子化法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	克

h	小時
漢斯酯(Hantzsch ester)	二乙基1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析法
Hz	赫茲
IPA	異丙醇
<i>J</i>	偶合常數（NMR光譜）
L	升
LC	液相層析法
LED	發光二極體
m	毫或多重峰
M/z	質荷比
M ⁺	母分子離子
M	體積莫耳濃度（莫耳/升）
Me	甲基
MeCN	乙腈
min	分鐘
MOM	甲氧基甲基
μ	微
MS	質譜測定法
N	當量（當量濃度）

NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鎘
羅雪鹽(Rochelle salt)	酒石酸鉀鈉四水合物
rt	室溫
RuPhos Pd G3	甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)
s	單峰
SFC	超臨界流體層析法
spt	七重峰
t	三重峰
T ₃ P	1-丙烷膦酸酐
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
TFE	2,2,2-三氟乙-1-醇
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
TMS	三甲基矽基

【0295】 在一些實施例中，本文中提供本文中所揭示之方法及中間物，其可用於製備本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

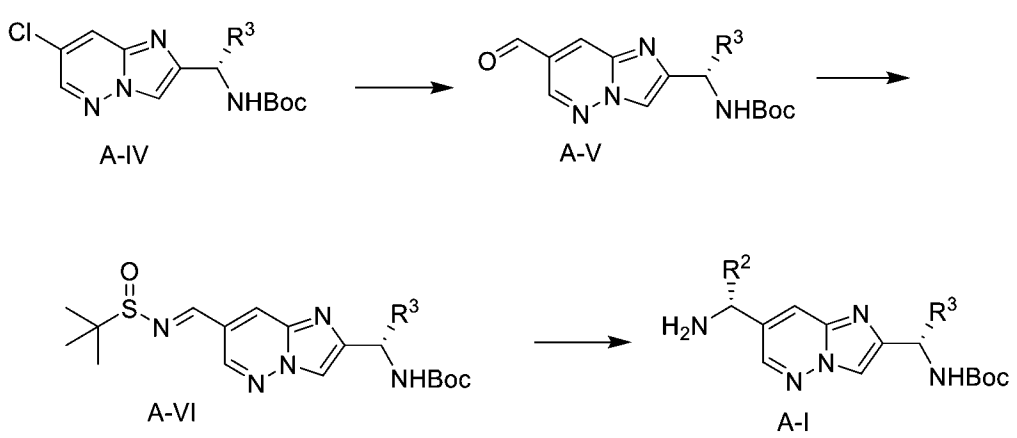
流程1



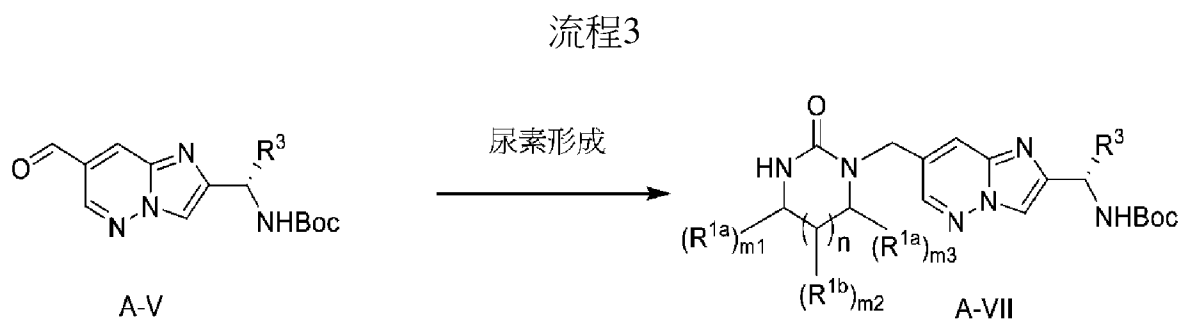
【0296】 式I之化合物可根據流程1製備。化合物A-I可通過一系列稱為「尿素形成條件」之反應轉化成化合物A-II。此可藉由使如存在於化合物A-I中之胺與活性胺基醇前驅物（諸如3-(1,3二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯）反應來達成。由此反應形成之加成物接著於溶劑（諸如乙醇）中經受脒。接著可將所得二胺使用CDI或三光氣及DIPEA於溶劑（諸如THF或DCM）中環化，以得到化合物A-II。替代地，化合物A-II可藉由使如存在於化合物A-I中之胺經由三個步驟方法反應來製備。將化合物A-I與經合適保護之胺基醛（諸如2-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙基)乙醛）在還原劑（諸如NaCNBH₃）存在下於溶劑（甲醇）中在存在或不存在添加劑（諸如乙酸）下初

步反應，提供二級胺加成物（結構未示出）。在步驟2中，此加成物接著於溶劑（諸如乙醇）中經受脬，以得到二胺（結構未顯示）。最後在步驟3中，可接著將此二胺用CDI或三光氣及DIPEA於溶劑（諸如THF或DCM）中處理，以得到化合物A-II。將化合物A-II用酸（諸如TFA）於溶劑（諸如DCM）中處理，以得到化合物A-III。此等條件在本文中被稱為「Boc去保護條件」。在胺類A-III與羧酸(R⁴CO₂H)之間的醯胺鍵形成可通過使用偶合劑（諸如HATU、EDCI、或2-氯-1-甲基碘化吡啶鎗）在鹼（諸如DIPEA、或TEA）存在下於溶劑（諸如DMF、MeCN、或DCM）中有或沒有添加劑（諸如HOBt）下達成，以產出式I之化合物。替代地，醯胺鍵形成可藉由將胺類A-III用試劑（諸如羧醯氯(R⁴CO₂Cl)）在存在或不存在添加劑（諸如DIPEA、或DMAP）下於溶劑（諸如ACN、DCM、或THF）中處理來達成，以產出式I之化合物。此外，胺類A-III可用N-羥基琥珀酸酯在試劑（諸如DIPEA）存在下於溶劑（諸如乙腈）中處理，以提供式I之化合物。替代地，醯胺鍵形成可藉由將胺類A-III用試劑（諸如酯（R⁴CO₂R^{4aa}，其中R^{4aa}係-C₍₁₋₆₎烷基））在有或沒有添加劑（諸如TEA）下於溶劑（諸如ACN）中處理來達成，以得到式I之化合物。

流程2



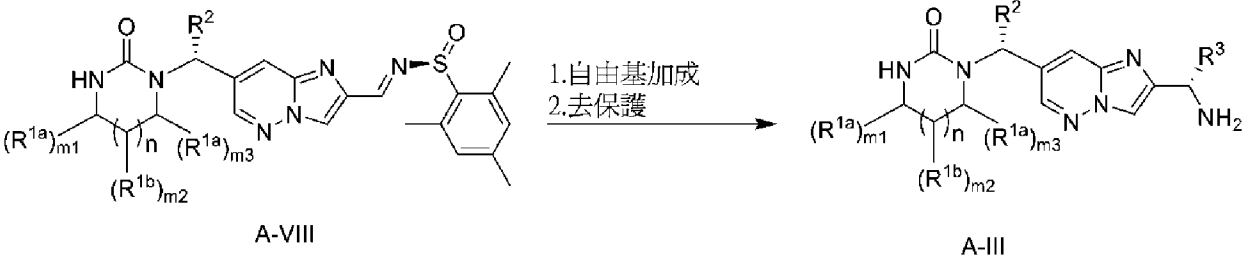
【0297】 胺類**A-I**亦可如流程2中所示製備。鹵化中間物**A-IV**可經由下列二個步驟序列轉化成化合物**A-V**：1)用試劑（諸如三氟(乙烯基)硼酸鉀）、及催化劑（諸如RuPhos Pd G3）於溶劑（諸如1,4-二噁烷）中之乙烯基化(vinylation)，及2)將在上一步驟中製備之烯烴用試劑（諸如 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ 及 $NaIO_4$ ）於溶劑（諸如1,4-二噁烷）及水中之氧化裂解。亞磺醯亞胺形成可使用試劑（諸如2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺）在 $CuSO_4$ 或 Cs_2CO_3 存在下於溶劑（諸如DCM）中達成，以得到化合物**A-VI**。將合適親核劑（諸如 R^2M ，其中M係Li、MgCl、或MgBr）添加至亞磺醯亞胺類**A-VI**中，接著得到對應亞磺醯胺類（結構未顯示），在將該亞磺醯胺用試劑（諸如HCl）於溶劑（諸如1,4-二噁烷）中去保護後，接著提供胺類**A-I**。



【0298】 尿素類**A-VII**可藉由若干方法製備，在流程3中描述此類方法中之二者。方法1：醛類**A-V**可用二胺（諸如2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽）在還原胺化條件（諸如 $NaCNBH_3$ ）於溶劑（諸如甲醇）中在添加劑（諸如乙酸）存在下處理，隨後用試劑（諸如三光氣或CDI）於溶劑（諸如DCM、或THF）中處理，以得到對應環狀尿素類**A-VII**。方法2：在兩步驟方法中，使用

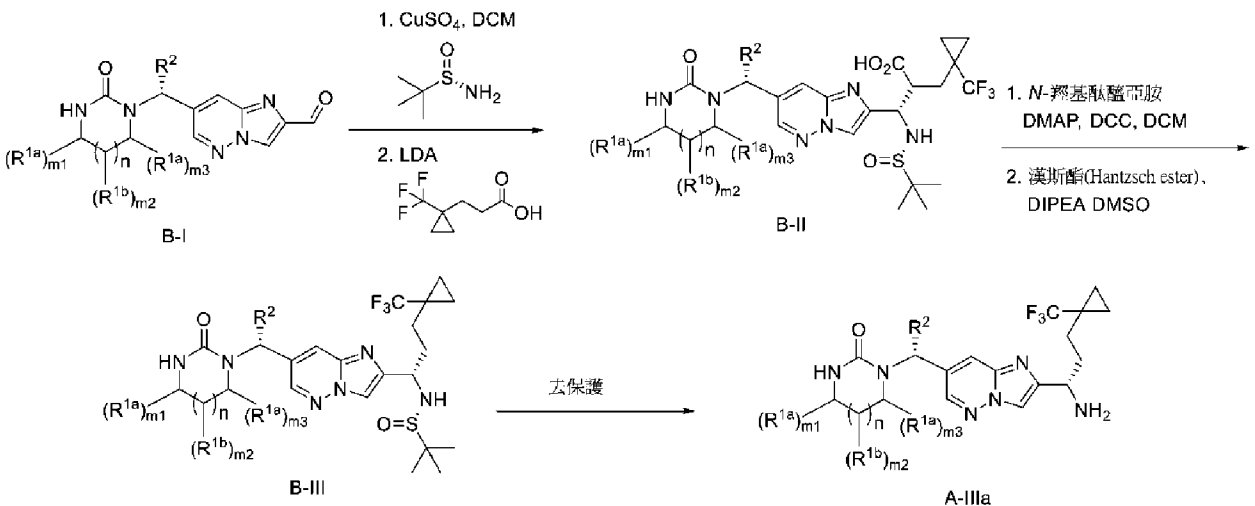
NaCNBH₃於溶劑（諸如甲醇）中在添加劑（諸如乙酸）存在下，將醛類**A-V**與經單保護之二胺（諸如三級丁基(*S*)-(1-胺基丙-2-基)胺甲酸酯）經受還原胺化條件。在第二步驟中，將在第一步驟中形成之加成物用試劑（諸如三級戊醇鉀 (potassium *tert*-pentoide)）於溶劑（諸如三級戊醇(*tert*-amyl alcohol)）中處理，以得到尿素類**A-VII**。可使用流程1中所述之用於將化合物**A-II**轉化成式**I**之化合物之方法將化合物**A-VII**轉化成式**I**之化合物。

流程4



【0299】 中間物**A-III**亦可如流程4中所示製備。將亞磺醯胺類**A-VIII**用二乙基1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯及適當自由基前驅物（諸如1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯）於溶劑（諸如DMSO）中在胺鹼（諸如DIPEA）存在下用450 nm光處理，以得到對應亞磺醯胺類（結構未顯示）。隨後將該亞磺醯胺用試劑（諸如HCl）於溶劑（諸如1,4-二噁烷）中去保護，接著得到胺類**A-III**。

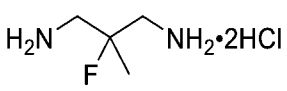
流程5



【0300】 胺類**A-IIIa**可如流程5中所示製備。將醛類**B-I**用(S)-

【0301】 (-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺在試劑（諸如 CuSO_4 ）及溶劑（諸如DCM）存在下處理，提供對應亞磺醯亞胺類（結構未顯示）。隨後將該亞磺醯亞胺類與試劑（諸如3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸）及鹼（諸如LDA）於溶劑（諸如THF）中反應，得到化合物**B-II**。化合物**B-II**可藉由兩步驟方法轉化成化合物**B-III**。將化合物**B-II**初步用*N*-羥基酞醯亞胺在試劑（諸如DCC）及添加劑（諸如DMAP）存在下於溶劑（諸如DCM）中處理。此方法之第二步驟係使用試劑（諸如漢斯酯）在鹼（諸如DIPEA）存在下於溶劑（諸如DMSO）中將二側氧基異吲哚啉取代基還原。將亞磺醯胺類**B-III**用試劑（諸如HCl）於溶劑（諸如1,4-二噁烷）中去保護，接著得到胺類**A-IIIa**。

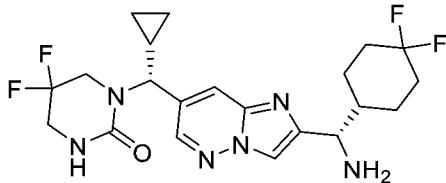
【0302】 中間物1：2-氟-2-甲基丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽



【0303】 步驟A：2-氟-2-甲基丙二醯胺。將2-氟丙二酸二乙酯(2.00 g, 11.2 mmol)及無水THF (40 mL)一次性(in one portion)添加至經氮氣吹掃之250 mL三頸圓底燒瓶（其裝有*t*-BuOK（13.5 mL，13.5 mmol，1 M於THF中））中，並將所得混合物在rt下攪拌0.5 h。將混合物用MeI (0.840 mL, 13.5 mmol)經由注射器處理歷時1分鐘，並將所得混合物在rt下再攪拌1 h。接著將混合物用氨（60 mL，7 M於MeOH中）一次性處理，並將反應混合物在rt下再攪拌16 h。接著將反應混合物濃縮至乾，以提供白色固體。將固體用H₂O (40 mL)洗滌並在真空下乾燥，以得到呈白色固體之2-氟-2-甲基丙二醯胺（80%產率）。

【0304】 步驟B：2-氟-2-甲基丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽。將2-氟-2-甲基丙二醯胺（1.2 g，9.0 mmol，步驟A）及THF (15 mL)添加至烘箱乾燥及氮氣吹掃之100 mL三頸圓底燒瓶中，隨後在冰/水浴中冷卻至0°C。將混合物經由恆壓滴液漏斗用BH₃·THF (45 mL, 45 mmol)逐滴處理，歷時10分鐘，將反應混合物在50°C下攪拌反應3 h，之後用MeOH (5.0 mL)分批處理，歷時5分鐘。將所得混合物在rt下再攪拌1 h。接著將反應混合物濃縮至乾，並將殘餘物溶解於MeOH (20 mL)及HCl（5 mL，4 M於MeOH中）中。將所得混合物在rt下再攪拌0.5 h，過濾並將濾餅在真空下乾燥，以得到呈白色固體之2-氟-2-甲基丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽（62%產率）。

【0305】 中間物2：1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0306】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向於乙腈(1.2 mL)中之三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(100 mg, 0.23 mmol)、及3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(172 mg, 0.46 mmol)中添加DIPEA (44 μ L, 0.25 mmol)，並將反應混合物在50°C下加熱18 h。將反應混合物冷卻至rt，在真空下濃縮，並藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc（含10% MeOH）/己烷）純化，以提供標題化合物（81%產率）。

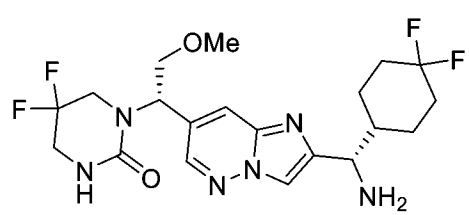
【0307】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向於EtOH (3.8 mL)中之三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（500 mg，0.76 mmol，步驟A）中添加胼單水合物(110 μ L, 2.28 mmol)。將反應混合物升溫至35°C並攪拌18 h，此時形成濃稠漿體。將反應混合物於冰浴中冷卻，過濾，用10 mL的冰冷EtOH洗滌，並將濾液濃縮，以給出標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟（假設100%產率）。

【0308】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（0.76 mmol，理論值，步驟B）於THF (12 mL)中之溶液中添加CDI (185 mg, 1.14 mmol)，並將反應混合物在60°C下攪拌18 h。將反應混合物冷卻至rt，用3 M NaOH水溶液(2 mL)處理，同時攪拌10

分鐘，接著用鹽水稀釋，並將層分離。將有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將此物質藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc（含10% MeOH）/己烷）純化，以提供標題化合物（77%產率）。

【0309】 步驟D：1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。將小瓶中裝入三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（153 mg，0.28 mmol，步驟C）及TFA（2 mL, 26.13 mmol）。將反應在rt下攪拌2 h，接著濃縮。將所得油狀物溶解於DCM中並藉由添加0.5 M NaOH水溶液小心淬熄直至溶液之pH係>pH 7為止。將水層用DCM洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以給出標題化合物，其不經進一步純化即使用（假設100%產率）。

【0310】 中間物3：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0311】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向烘箱乾燥、N₂沖洗之燒瓶中添加三丁基(甲氧基甲基)錫烷(1.41 g, 4.22 mmol)及THF (20.1 mL)。將燒瓶冷卻(-78°C)，並以逐滴方式添加正丁基鋰（1.76 mL，4.22

mmol，2.4 M於己烷中）。在-78℃下再過15分鐘之後，將反應混合物用三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(1.00 g, 2.01 mmol)於THF (5 mL)中之溶液以逐滴方式處理。在-78℃下再攪拌2 h之後，將反應混合物用EtOH (0.35 mL)淬熄，使其升溫至rt，並用NaHCO₃飽和水溶液及EtOAc稀釋。將層分離，並將水層進一步用EtOAc萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（40至100%丙酮/己烷）純化，以給出標題化合物（39%產率），其為第二洗提異構物。

【0312】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物9之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備，以得到呈白色發泡體之標題化合物（100%產率）。

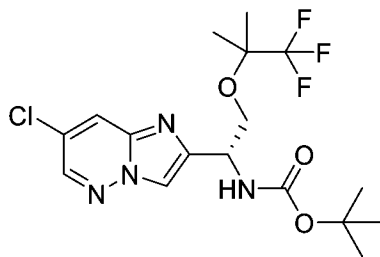
【0313】 步驟C：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成，步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，以得到標題化合物（84%產率）。

【0314】 步驟D：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成，步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，以得到標題化合物（86%產率）。

【0315】 步驟E：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成，步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟D）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，以得到標題化合物（100%產率）。

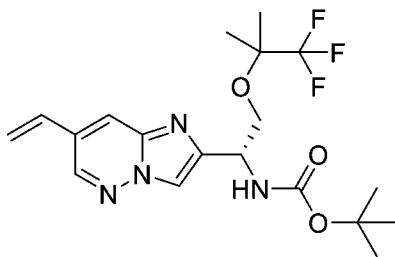
【0316】 步驟F：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係如中間物2之合成，步驟D所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟E）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯，並添加DCM (2 mL)作為共溶劑製備，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用（93%產率）。

【0317】 中間物4：三級丁基(*R*)-(1-(7-氯咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



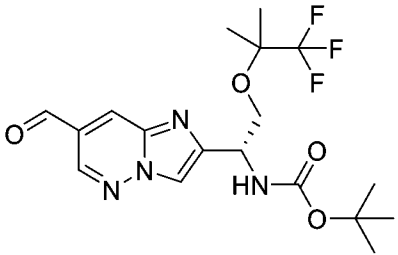
【0318】 將烘箱乾燥之圓底燒瓶中裝入5-氯噻吡 -3-胺(4.45 g, 34.3 mmol)、三級丁基(*S*)-(4-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-3-側氧基-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸酯(12.7 g, 32.6 mmol)、氯環戊二烯基雙(三苯基膦)鈦(II) (630 mg, 0.868 mmol)、三氟甲磺酸鈉(313 mg, 1.82 mmol)、及4 Å 分子篩(8.9 g)。在N₂氣氛下添加無水甲苯(110 mL)，接著將反應加熱至90°C 持續24 h。使混合物冷卻至rt，接著通過矽藻土（例如，Celite®）過濾。將濾餅用 EtOAc洗滌，接著將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（0至40% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為28%。

【0319】 中間物5：三級丁基(*R*)-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(7-乙烯基咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)乙基)胺甲酸酯



【0320】 向三級丁基(*R*)-(1-(7-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (4.05 g, 9.58 mmol, 中間物4)、及乙烯基三氟硼酸鉀(1.93 g, 14.4 mmol)於1,4-二噁烷(33 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(6.10 g, 28.7 mmol)於H₂O (5 mL)中之溶液。將混合物藉由N₂通氣攪動除氣10 min, 接著添加RuPhos Pd G3 (200 mg, 0.239 mmol), 將容器用鐵氟龍隔膜(Teflon septum)密封, 並將反應混合物加熱至100°C持續2 h。此時之後, 將混合物在減壓下濃縮, 用H₂O稀釋並用EtOAc萃取三次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 以得到標題化合物, 其不經進一步純化即使用。

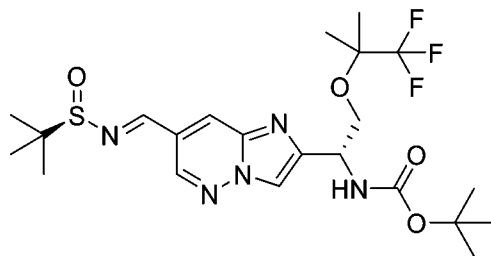
【0321】 中間物6: 三級丁基(*R*)-(1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0322】 向三級丁基(*R*)-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(7-乙基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)乙基)胺甲酸酯 (3.97 g, 9.58 mmol, 中間物5)、及鐵酸鉀(VI)二水合物(88 mg, 0.24 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之充分攪拌混合物中添加過碘酸鈉(8.20 g, 38.3 mmol)於H₂O (11 mL)中之懸浮液。將反應在rt下攪

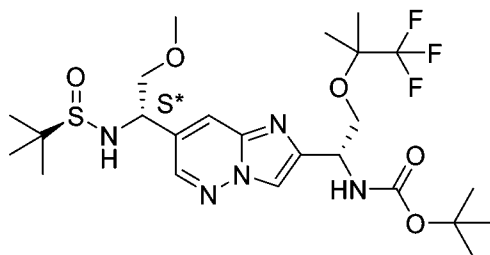
拌3 h，接著通過矽藻土（例如，Celite®）過濾。將濾餅用EtOAc洗滌，接著將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（10至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為69%。

【0323】 中間物7：三級丁基((*R*)-1-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



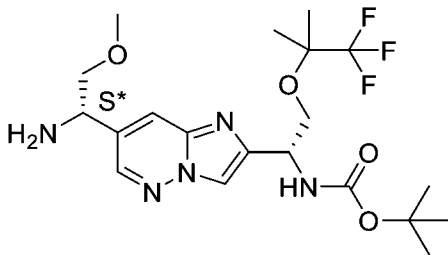
【0324】 將三級丁基(*R*)-1-(7-甲磺基咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（2.75 g，6.60 mmol，中間物6）、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.12 g, 9.25 mmol)、及Cs₂CO₃ (3.01 g, 9.25 mmol)於CH₂Cl₂ (21 mL)中之混合物在rt下攪拌16 h，接著通過矽藻土（例如，Celite®）過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（10至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為87%。

【0325】 中間物8：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



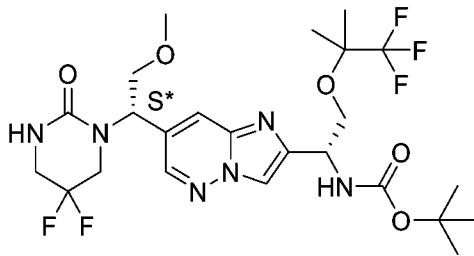
【0326】 將三丁基(甲氧基甲基)錫烷(948 mg, 2.83 mmol)於THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78°C，接著滴加正丁基鋰（1.8 mL，1.6 M於己烷中，2.8 mmol）。將反應攪拌20 min，接著緩慢添加三級丁基((*R*)-1-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（700 mg，1.35 mmol，中間物7）於THF (5 mL)中之溶液歷時10 min。將反應在-78°C下攪拌2.5 h，接著用EtOH (0.24 mL)淬熄並使其升溫至rt。向此混合物中添加NaHCO₃飽和水溶液(1.5 mL)及氟化鉀（1.3 g，11 mmol，50%w/w於矽藻土（例如，Celite®）上）。將所得懸浮液攪拌16 h，接著藉由過濾移除固體並將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法（10至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為17%。

【0327】 中間物9：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0328】 向三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (126 mg, 0.223 mmol, 中間物8) 於EtOAc (1 mL)中之溶液中添加HCl (0.11 mL, 45 mmol, 4 M於1,4-二噁烷中)。將反應在rt下攪拌4.5 h, 接著添加HCl (0.055 mL, 0.23 mmol, 4M於1,4-二噁烷中)。將反應在rt下攪拌30 min, 接著用H₂O (5 mL)稀釋。將所得溶液用3:2己烷/ EtOAc洗滌兩次並丟棄此等萃取物。藉由添加Na₂CO₃ (71 mg)調整混合物水溶液之pH。將所得溶液用EtOAc萃取三次。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮, 以提供標題化合物, 產率為68%。

【0329】 中間物10: 三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0330】 步驟A: 三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲

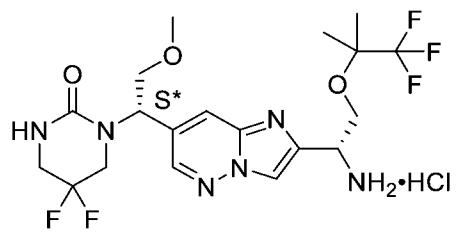
酸酯（70 mg，0.15 mmol，中間物9）、及3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(113 mg, 0.303 mmol)於乙腈(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (29 μ L, 0.17 mmol)。將反應混合物在50°C下加熱36 h。接著將反應混合物冷卻至rt，在減壓下濃縮，並用H₂O稀釋。將混合物用EtOAc萃取兩次，接著將合併之有機萃取物用NH₄Cl飽和水溶液及鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0331】 步驟B：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（104 mg，0.152 mmol，步驟A）於EtOH (1.5 mL)中之溶液中添加胼單水合物(120 μ L, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至50°C並攪拌2 h，此時形成濃稠漿體。將反應混合物用H₂O稀釋，並用EtOAc萃取兩次。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0332】 步驟C：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（84 mg，0.15 mmol，步驟B）於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (74 mg, 0.46 mmol)，並將反應混合物加熱至60°C持續1 h。接著將反應混合物冷卻至rt，接著用H₂O淬熄。將混合物用EtOAc稀釋，用0.05 M HCl水溶液及鹽

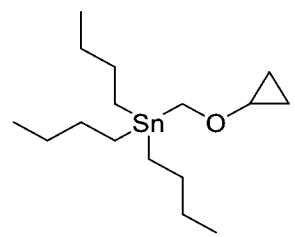
水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0333】 中間物11：1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(*1H*)-酮鹽酸鹽



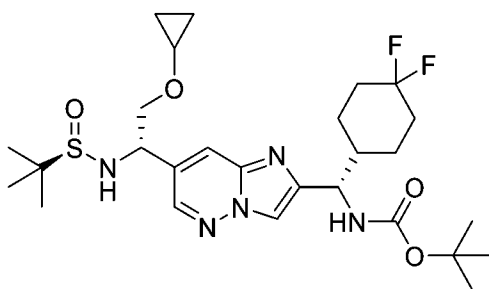
【0334】 將HCl（0.76 mL，3.0 mmol，4 M於1,4-二噁烷中）添加至三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（84 mg，0.15 mmol，中間物10）中。將反應在rt下攪拌45 min，接著用MeOH稀釋，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeCN中，接著在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0335】 中間物12：三丁基(環丙氧基甲基)錫烷



【0336】 在N₂下向含有NaH (0.500 g, 12.5 mmol, 60%於礦物油中) 之反應小瓶中添加DMF (40 mL)。將所得懸浮液冷卻至0°C，接著滴加環丙醇 (0.789 mL, 12.5 mmol)。將反應物在此溫度下攪拌10 min，接著添加三丁基(碘甲基)錫烷(3.32 mL, 10.0 mmol)。使反應升溫至rt並攪拌1 h，接著用H₂O淬熄並用5% LiCl水溶液稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂ (3 × 25 mL)萃取，接著將合併之有機物用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (0至20% EtOAc/己烷) 純化，以提供標題化合物，產率為100%。

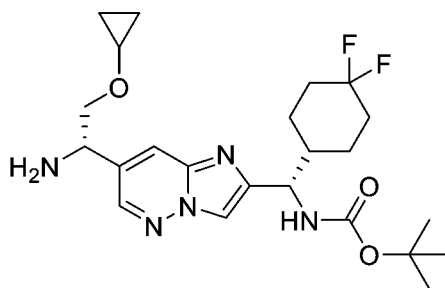
【0337】 中間物13：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯



【0338】 將三丁基(環丙氧基甲基)錫烷 (800 mg, 2.22 mmol, 中間物12) 於THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78°C，接著滴加正丁基鋰 (1.4 mL, 1.6 M 於己烷中, 2.2 mmol)。將反應攪拌20 min，接著緩慢添加三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(525 mg, 1.06 mmol)於THF (5 mL)中之溶液歷時10 min。將反應在-78°C下攪拌30 min，接著用EtOH (0.19 mL)淬熄並使其升溫至rt。將所得混合物用EtOAc稀釋，用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾

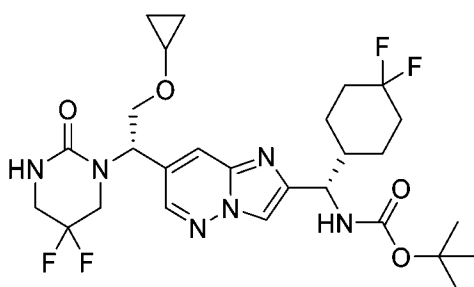
燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（10至60%丙酮/（己烷，含0.1% TEA）純化，以提供標題化合物，產率為48%。立體化學係藉由中間物14之莫舍氏酯(Mosher ester)分析指派。

【0339】 中間物14：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。



【0340】 向三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（300 mg，0.527 mmol，中間物13）於EtOAc (3.5 mL)中之溶液中添加HCl（0.33 mL，1.3 mmol，4 M於1,4-二噁烷中）。將反應在rt下攪拌1 h，接著用H₂O稀釋。將所得溶液用己烷洗滌兩次並丟棄此等萃取物。藉由添加3 M NaOH水溶液(0.7 mL)調整混合物水溶液之pH，接著用EtOAc萃取三次。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。立體化學係藉由莫舍氏酯分析指派。

【0341】 中間物15：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯



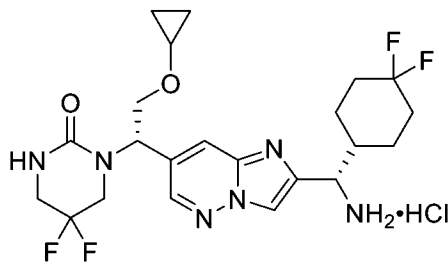
【0342】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(245 mg, 0.527 mmol, 中間物14)、及3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(354 mg, 0.949 mmol)於乙腈(2.6 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (138 μ L, 0.791 mmol)。將反應混合物在55°C下加熱16 h。將反應物冷卻至rt並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(10至100% (10% MeOH於EtOAc中)/己烷)純化, 以提供標題化合物, 產率為55%。

【0343】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(0.20 g, 0.29 mmol, 步驟A)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加胼單水合物(220 μ L, 2.9 mmol)。將反應混合物加熱至50°C並攪拌2 h, 此時形成濃稠漿體。將反應混合

物用EtOAc稀釋，接著用5% LiC水溶液及鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，產率為92%。

【0344】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（150 mg，0.27 mmol，步驟B）、及DIPEA (116 μL, 0.671 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之攪拌溶液冷卻至0°C，接著添加三光氣(32 mg, 0.11 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之溶液。將反應在0°C下攪拌15 min，接著用H₂O及2 M HCl水溶液(0.67 mL, 1.3 mmol)淬熄。將所得混合物用CH₂Cl₂萃取三次，接著將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

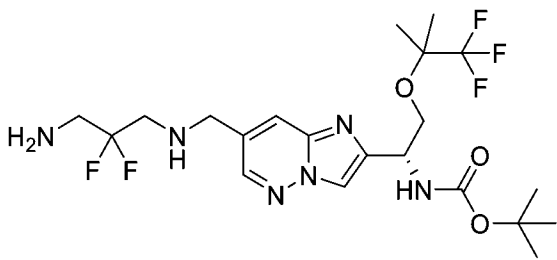
【0345】 中間物16：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽



【0346】 標題化合物係如中間物11之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物15）代替三級丁基((*R*)-1-(7-

((S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。藉由將1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(1.12 g, 1.87 mmol)溶解於EtOAc (50 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)中，接著將該溶液之pH藉由添加3 M NaOH水溶液調整至pH 11來將1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽轉化成1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮（以下稱為中間物16A）。將層分離，並將水層進一步用EtOAc (4 × 25 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈白色固體之中間物16A（99%產率）。

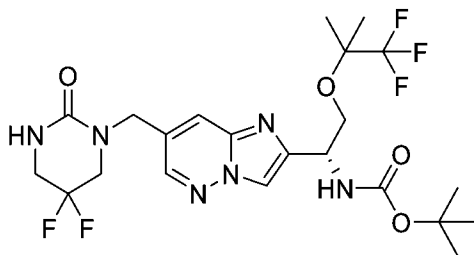
【0347】 中間物17：三級丁基(R)-1-(7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0348】 向裝入三級丁基(R)-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（72 mg，0.173 mmol，中間物6）、及2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽(63.3 mg, 0.346 mmol)於DCM (6 mL)中之燒瓶中添加三乙胺(0.121 mL, 0.865 mmol)。將反應在rt下攪拌直至固體溶解為止，接著加熱至40°C。在1 h之後，將反應冷卻至rt，並添加MeOH (1 mL)、

氰基硼氫化鈉(65.2 mg, 1.04 mmol)、及AcOH (0.040 mL, 0.692 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌。在1 h之後，LCMS分析指示所有的三級丁基(R)-(1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯已耗盡。將混合物在減壓下濃縮，並用NaHCO₃飽和水溶液及CH₂Cl₂稀釋。將所得混合物用CH₂Cl₂萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

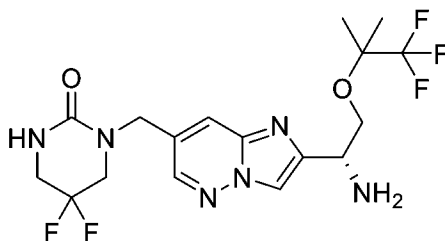
【0349】 中間物18：三級丁基((R)-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0350】 向於THF (4.3 mL)中之三級丁基(R)-(1-(7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (84.1 mg, 0.165 mmol, 中間物17) 添加CDI (84.1 mg, 0.519 mmol)。將所得混合物加熱至65°C。在75 min之後，LCMS分析指示所有的三級丁基(R)-(1-(7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯已耗盡。將混合物冷卻至rt，並用1M NaOH水溶液(1.5 mL)淬熄。接著將混合物在減壓下濃縮，並分配在

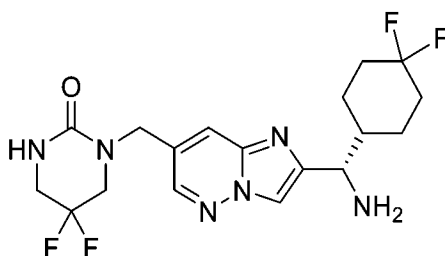
NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc之間。將水層進一步用EtOAc萃取（兩次）。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法（10至100%（10% MeOH於EtOAc中）/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為67% (62.4 mg)。

【0351】 中間物19：*(R)*-1-((2-(1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0352】 向三級丁基((*R*)-1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（62.4 mg，0.116 mmol，中間物18）於CH₂Cl₂ (21 mL)中之混合物中添加2,2,2-三氟乙酸(0.18 mL, 2.33 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌。在20 min之後，LCMS分析指示所有的三級丁基((*R*)-1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯已耗盡。將混合物用EtOAc (2 mL)稀釋，並用NaHCO₃飽和水溶液洗滌兩次。接著將水層用4：1 DCM/IPA混合物洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0353】 中間物20：(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



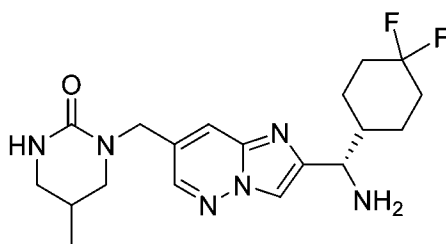
【0354】 步驟A：三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯(300 mg, 0.761 mmol)、2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽(418 mg, 2.28 mmol)、及三乙胺(0.742 mL, 5.32 mmol)於DCM (8.6 mL)中之溶液在rt下攪拌。在2 h之後，添加乙酸(0.261 mL, 4.56 mmol)、及MeOH (1.5 mL)。再過5 min后之後，添氰基硼氫化鈉(167 mg, 2.65 mmol)，並將該非均相反應混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物用DCM (30 mL)稀釋，添加碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)、及3 M氫氧化鈉水溶液(30 mL)。將層分離，並將水層用DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮成膠狀物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0355】 步驟B：三級丁基(S)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將在步驟A中製備之三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-

2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (0.76 mmol, 理論值) 用THF (10 mL)稀釋, 並用CDI (370 mg, 2.28 mmol)處理。將所得混合物在rt下攪拌45 min。接著將反應混合物用THF (90 mL)稀釋, 並升溫至60°C持續45 min。將反應混合物冷卻至rt, 並用3 M氫氧化鈉水溶液(3 mL)處理。在rt下攪拌1 h之後, 將反應混合物用鹽水(20 mL)稀釋, 並將層分離。將有機層用0.1 M HCl水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(2 × 10 mL)洗滌, 以無水MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮成膠狀物, 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0356】 步驟C: (S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向步驟B中製備之三級丁基(S)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(500 mg)於DCM (3.7 mL)中之冷卻(0°C)溶液中添加TFA (3.7 mL, 48 mmol)。在0°C下攪拌1.5 h之後, 將反應混合物濃縮至乾, 接著用EtOAc (20 mL)、鹽水(30 mL)、3 M氫氧化鈉水溶液(5 mL)、及碳酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)稀釋。將層分離, 並將水層進用EtOAc (2 × 20 mL)及DCM (6 × 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮至乾, 以提供呈黃色膜之標題化合物 (經三個步驟之產率為88.3%), 其不經進一步純化即使用。

【0357】 中間物21: 1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



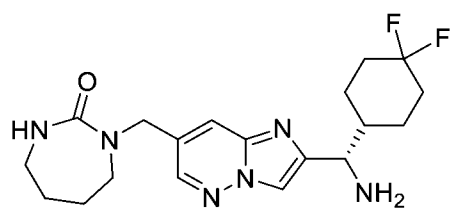
【0358】 步驟A：三級丁基((1*S*)-(7-(((3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用三級丁基(3-胺基-2-甲基丙基)胺甲酸酯)代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成。

【0359】 步驟B：三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((1*S*)-(7-(((3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (0.76 mmol，理論值，步驟A) 用THF (10 mL)稀釋、用三級戊醇鉀 (1.5 mL，2 M於三級戊醇中) 處理，並升溫至60 °C。在2.5 h之後，將反應混合物冷卻至rt，用1 M HCl水溶液(5 mL)處理，並用EtOAc (30 mL)、鹽水(30 mL)、及NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)稀釋。將層分離，並將水層用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機物以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出油狀物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0360】 步驟C：1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -7-基)甲基)-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係如中間物20步驟C之合成所述，使用三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)甲基)胺甲酸酯 (步驟B) 代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-

基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，以提供標題化合物(312 mg,)，其不經進一步純化即使用。

【0361】 中間物22：(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-1,3-二氮吡-2-酮



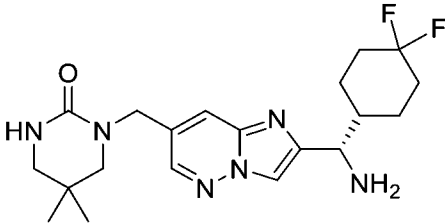
【0362】 步驟A：三級丁基(S)-((7-(((4-胺基丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用1,4-二胺基丁烷代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成。

【0363】 步驟B：三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟B之方式，使用三級丁基(S)-((7-(((4-胺基丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。

【0364】 步驟C：(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-1,3-二氮吡-2-酮。標題化合物係以類似於中間物20步驟C之方式，使用三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)

甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶)-2(1*H*)-酮合成，以給出標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0365】 中間物23：(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5,5-二甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



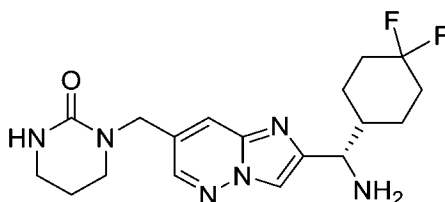
【0366】 步驟A：三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用2,2-二甲基丙烷-1,3-二胺代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成。

【0367】 步驟B：三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟B之方式，使用三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。

【0368】 步驟C：(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)甲基)-5,5-二甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物20，
步驟C之方式，使用三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5-二甲基-2-側氧基四

氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)甲基)胺甲酸酯 (步驟B) 代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成，以給出標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0369】 中間物24：(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



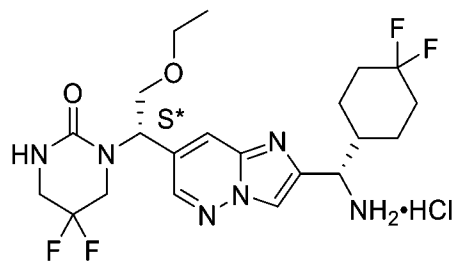
【0370】 步驟A：三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用1,3-二胺基丙烷代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成。

【0371】 步驟B：三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟B之方式，使用三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (步驟A) 代替三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。

【0372】 步驟C：(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物20步驟C之方

式，使用三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成，以給出標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0373】 中間物25：1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)-2-乙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽



【0374】 步驟A.三丁基(乙氧基甲基)錫烷。標題化合物係如中間物12之合成所述，使用乙醇代替環丙醇製備，產率為86%。

【0375】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於合成中間物13之方式，使用三丁基(乙氧基甲基)錫烷（步驟A）代替三丁基(環丙氧基甲基)錫烷製備，產率為56%。

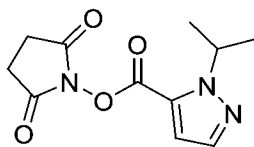
【0376】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-胺基-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物14之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級

丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0377】 步驟D：三級丁基((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物15之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S**)-1-胺基-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，產率為60%。

【0378】 步驟E：1-((*S**)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)-2-乙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽。標題化合物係如中間物11之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟D）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備，產率為92%。

【0379】 中間物26：2,5-二側氧基吡咯啉1-基1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸酯

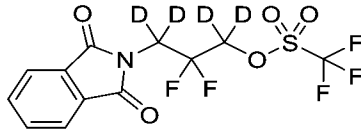


【0380】 步驟A. 1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧基氯。在氮氣氣氛下將圓底燒瓶中裝入1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸(1 g, 6.5 mmol)及DCM (13 mL)並冷卻至0°C。向溶液中添加草酰氯(1.1 mL, 13.0 mmol)，隨後滴加DMF (0.05 mL, 0.65 mmol)。將反應在其緩慢升溫至rt時進行攪拌。一旦氣體逸出停止，將反應在減

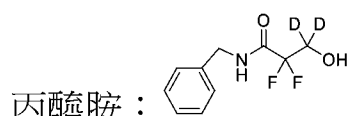
壓下濃縮成黃色油狀物，接著將其溶解在12 mL的乾燥DCM中，並以2 M溶液儲存。

【0381】 步驟B：2,5-二側氧基吡咯啉1-基1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸酯。
在氮氣氣氛下將圓底燒瓶中裝入*N*-羥基琥珀醯亞胺(1.1 g, 9.7 mmol)、DCM (25 mL)、及DIPEA (16 mL, 6.5 mmol)，並冷卻至0°C。向該溶液中添加1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羰基氯 (13 mL, 6.5 mmol, 2 M於DCM中，步驟A) 之溶液。使溶液在其攪拌1 h時升溫至rt。將溶液用水、接著用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮。將經分離之物質藉由矽膠層析法 (0至100% EtOAc (含10%MeOH) /己烷) 純化，以得到呈灰白色固體之標題化合物。

【0382】 中間物27：3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯



【0383】 步驟A. *N*-苄基-2,2-二氟-3,3-*d*₂-3-羥基丙醯胺。將燒瓶中裝入甲基3-(苄胺基)-2,2-二氟-3-側氧基丙酸酯(2 g, 8.2 mmol)、MeOH (42 mL)，並冷卻至0°C。向該冷溶液中分批添加硼氫化鈉(860 mg, 20.6 mmol)。將反應在0°C下攪拌一小時，接著藉由添加水(15 mL)淬熄。將反應濃縮以移除MeOH。將所得溶液進一步用水稀釋，並用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，以產出*N*-苄基-2,2-二氟-3,3-*d*₂-3-羥基



，呈白色固體（100%產率），其不經進一步純化即使用。

【0384】 步驟B。3-(苄胺基)-2,2-二氟丙-1,1,3,3-*d*₄-1-醇。將燒瓶中裝入 *N*-苄基-2,2-二氟-3,3-*d*₂-3-羥基丙醯胺（7.7 g，35.5 mmol，步驟A）、及THF (230 mL)。向反應中分批添加三氟化硼二乙基醚(18.8 mL, 46.5 wt %, 70.9 mmol)。接著將反應混合物加熱至迴流並攪拌1 h。將反應混合物冷卻至室溫並藉由小心添加MeOH (50 mL)淬熄。將所得混合物攪拌30分鐘，接著濃縮至乾。將乙酸乙酯添加至所得白色固體中，並藉由過濾移除剩餘固體。將濾液濃縮，以產出標題化合物，其不經進一步純化即使用。

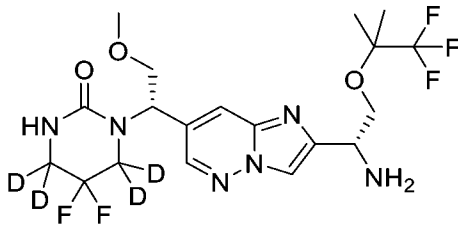
【0385】 步驟C。3-胺基-2,2-二氟丙-1,1,3,3-*d*₄-1-醇。將燒瓶中裝入3-(苄胺基)-2,2-二氟丙-1,1,3,3-*d*₄-1-醇（7.1 g，34.3 mmol，步驟B）、MeOH (690 mL)、Pd/C (3.7 g, 3.4 mmol, 10 wt% Pd)、甲酸銨(21.7 g, 343.9 mmol)。將反應升溫至60°C並攪拌3 h。將反應冷卻至rt，通過矽藻土墊（例如，Celite®）過濾，並將固體用乙酸乙酯洗滌。將合併之有機層濃縮成灰白色固體，將其直接用於下一步驟。

【0386】 步驟D。2-(2,2-二氟-3-羥丙基-1,1,3,3-*d*₄)異吡啶-1,3-二酮。將燒瓶中裝入3-胺基-2,2-二氟丙-1,1,3,3-*d*₄-1-醇（3.6 g，34.4 mmol，步驟C）、*N*-乙氧羰基酞醯亞胺(8.7 g, 39.6 mmol)、THF (86 mL)、及DIPEA (23.7 mL, 137 mmol)。接著將反應混合物加熱至60°C持續12 h。將反應混合物冷卻至室溫，並濃縮至乾。將水(250 mL)添加至所得殘餘物中並攪拌30 min，在此期間固體

形成。藉由過濾收集固體，在減壓下乾燥整夜，以產出呈白色粉末之標題化合物（經步驟B、步驟C、及步驟D之產率為59%）。

【0387】 步驟E：3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯。將燒瓶中裝入2-(2,2-二氟-3-羥丙基-1,1,3,3-*d*₄)異吡啶-1,3-二酮（1.5 g，5.9 mmol，步驟D）、DCM (20 mL)、及吡啶(0.53 mL, 6.6 mmol)，並滴加三氟甲磺酸酐(1.1 mL, 6.3 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌30 min，接著藉由添加水(5 mL)淬熄。將有機層分離，並將水層進一步用DCM (2 × 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到灰白色固體，產率為50%。

【0388】 中間物28：1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄



【0389】 步驟A：三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。將燒瓶中裝入三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（484 mg，0.98 mmol，中間物48）、3-(1,3-二

側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯 (458 mg, 1.2 mmol, 中間物27)、MeCN (3.5 mL)、及DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol)。將所得反應混合物在60°C下攪拌48 h。將反應冷卻至rt並分配在水與乙酸乙酯之間。將水層進一步用乙酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠層析法 (0至100%乙酸乙酯(w/ 10% MeOH)：己烷) 純化，以得到呈白色固體之標題化合物 (71%)。

【0390】 步驟B：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。將小瓶中裝入三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (450 mg, 0.62 mmol, 步驟A)、2-甲基-2-丁醇(20 mL)、2,2,2-三氟乙醇(10 mL)、Pd/C (381 mg, 10 wt % Pd)、及甲酸銨(1.3 g, 21.7 mmol)。將小瓶升溫至90°C，攪拌1 h，接著冷卻至rt。將反應混合物通過矽藻土墊 (例如，Celite®) 過濾，並將固體用乙醇洗滌。將合併之有機層濃縮，以產出呈黃色固體之標題化合物(100%)。

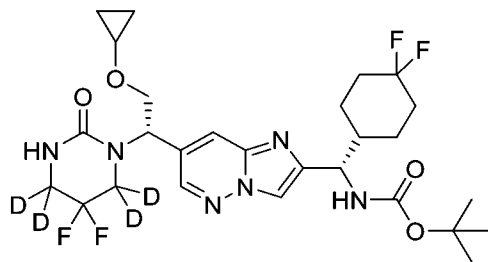
【0391】 步驟C：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。將燒瓶中裝入攪拌子、三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (435 mg, 0.63 mmol, 步驟B)、乙醇(3.3 mL)、及胼單水合物(0.42 mL, 6.3

mmol)。將反應在rt下攪拌2 h。接著將反應分配在水與乙酸乙酯之間，將層分離，並將水層進一步用乙酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮成玻璃狀固體(71%)。

【0392】 步驟D：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。將燒瓶中裝入三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (241 mg, 0.43 mmol, 步驟C)、THF (8.6 mL)、CDI (209 mg, 1.3 mmol)、及DIPEA (0.22 mL, 1.3 mmol)。將反應升溫至60°C並攪拌1 h。將反應冷卻至rt，並分配在水與乙酸乙酯之間。將層分離，並將水相進一步用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，並藉由矽膠層析法(0至100%乙酸乙酯(w/10% MeOH)：己烷)純化，以得到呈玻璃狀固體之標題化合物(45%)。

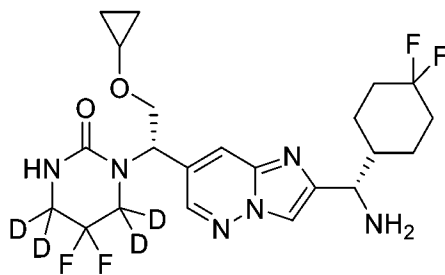
【0393】 步驟E：1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。將燒瓶中裝入三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (105 mg, 0.18 mmol, 步驟D)、及TFA (1 mL)。將反應在rt下攪拌5 min，接著濃縮。將殘餘物分配在NaHCO₃飽和水溶液與乙酸乙酯之間。將有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出黃色固體(100%)。

【0394】 中間物29：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*))-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯



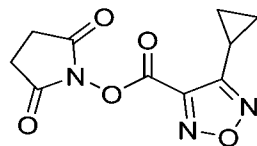
【0395】 標題化合物係如中間物10所述，使用3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯（中間物27）代替3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯，及三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物14）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備（30%產率）。

【0396】 中間物30：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄



【0397】 標題化合物係如中間物28，步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物29）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備（71%產率）。

【0398】 中間物31：2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯

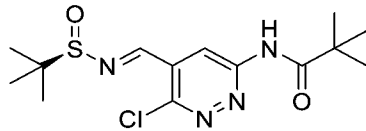


【0399】 步驟A：4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧基氯。將燒瓶中裝入4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(200 mg, 1.3 mmol)、及DCM (2.5 mL)，並冷卻至0°C。接著，添加草醯氯(0.22 mL, 2.6 mmol)及一滴DMF。將所得混合物在其升溫至rt時攪拌1 h。將混合物濃縮成黃色油狀物，且不經進一步純化即使用。

【0400】 步驟B：2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯將來自步驟A之殘餘物溶解於DCM (3.2 mL)中並冷卻至0°C。向溶液中添加 *N*-羥基琥珀醯亞胺(231 mg, 1.9 mmol)、及DIPEA (0.34 mL, 1.9 mmol)。將反應在其升溫至rt時攪拌1 h。將反應藉由添加水(3 mL)淬熄，將層分離。將有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將此物質藉由矽膠層析法

(0至100%乙酸乙酯(含10% MeOH)/己烷)純化，以得到呈透明油狀物之標題化合物(40%產率)。

【0401】 中間物32：*(R,E)*-*N*-(5-(((三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺



【0402】 步驟A：*N*-(6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。在0℃下在氮氣氣氛下向6-氯嗒吡-3-胺(350 g, 2.70 mol)、及吡啶(427 g, 5.40 mol)於DCM (5000 mL)中之攪拌溶液中滴加2,2-二甲基丙醯氯(814 g, 6.75 mol)。在氮氣氣氛下將所得混合物在rt下攪拌2 h。使用NaHCO₃ (aq.)飽和水溶液將混合物鹼化至pH 7~8，並將所得混合物用DCM (3×3 L)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×2 L)及水(1×2 L)洗滌、以無水Na₂SO₄乾燥。在過濾之後，將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由用石油醚(2 L)研磨純化。藉由過濾收集沈澱固體，以得到標題化合物，產率為87%。

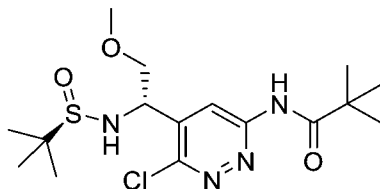
【0403】 步驟B：*N*-(6-氯-5-碘嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。在-60℃下在氮氣氣氛下向TMPMgCl.LiCl (6.8 L, 6.8 mol)之攪拌溶液中滴加於THF (5.0 L)中之*N*-(6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺(560 g, 2.62 mol，步驟A)。將所得混合物在-55℃下在氮氣氣氛下攪拌2.5 h，接著在-60℃下滴加於THF (3.0 L)中之碘(998 g, 3.93 mol)。將所得混合物在-55℃下再攪拌1 h，接著在-40℃下將反應藉由添加飽和NH₄Cl (aq.)(2 L)淬熄。將所得混合物用EtOAc (3×3 L)萃取，並將合

併之有機層用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_4$ 水溶液(1×2 L)、及鹽水(1×2 L)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（33% EtOAc /石油醚）純化，以得到標題化合物，產率為69%。

【0404】 步驟C：*N*-(6-氯-5-甲醯基嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。在0°C下在氮氣氣氛下向*N*-(6-氯-5-碘嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（607 g，1.79 mol，步驟B）於THF (6.0 L)中之攪拌溶液中分批添加NaH於礦物油(93.0 g, 2.32 mol)中之60%分散液。將所得混合物在rt下在氮氣氣氛下攪拌30 min，並在-60°C下滴加異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex) (1.99 L, 2.59 mol)。將所得混合物在-55°C下再攪拌1.5 h，接著在-60°C下滴加於THF (700 L)中之二甲基甲醯胺(653 g, 8.94 mol)。將所得混合物在rt下再攪拌1 h，然後在0°C下藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液(2 L)淬熄。將所得混合物用EtOAc (3×3 L)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×2 L)及水(1×2 L)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0405】 步驟D：*(R,E)*-*N*-(5-(((三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。在rt下向*N*-(6-氯-5-甲醯基嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（372 g，1.54 mol，步驟C）、及*(R)*-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(243 g, 2.00 mol)於DCM (2.20 L)中之攪拌溶液中分批添加硫酸氫鉀(272 g, 2.00 mol)。將所得混合物在rt下攪拌整夜，接著在rt下用水(2 L)淬熄。將混合物用DCM (3×1.5 L)萃取，並將合併之有機層用水(1×1 L)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並藉由矽膠管柱層析法（25% EtOAc /石油醚）純化，以得到標題化合物，經2個步驟之產率為60%。

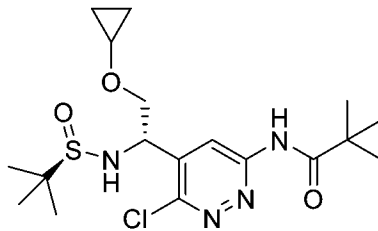
【0406】 中間物33：*N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺基)胺基)-2-甲氧基乙基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺



【0407】 在rt下在氮氣氣氛下向鎂(47.4 g, 1.95 mol)於THF (360 mL)中之攪拌溶液中滴加二溴乙烷(13.7 g, 74.0 mmol)。將所得混合物在rt下在氮氣氣氛下攪拌30 min，並添加額外的二溴乙烷(60.0 g, 222 mmol)。接著將反應混合物加熱至40℃，分批添加氯化汞(4.72 g, 17.4 mmol)，並將反應混合物在rt下再攪拌20 min。接著在rt下滴加於甲苯(30 mL)中之MOMBr (22.1 g, 177 mmol)並再攪拌20 min。接著將反應混合物冷卻至-15℃，隨後滴加更多的於甲苯(270 mL)中之MOMBr (200 g, 1.60 mol)，並將所得混合物在-15℃下攪拌40 min。向混合物中分批添加LiCl (74.0 g, 1.74 mol)，並將所得混合物在-15℃下攪拌30 min。在-20℃下向混合物中滴加於THF (360 mL)中之(*R,E*)-*N*-(5-(((三級丁基亞磺基)亞胺基)甲基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺 (60.0 g, 174 mmol，中間物32)。將所得混合物在-10℃下再攪拌30 min。將反應藉由在0℃下添加飽和NH₄Cl (aq.) (5 L)淬熄。將混合物用EtOAc (3×2 L)萃取，並將合併之有機層用水(1×2 L)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並依序藉由矽膠管柱層析法 (50% EtOAc /石油醚)、逆相快速層析法(40%) MeCN /水(0.1%

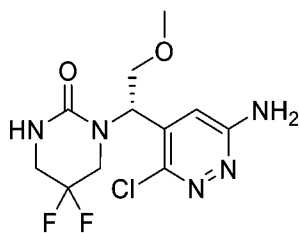
NH₄HCO₃)、及掌性SFC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 5 μm, 5 × 25 cm, 30% MeOH / CO₂)純化，以得到為第二洗提異構物之標題化合物，產率為21%。

【0408】 中間物34：N-(5-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丙氧基乙基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺



【0409】 標題化合物係以類似於中間物13之方式，使用(*R,E*)-N-(5-(((三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺（中間物32）代替三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嘧啶-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。將產物藉由矽膠層析法（0至80% EtOAc /石油醚）、製備型HPLC（Xtimate C18, 10 μm, 40 × 150 mm, 35至65% MeCN /水（0.05% NH₃水溶液，含10 mM NH₄HCO₃））、及掌性SFC（DAICEL CHIRALPAK AD, 10 μm, 30 × 250 mm, 10% EtOH（含0.1%氨水）/CO₂）純化，以得到為第二洗提流份之標題化合物，產率為6%。

【0410】 中間物35：(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0411】 步驟A：(S)-N-(5-(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺。在室溫下向N-(5-((S)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺（中間物33，8.00 g，20.5 mmol）於EtOAc (102 mL)中之攪拌溶液中添加HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4 M, 20.5 mL, 81.9 mmol)。在5 h之後，將反應混合物用己烷(150 mL)及水(200 mL)稀釋。將層分離，並將有機層用HCl水溶液(0.05 M, 2 × 50 mL)萃取。將合併之水層用EtOAc (50 mL)稀釋，並用3 M NaOH水溶液調至pH 11。將層分離，並將水層用EtOAc (4 × 50 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，以給出呈固體之標題化合物（>99%產率，含有大量痕量EtOAc），其不經進一步純化即使用。

【0412】 步驟B：(S)-N-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺。在N₂氣氛下向(S)-N-(5-(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺（5.87 g，20.6 mmol，步驟A）於ACN (68.8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (5.75 mL, 33.0 mmol)、及3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(10.8 g, 28.9 mmol)，並將反應混合物加熱至55°C。在23 h之後，添加額外份的DIPEA (0.90 mL, 5.22 mmol)、及3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(1.60 g, 4.29 mmol)並再繼續加熱72 h。將反應混合物濃縮，並藉由矽膠層析法（10至50%丙酮於己烷（含0.1% TEA V/V）中）純化，以給出標題化合物(80%)。

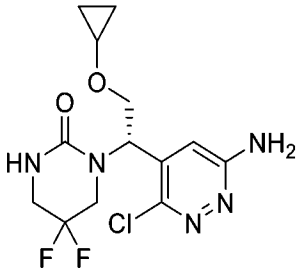
【0413】 步驟C：(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮。向(S)-N-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡 -3-基)三甲基乙醯胺 (4.11 g, 8.06 mmol, 步驟B) 於1,4-二噁烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加H₂SO₄水溶液 (3 M, 80.6 mL, 242 mmol), 並將反應混合物加熱至60°C持續6 h。將反應混合物冷卻至rt, 用EtOAc (80 mL)及水(80 mL)稀釋, 冷卻至0°C, 並在攪拌下以分批之方式用NaHCO₃ (40 g)處理 (氣體逸出)。將反應混合物用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)稀釋, 並將層分離。將水層用EtOAc (4 × 100 mL)萃取, 並將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥並濃縮, 以給出呈固體之標題化合物 (>99%產率, 伴有極微量EtOAc), 其不經進一步純化即使用。

【0414】 步驟D：(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺。向(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮 (3.43 g, 8.06 mmol, 步驟C) 於EtOH (115 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.20 mL, 24.2 mmol), 並將反應混合物加熱至40°C持續56 h。將反應混合物冷卻至0°C, 過濾並將濾餅用冰冷EtOH (3 × 5 mL)洗滌。將濾液蒸發至乾, 以給出標題化合物(98%), 其不經進一步純化即使用。

【0415】 步驟E：(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮。向CDI (1.40 g, 8.63 mmol)於THF (200 mL)中之冷(0°C)攪拌溶液中以逐滴之方式添加(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺 (2.22 g, 7.51 mmol, 步驟D) 之懸浮液歷時5 min。在2 h之後, 使反應混合物升溫至rt並攪拌12 h。接著將反應混合物加熱至60°C持續

6 h。將反應混合物冷卻至rt，蒸發至乾，並藉由逆相鹼性HPLC法（X-Bridge Prep C18 5 μm管柱50 × 250 mm，5至100%乙腈/水（含20 nM NH₄OH））純化。將含有流份之產物凍乾，以給出呈白色固體之標題化合物（71%產率）。

【0416】 中間物36：(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮



【0417】 步驟A：(S)-N-(5-(1-(6-胺基-2-環丙氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物係以類似於中間物35步驟A之方式，使用N-(5-((S)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丙氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（中間物34）代替N-(5-((S)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺合成（99%產率），其不經進一步純化即使用。

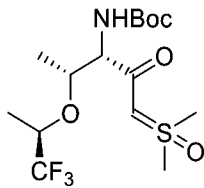
【0418】 步驟B：(S)-N-(6-氯-5-(2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物係以類似於中間物35步驟B之方式，使用(S)-N-(5-(1-(6-胺基-2-環丙氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（步驟A）代替(S)-N-(5-(1-(6-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺合成（78%產率）。

【0419】 步驟C：(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。標題化合物係以類似於中間物35步驟C之方式，使用(S)-N-(6-氯-5-(2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)嗒吡 -3-基)三甲基乙醯胺（步驟B）代替(S)-N-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡 -3-基)三甲基乙醯胺合成（99%產率，其不經進一步純化即使用）。

【0420】 步驟D：(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺。標題化合物係以類似於中間物35步驟D之方式，使用(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吲哚啉-1,3-二酮代替(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吲哚啉-1,3-二酮合成（99%產率，其不經進一步純化即使用）。

【0421】 步驟E：(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮。標題化合物係以類似於中間物35步驟E之方式，使用(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺（步驟D）代替(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺合成（18%產率）。

【0422】 中間物37：三級丁基((3S,4R)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯



【0423】 步驟A：*(R)*-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙酸。在0℃下將氫化鈉（3.5 g，88 mmol，於礦物油中之60%分散液）分批添加至(*R*)-1,1,1-三氟丙-2-醇(5.0 g, 44 mmol)於DMF (70 mL)中之溶液中。將所得混合物在rt下攪拌30 min，之後再冷卻至0℃。在0℃下添加(*S*)-2-溴丙酸(6.0 g, 40 mmol)於DMF (5 mL)中之單獨溶液，並使所得混合物升溫至rt並攪拌12 h。此時之後，將反應混合物倒入經冰冷淬之水(ice chilled water) (100 mL)中，並用MTBE (25 mL)萃取。藉由添加2 N HCl水溶液(15 mL)調整水層之pH直至混合物之pH係pH = 5至6為止。將此水層用MTBE (80 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物，產率為93%，其不經進一步純化即使用。

【0424】 步驟B：*(R)*-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醯胺。將圓底燒瓶中裝入(*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙酸（7.6 g，41 mmol，步驟A）、DMF (70 mL)、HATU (20 g, 53 mmol)、及DIPEA (18 mL, 102 mmol)。將混合物攪拌5 min，之後添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(*N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride) (6.0 g, 61 mmol)。將所得溶液攪拌12 h，在此之後，將反應用水(30 mL)淬熄，並用MTBE (50 mL)稀釋。將有機層分離，並將水層用MTBE (80 mL × 2)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將產物藉由矽膠層析法（9至17% EtOAc /石油醚）純化，以得到呈黃色油狀物之標題化合物，產率為58%。

【0425】 步驟C：*(R)*-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛。將圓底燒瓶中裝入(*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醯胺（5.4 g，24

mmol，步驟B）、及THF (300 mL)，冷卻至-78°C，然後分批添加LAH (4.5 g, 120 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌約1 h，隨後在-78°C下逐滴用水(20 mL)淬熄。添加酒石酸鉀鈉之飽和水溶液(120 mL)，並將溶液攪拌30 min，接著用MTBE (120 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，產率為100%，其不經進一步純化即使用。

【0426】 步驟D：*(S)*-2-甲基-*N*-((*R,E*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺。將圓底燒瓶中裝入(*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛 (7.4 g, 44 mmol，步驟C)、THF (250 mL)、CuSO₄ (28 g, 174 mmol)、(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7.9 g, 65 mmol)、及PPTS (2.2 g, 8.7 mmol)，並將所得混合物在30°C下攪拌16 h。將懸浮液通過矽藻土（例如，Celite®）過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將產物藉由矽膠層析法（0至50% EtOAc /石油醚）純化，以得到呈無色油狀物之標題化合物，產率為73%。

【0427】 步驟E：*(S)*-*N*-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。將(*S*)-2-甲基-*N*-((*R,E*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺 (8.7 g, 32 mmol，步驟D)、TMSCN (5.5 mL, 44 mmol)、Sc(OTf)₃ (3.1 g, 6.4 mmol)、及4 Å分子篩(5 g)於DCM (100 mL)中之混合物在rt下攪拌16 h。接著將反應過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法（0至60 EtOAc/石油醚）純化，提供呈無色油狀物之標題化合物，產率為79%。

【0428】 步驟F：*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫。將(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (7.6 g, 25 mmol，步驟E) 溶解在於1,4-二噁烷(120 mL)及水(20 mL)中之4M

HCl中。將所得混合物在80℃下攪拌16 h。接著將反應冷卻至rt並濃縮至乾，以得到呈棕色油狀物之標題化合物，在假設100%產率下，其不經進一步純化即使用。

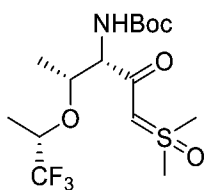
【0429】 步驟G：*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸。

【0430】 將圓底燒瓶中裝入*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫(7.3 g, 25 mmol, 步驟F)、THF (100 mL)、及1 M NaOH水溶液(101 mL)並使其在rt下攪拌0.5 h。接著一次性添加Boc₂O (5.5 g, 25 mmol)並使反應在rt下攪拌16 h。將反應混合物倒入水(100 mL)中並將該雙相混合物用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。接著將水層用檸檬酸酸化至pH 3至4。接著將酸性水層用EtOAc (3 × 100 mL)萃取，並將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，產率為88%，其不經進一步純化即使用。

【0431】 步驟H：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯向碘化三甲基鎢(trimethylsulfoxonium iodide) (15.5 g, 49.2 mmol)於THF (250 mL)中之懸浮液中添加1 M三級丁醇鉀之THF溶液(73.7 mL, 73.7 mmol)。將混合物在rt下攪拌2 h。在單獨的燒瓶中，將*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸(15.5 g, 49.2 mmol, 步驟G)於THF (250 mL)中之溶液冷卻至0℃，一次性裝入CDI (9.57 g, 59.0 mmol)，並在0℃下攪拌2 h。接著將此溶液滴加至先前製備之溶液中，並使其在25℃下攪拌2 h。接著將反應混合物倒入水(200 mL)中，並用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將產物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc/石油醚)及

掌性SFC (DAICEL CHRALPAK AD, 10 μ m, 50 $\times$ 250 mm, 20% EtOH (含 0.1%的25% NH₃水溶液) / CO₂) 純化, 以得到為第一洗提流份之標題化合物, 產率為21%。

【0432】 中間物38：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯



【0433】 步驟A：(*R*)-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙酸。標題化合物係以類似於中間物37步驟A之方式, 使用(*S*)-1,1,1-三氟丙-2-醇代替(*R*)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成, 產率為80%。

【0434】 步驟B：(*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醯胺。標題化合物係以類似於中間物37步驟B之方式, 使用(*R*)-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙酸 (步驟A) 代替(*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙酸合成, 產率為46%。

【0435】 步驟C：(*R*)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛。標題化合物係以類似於中間物37步驟C之方式, 使用(*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醯胺 (步驟B) 代替(*R*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醯胺合成, 產率為80%。

【0436】 步驟D：(S)-2-甲基-*N*-((*R,E*)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺。標題化合物係以類似於中間物37步驟D之方式，使用(*R*)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛（步驟C）代替(*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛合成，產率為55%。

【0437】 步驟E：(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。標題化合物係以類似於中間物37步驟E之方式，使用(*S*)-2-甲基-*N*-((*R,E*)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺（步驟D）代替(*S*)-2-甲基-*N*-((*R,E*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺合成，產率為91%。

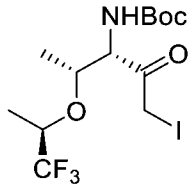
【0438】 步驟F：*O*-((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫。標題化合物係以類似於中間物37步驟F之方式，使用(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（步驟E）代替(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺合成，假設100%產率。

【0439】 步驟G：*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸。標題化合物係以類似於中間物37步驟G之方式，使用*O*-((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫（步驟F）代替*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫合成，且不經進一步純化即使用。

【0440】 步驟H：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物37步驟H之方式，使用*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸（步驟G）代替*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸

合成。將產物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc/石油醚）及掌性SFC（DAICEL CHRALPAK AD，10 μ m，50 $\times$ 250 mm，15% EtOH（含0.1%的25% NH₃水溶液）/ CO₂）純化，以得到為第一洗提流份之標題化合物，產率為19%。

【0441】 中間物39：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯

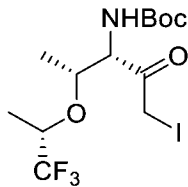


【0442】 步驟A：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯。在N₂氣氛下將烘箱乾燥之圓底燒瓶中裝入無水氯化鋰(120 mg, 2.85 mmol)及三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯(400 mg, 1.03 mmol, 中間物37)。添加無水THF (7.2 mL)，將反應冷卻至0°C，接著滴加甲烷磺酸(71.5 μL, 1.01 mmol)。將反應維持在0°C下10 min，接著加熱至60°C持續3 h。此時之後，將混合物冷卻至rt，用H₂O稀釋，並用1:1 EtOAc：己烷萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0443】 步驟B：三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯。將三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三

氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯 (354 mg, 1.02 mmol, 步驟A) 及NaI (1.53 g, 10.2 mmol)於丙酮中之混合物在rt下攪拌1 h, 接著用EtOAc稀釋並過濾。將濾液用硫代硫酸鈉飽和水溶液洗滌, 接著以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並濃縮, 以得到標題化合物, 其不經進一步純化即使用。

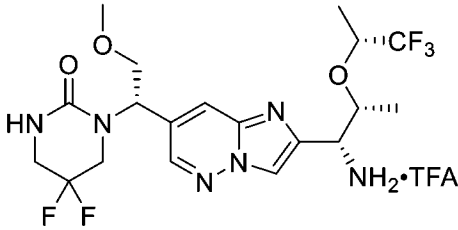
【0444】 中間物40: 三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯



【0445】 步驟A: 三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟A之方式, 使用三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯 (中間物38) 代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成, 且不經進一步純化即使用。

【0446】 步驟B: 三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟B之方式, 使用三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯 (步驟A) 代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成, 其不經進一步純化即使用。

【0447】 中間物41：(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-胺三氟乙酸酯



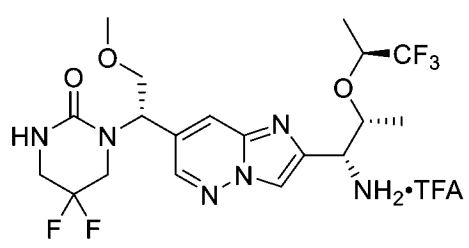
【0448】 步驟A：三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯。將烘箱乾燥之圓底燒瓶中裝入(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (80 mg, 0.25 mmol, 中間物35)、及活化之4 Å分子篩、及DMA (3.3 mL)。添加三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯 (273 mg, 0.62 mmol, 中間物39) 於DMA (2 mL)中之單獨溶液，並在N₂氣氛下將反應加熱至50°C持續16 h。此時之後，將反應冷卻至rt，並以矽藻土（例如，Celite®）過濾。接著將濾液用5% LiCl溶液稀釋並將水層用EtOAc (3x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將產物藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化，以得到標題化合物，產率為82%。

【0449】 步驟B：三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯。將三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基

四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯 (125 mg , 0.203 mmol , 步驟A) 溶解於EtOH (15.6 mL)及TFE (10 mL)中並依序添加甲酸銨(192 mg, 3.05 mmol) 、及10% wt Pd/C (124 mg) 。在N₂氣氛下將所得非均相溶液加熱至85°C持續1 h 。接著將反應混合物通過矽藻土 (例如 , Celite®) 過濾 , 在減壓下濃縮 , 且不經進一步純化即使用。

【0450】 步驟C：(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銨三氟乙酸酯。將三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯 (118 mg , 0.203 mmol , 步驟B) 溶解於DCM (6.6 mL)中並冷卻至0°C 。接著滴加TFA (6.5 mL) , 並使所得混合物攪拌40 min 。此時之後 , 將反應在減壓下濃縮 , 以得到標題化合物 , 其不經進一步純化即使用。

【0451】 中間物42：(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銨三氟乙酸酯



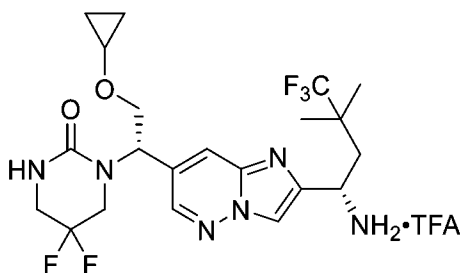
【0452】 步驟A：三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41，步驟A之方式，使用三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯（中間物40）代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，在矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）之後產率為68%。

【0453】 步驟B：三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41，步驟B之方式，使用三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，在矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）之後產率為74%。

【0454】 步驟C：(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銨三氟乙酸酯。標題化合物係以類似於中間物41，步驟C之方式，使用三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基

基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0455】 中間物43：(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-胺三氟乙酸酯



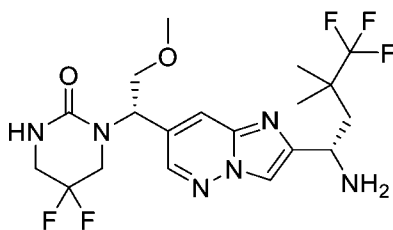
【0456】 步驟A：三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41，步驟A之方式，使用(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物36）代替(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡 -4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(*S*)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯代替三級丁基(3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，在矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）之後產率為>99%。

【0457】 步驟B：三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)

胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41，步驟B之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0458】 步驟C：*(S)*-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-銨三氟乙酸酯標題化合物係以類似於中間物41，步驟C之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(*2H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0459】 中間物44：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 -7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(*1H*)-酮



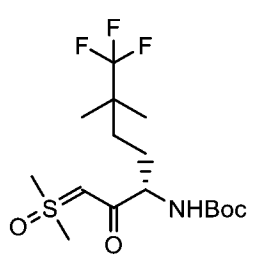
【0460】 步驟A.三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯。向烘箱乾燥之N₂沖洗之小瓶中添加烘箱乾燥之4 Å分子篩(3.5 g)、(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮(中間物35, 138 mg, 0.43 mmol)、三級丁基(*S*)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯(910 mg, 2.15 mmol)、及二甲基乙醯胺(9 mL)。將反應混合物加熱(50°C)並攪拌72 h, 此時添加額外份的三級丁基(*S*)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯(1.27 g, 3.00 mmol)。再過36 h之後, 添加最後一份的三級丁基(*S*)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯(280 mg, 0.66 mmol), 並再繼續加熱36 h。將反應混合物冷卻至rt, 過濾, 並將固體用EtOAc (10 mL)及DCM (10 mL)洗滌。將濾液用鹽水(50 mL)稀釋, 並將層分離。將水層用EtOAc (3 × 20 mL)萃取並將合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)、NaS₂O₃飽和水溶液(1 × 20 mL)、及鹽水(1 × 20 mL)洗滌。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥, 濃縮, 並藉由矽膠層析法(5至60%丙酮於己烷(含0.1% TEA V/V)中)純化, 以給出標題化合物(48%)。

【0461】 步驟B。三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯。向甲酸銨(194 mg, 3.08 mmol)及10% Pd/C (126 mg, 乾燥)於EtOH (20 mL)中之懸浮液中添加三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯(123 mg, 0.21 mmol, 步驟A)。將反應混合物與氮氣鼓泡器附接, 加熱(80°C)並攪拌70分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 以矽藻土(例如,

Celite®) 過濾，並用EtOH (20 mL)洗滌。將濾液蒸發至乾並分配在NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)與DCM (20 mL)之間。將層分離並將水層用DCM (1 × 20 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以給出標題化合物(99%)，其不經進一步純化即使用。

【0462】 步驟C.1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係如中間物20之合成步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，以提供標題化合物(100%)，其不經進一步純化即使用。

【0463】 中間物45：三級丁基(*S*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯



【0464】 步驟A：1,1,1-三氟-4-碘-2,2-二甲基丁烷。向4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-醇(9.75 g, 62.5 mmol)於DCM (125 mL)中之攪拌溶液中添加三苯膦(24.6 g, 93.7 mmol)、及咪唑(5.53 g, 81.2 mmol)，並將所得混合物冷卻至0°C。接著分批添加碘(23.8 g, 93.7 mmol)並將混合物攪拌24 h，此時將其用NaHCO₃

飽和水溶液淬熄並攪拌15 min。將有機層移除並依序用NaHCO₃半飽和水溶液及鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮成殘餘物。向殘餘物中添加冷淬之己烷(50 mL)，並將混合物劇烈攪拌10 min，此時形成白色沉澱物。將白色固體藉由通過二氧化矽墊過濾移除，並將固體用第二份冷淬之己烷洗滌。將濾液濃縮，以得到呈透明、無色油狀物之標題化合物（66%產率），其不經進一步純化即使用。

【0465】 步驟B：(2*R*, 5*S*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2,5-二氫吡嘧啶。在-78°C下向(*R*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡嘧啶(0.66 g, 3.59 mmol)於THF (7 mL)中之攪拌溶液中添加*t*-BuLi (2.33 mL, 3.95 mmol, 1.7 M於戊烷中)，並使反應物在-78°C下攪拌。在1 h之後，滴加1,1,1-三氟-4-碘-2,2-二甲基丁烷(1.05 g, 3.95 mmol, 步驟A)於THF (6 mL)中之溶液，並將反應在室溫下攪拌24 h。將反應藉由添加磷酸鹽緩衝水溶液(50 mL, 0.1 M, pH 7)淬熄並用二乙醚稀釋。將有機層移除，並將水層用二乙醚(2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層以無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，以給出油狀物。此油狀物之LC/MS顯示為非鏡像異構物之混合物，比率為~1.5:1。將此混合物藉由矽膠層析法(0至30%乙酸乙酯於己烷中)分離，以得到第一洗提異構物(50%產率)，將其指定為*R,S*非鏡像異構物，呈黃色油狀物。單離第二洗提異構物(指定為*R,R*非鏡像異構物)(2*R*,5*R*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2,5-二氫吡嘧啶，產率為28%。

【0466】 步驟C：甲基(*S*)-2-胺基-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸酯。在室溫下向(2*R*,5*S*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2,5-二氫吡嘧啶(1.15 g, 3.57 mmol, 步驟B第一洗提異構物)於ACN (14.3 mL)中之攪拌溶液

中添加HCl水溶液(14.3 mL, 1 M)。在攪拌2 h之後，在0°C下將反應混合物倒入NaHCO₃飽和水溶液中，接著用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出油狀物，其不經進一步純化即使用。

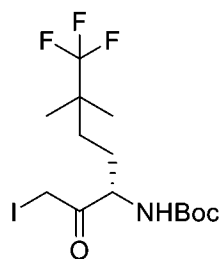
【0467】 步驟D：甲基(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸酯。向甲基(*S*)-2-胺基-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸酯 (810.6 mg, 3.57 mmol, 步驟C) 於DCM (15.1 mL)中之攪拌溶液中添加Boc₂O (1.56 g, 7.14 mmol)。在24 h之後，將反應用aq. HCl (10 mL, 1 M)淬熄，並將層分離。將有機層用aq. HCl (10 mL, 1 M)、水、鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥、過濾並濃縮，以給出油狀物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0468】 步驟E：(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸。在0°C下向甲基(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸酯 (925 mg, 2.83 mmol, 步驟D) 於THF (22.4 mL)中之攪拌溶液中添加aq. LiOH (8.50 mL, 1 M)，並將所得混合物攪拌2 h。接著使用aq. HCl (1 M)將反應混合物酸化至pH 2。將混合物用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出透明油狀物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0469】 步驟F：三級丁基(*S*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯。向氯化三甲基銻(0.581 g, 4.52 mmol)於THF (7 mL)中之懸浮液中添加*t*-BuOK溶液 (4.24 mL, 4.24 mmol, 1 M於THF中)，並使所得溶液攪拌2 h。單獨地，向冷卻至0°C之(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟-5,5-二甲基己酸 (885 mg, 2.83 mmol, 步驟E) 於THF (7

mL)中之溶液中添加CDI (550 mg, 3.39 mmol)，並將所得混合物在0°C下攪拌2 h。接著將此混合物經由導管添加至三甲基銻衍生之懸浮液中，並將所得混合物在rt下攪拌。在2 h之後，將反應混合物通過矽藻土（例如，Celite®）過濾，濃縮，並經由矽膠層析法（0至100%乙酸乙酯於己烷中）純化，以得到呈白色發泡體之標題化合物（56%產率）。

【0470】 中間物46：三級丁基(*S*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯

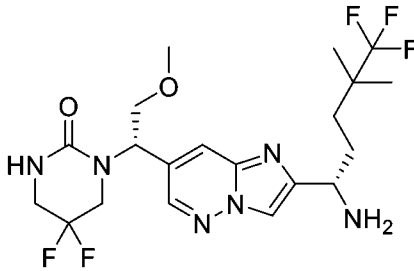


【0471】 步驟A：三級丁基(*S*)-(1-氯-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟A之方式，使用三級丁基(*S*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物45）代替三級丁基((3*S*,4*R*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用。

【0472】 步驟B：三級丁基(*S*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟B之方式，使用三級丁基(*S*)-(1-氯-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級

丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用。

【0473】 中間物47：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



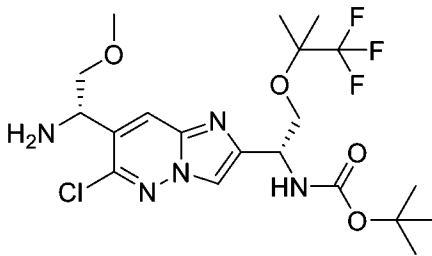
【0474】 步驟A：三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物44步驟A之方式，使用三級丁基(*S*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物46）代替三級丁基(*S*)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯合成，以提供呈棕色油狀物之標題化合物（20%產率）。

【0475】 步驟B：三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物44步驟B之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并

[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯合成，以提供呈棕色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0476】 步驟C：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物44步驟C之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯合成，以得到呈黃色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0477】 中間物48：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯



【0478】 步驟A：(*S*)-*N*-(5-(1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒咩-3-基)三甲基乙醯胺。在rt下向*N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒咩-3-基)三甲基乙醯胺（8.00 g，20.5 mmol，中間物33）於EtOAc (102 mL)中之攪拌溶液中添加HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4 M, 20.5 mL, 81.9 mmol)。在5 h

之後，將反應混合物用己烷(150 mL)及水(200 mL)稀釋。將層分離，並將有機層用HCl水溶液(0.05 M, 2 × 50 mL)萃取。將合併之水層用EtOAc (50 mL)稀釋，並將該溶液之pH用3 M NaOH水溶液調整至pH 11。將層分離，並將水層用EtOAc (4 × 50 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，以給出呈固體之標題化合物(>99%產率，存在極微量EtOAc)，其不經進一步純化即使用。

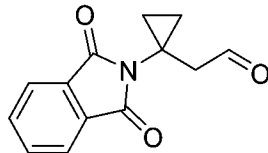
【0479】 步驟B：*(S)*-*N*-(6-氯-5-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲氧基乙基)嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺。向*(S)*-*N*-(5-(1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺(1.17 g, 4.07 mmol, 步驟A)及異苯并呋喃-1,3-二酮(0.81 g, 5.48 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.1 mL, 6.3 mmol)，並將所得溶液加熱至100°持續17 h。將反應混合物冷卻至rt並濃縮成殘餘物，接著藉由矽膠層析法(0至100%EtOAc於己烷中)純化，以給出標題化合物(89.5%)。

【0480】 步驟C：*(S)*-2-(1-(6-胺基-3-氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙基)異吡啶啉-1,3-二酮。向50 mL梨形燒瓶中裝入*(S)*-*N*-(6-氯-5-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲氧基乙基)嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺(1.2 g, 2.9 mmol, 步驟B)、1,4-二噁烷(7.2 mL)，接著添加6 M H₂SO₄ (4.8 mL, 28.8 mmol)，並將所得黃色溶液在60°C下加熱11 h。接著將此溶液冷卻至0°C，並藉由緩慢添加58.7 mL的碳酸氫鈉飽和水溶液將pH調節至pH 8。將此混合物之水溶液部分用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出棕色油狀物。將產物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc於己烷中)純化，以給出呈白色發泡體之標題化合物(74.1%)。

【0481】 步驟D：三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物41之合成步驟A所述，使用(*S*)-2-(1-(6-胺基-3-氯嗒咩-4-基)-2-甲氧基乙基)異吡啶啉-1,3-二酮（步驟C）代替(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒咩-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(*S*)-(4-碘-3-側氧基-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸酯代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯製備，以提供呈棕色油狀物之標題化合物(65%)。

【0482】 步驟E：三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向於EtOH (5 mL)中之三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（473 mg，0.756 mmol，步驟D）中添加胼單水合物(565 μ L, 7.56 mmol)，並將所得紅棕色溶液在rt下攪拌4 h。將混合物濃縮成殘餘物，將其接著用H₂O (5 mL)稀釋並用EtOAc (3 $\times$ 5 mL)萃取。將NaCl（固體）添加至此混合物中，以促進水層及有機層之分離。將有機層以無水MgSO₄乾燥，過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法（0至5%（2 M NH₃於MeOH中）/ DCM）純化，以給出呈棕色油狀物之標題化合物(95%)。

【0483】 中間物49：2-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙基)乙醛

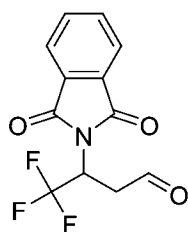


第191頁，共 415 頁(發明說明書)

【0484】 步驟A. 2-(1-(2-羥乙基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮。在N₂下向2-(1-胺基環丙基)乙-1-醇鹽酸鹽(3.40 g, 24.7 mmol)、1,3-二側氧基異吲哚啉-2-羧酸乙酯(6.04 g, 27.6 mmol)及無水THF (60 mL)之混合物中滴加DIPEA (14.4 mL, 82.4 mmol)歷時1 min。將所得混合物在75°C下加熱2 d。將混合物用水(100 mL)稀釋並用DCM (3 × 100 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供淡黃色油狀物。將油狀物藉由矽膠層析法(0至30% EtOAc /石油醚)純化，以提供呈白色固體之標題化合物(34%產率)。

【0485】 步驟B：2-(1-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)環丙基)乙醛。將2-(1-(2-羥乙基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(100 mg, 0.430 mmol, 步驟A)、戴斯-馬丁過碘烷(367 mg, 0.860 mmol)、NaHCO₃ (254 mg, 3.03 mmol)、4 Å分子篩(200 mg)、及無水DCM (10 mL)之混合物在rt下攪拌1 h。接著將混合物過濾並濃縮至乾，以提供淡黃色油狀物。將油狀物藉由矽膠層析法(0至30% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(61%產率)。

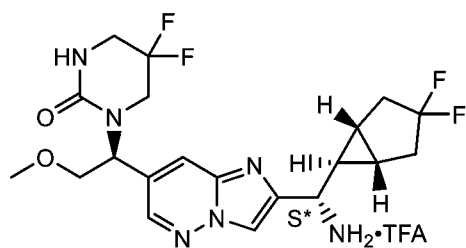
【0486】 中間物50：3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-4,4,4-三氟丁醛



【0487】 步驟A. 2-(1,1,1-三氟-4-羥基丁-2-基)異吡啶-1,3-二酮。在N₂下向3-胺基-4,4,4-三氟丁-1-醇(5.04 g, 35.2 mmol)、1,3-二側氧基異吡啶-2-羧酸乙酯(8.50 g, 38.8 mmol)及無水THF (100 mL)之混合物中添加DIPEA (20.3 mL, 116 mmol)。將所得混合物在75°C下加熱40 h。將混合物濃縮至乾，接著溶解於DCM (100 mL)中並用2 M HCl水溶液(2 × 50 mL)洗滌。將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾，以提供黃色膠狀物。將膠狀物初步藉由矽膠層析法(0至50% EtOAc /石油醚)純化，接著進一步藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18, 5 μm, 30 × 150 mm, 31至61% MeCN /水(甲酸))純化，以提供呈黃色油狀物之標題化合物(31%產率)。

【0488】 步驟B. 3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁醛。將2-(1,1,1-三氟-4-羥基丁-2-基)異吡啶-1,3-二酮(500 mg, 1.83 mmol, 步驟A)、NaHCO₃ (769 mg, 9.15 mmol)、及無水DCM (15 mL)之混合物在冰浴中冷卻至0°C，接著一次性添加戴斯-馬丁過碘烷(1.16 g, 2.75 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌1 h。到時之後，將混合物用Na₂S₂O₃飽和水溶液(100 mL)逐滴處理歷時30 min，接著用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供白色固體。將固體物藉由矽膠層析法(20至50% EtOAc /石油醚)純化，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(66%產率)。

【0489】 中間物51：(S*)-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲銨2,2,2-三氟乙酸酯



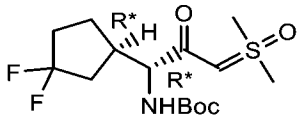
【0490】 步驟A：三級丁基((*S**)-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟A之方式，使用三級丁基((*S**)-1-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成。將標題化合物（70%產率）藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化。

【0491】 步驟B：三級丁基((*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟B之方式，使用三級丁基((*S**)-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成。將標題化合物（68%產率）經由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化。

【0492】 步驟C：(*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲銨

2,2,2-三氟乙酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟C之方式，使用三級丁基((*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成。在假設定量產率下，標題化合物不經進一步純化即使用。

【0493】 中間物52：三級丁基((*R**)-1-((*R**)-3,3-二氟環戊基)-3-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-2-側氧基丙基)胺甲酸酯



【0494】 步驟A：(*S*)-*N*-((*E*)-(3,3-二氟環戊基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。標題化合物係以類似於中間物37步驟D之方式，使用3,3-二氟環丙烷-1-甲醛代替(*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙醛合成，產率為43%。發現該物質隨著時間推移差向異構化，並將其用於步驟B中。

【0495】 步驟B：(*S*)-*N*-氰基(3,3-二氟環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。標題化合物（90%產率）係以類似於中間物37步驟E之方式，使用(*S*)-*N*-((*E*)-(3,3-二氟環戊基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（步驟A）代替(*S*)-2-甲基-*N*-((*R*,*E*)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺合成。

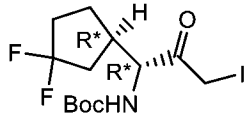
【0496】 步驟C：羧基(3,3-二氟環戊基)氯化甲銨。標題化合物係以類似於中間物37步驟F之方式，使用(*S*)-*N*-氰基(3,3-二氟環戊基)甲基)-2-甲基丙烷-2-

亞磺醯胺（步驟B）代替(S)-N-((1*R*,2*R*)-1-氰基-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺合成，且不經進一步純化即使用。

【0497】 步驟D：2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-(3,3-二氟環戊基)乙酸。標題化合物係以類似於中間物37步驟G之方式，使用羧基(3,3-二氟環戊基)氯化甲銨（步驟F）代替*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸氯化氫合成，且不經進一步純化即使用。

【0498】 步驟E：三級丁基((*R*^{*})-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-3-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-2-側氧基丙基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物37步驟H之方式，使用2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-(3,3-二氟環戊基)乙酸（步驟D）代替*N*-(三級丁氧基羰基)-*O*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*L*-蘇胺酸合成。由於步驟A產物之差向異構化作用(epimerization)，所以形成四個非鏡像異構物。首先將此等非鏡像異構物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc / 己烷），接著藉由製備型酸性HPLC（YMC-Triart Prep C18 10 μ m管柱，50 $\times$ 250 mm，10至50%乙腈/水（0.225%甲酸））純化。接著使用SFC分離四個非鏡像異構物。該等化合物首先藉由（DAICEL CHIRALPAK IG，10 μ m，50 $\times$ 250 mm，35% EtOH（含0.1%的25% NH₃水溶液）/ CO₂）分離，隨後為藉由（DAICEL CHIRALPAK IG，10 μ m，50 $\times$ 250 mm，30% MeOH（含0.1%的25% NH₃水溶液）/ CO₂）的二次額外分離，在凍乾之後獲得純標題化合物，產率為10%。標題化合物之額外分析提供下列資料：分析型SFC，使用（DAICEL CHIRALPAK IG，3 μ m，5 $\times$ 100 mm，5至40% MeOH (0.05% DEA) / CO₂歷時4.5 min）滯留時間為3.82 min及 $[\alpha]_D^{23}$ 之旋光度= -28.6 (MeOH, c = 0.29)。

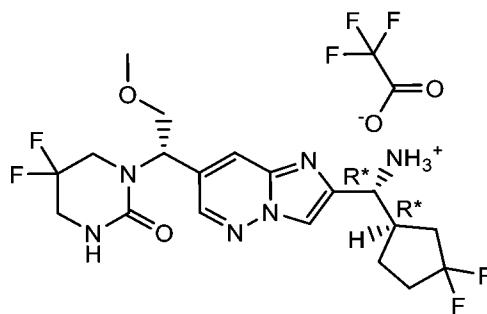
【0499】 中間物53：三級丁基((*R*^{*})-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯



【0500】 步驟A：三級丁基((*R*^{*})-3-氯-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-2-側氧基丙基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟A之方式，使用三級丁基((*R*^{*})-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-3-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基丙基)胺甲酸酯（中間物52）代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用（100%產率）。

【0501】 步驟B：三級丁基((*R*^{*})-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物39步驟B之方式，使用三級丁基((*R*^{*})-3-氯-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-2-側氧基丙基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-氯-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用（100%產率）。

【0502】 中間物54：(*R*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)甲銨2,2,2-三氟乙酸酯

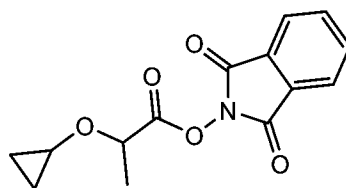


【0503】 步驟A：三級丁基((*R*^{*})-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟B之方式，使用三級丁基((*R*^{*})-1-((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯（中間物53）代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成。將標題化合物（61%產率）藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化。

【0504】 步驟B：三級丁基((*R*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟B之方式，使用三級丁基((*R*^{*})-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)((*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成。將標題化合物（>99%產率）藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化。

【0505】 步驟C： (R^*) -(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1($2H$)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2- b]嗒咩-2-基)((R^*)-3,3-二氟環戊基)甲胺2,2,2-三氟乙酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟C之方式，使用三級丁基((R^*)-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1($2H$)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2- b]嗒咩-2-基)((R^*)-3,3-二氟環戊基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1 R ,2 R)-1-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1($2H$)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2- b]嗒咩-2-基)-2-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用。

【0506】 中間物55：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯

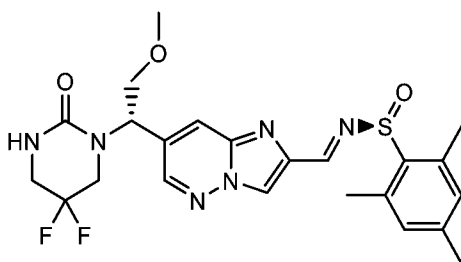


【0507】 步驟A：2-環丙氧基丙酸。標題化合物係以類似於中間物37步驟A之方式，使用環丙醇代替(R)-1,1,1-三氟丙-2-醇及2-溴丙酸代替(S)-2-溴丙酸合成，且不經進一步純化即使用。

【0508】 步驟B：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯。將2-環丙氧基丙酸（3.2 g，25 mmol，步驟A）、DMAP (310 mg, 2.50 mmol)、及2-羥基異吡啶啉-1,3-二酮(6.3 g, 37 mmol)在0°C下溶解於DCM (90 mL)中。單獨地，將DCC (5.7 g, 27 mmol)溶解於DCM (35 mL)中，接著將此DCC溶液滴加至反應混合物中。接著將反應升溫至rt，並使其攪拌整夜。接著將反應混合物通過矽

藻土（例如，Celite®）過濾，濃縮至乾，並藉由矽膠層析法（0至70% EtOAc/己烷）純化，以得到標題化合物（產率為65%）。

【0509】 中間物56：(S)-N-((E)-7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)亞甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺



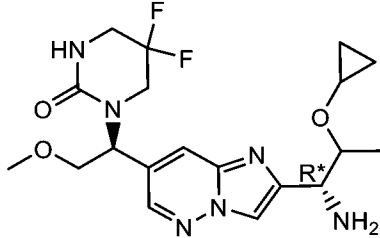
【0510】 步驟A：乙基(S)-6-氯-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-羧酸酯。將(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮（4.0 g，12 mmol，中間物35）溶解於EtOH (83 mL)中。依序添加4 Å分子篩(5 g)及溴丙酮酸乙酯(ethyl bromopyruvate) (3.5 mL, 25 mmol)，並將所得反應混合物加熱至70°C持續整夜。接著將反應混合物通過矽藻土（例如，Celite®）過濾並用EtOH洗滌。然後將溶液分配在DCM (50 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(80 mL)及NaS₂O₃水溶液(40 mL, 0.5 M)之間。將水層進一步用DCM (4 × 30 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮至乾，並藉由矽膠層析法（15至90%丙酮/己烷 (0.1% TEA)）純化，以得到呈棕褐色發泡體之標題化合物（產率為78%）。

【0511】 步驟B：乙基(*S*)-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-羧酸酯。將乙基(*S*)-6-氯-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-羧酸酯 (4.0 g, 9.7 mmol, 步驟A)、10% Pd/C (1.2 g, 9.7 mmol)、及28% NH₄OH (2.0 mL, 29 mmol)依序添加至含有MeOH (195 mL)之Parr振盪器(Parr shaker)中。接著將容器加壓至20 psi的H₂並振盪約1 h。此時之後，使反應容器減壓，並將反應混合物過濾並濃縮至乾。將殘餘物分配在EtOAc (40 mL)與NaHCO₃飽和水溶液之間。將水層進一步用DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用，產率為90%。

【0512】 步驟C：(*S*)-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-甲醛。將乙基(*S*)-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-羧酸酯 (3.4 g, 8.8 mmol, 步驟B)溶解於THF (88 mL)中並將反應混合物冷卻至-78°C。接著滴加DIBAL溶液 (24 mL, 24 mmol, 1 M於DCM中)歷時5 min。使反應混合物在-78°C下攪拌1.5 h，接著用羅雪鹽(10 g)、羅雪鹽之飽和水溶液(25 mL)、及EtOAc (75 mL)淬熄。使溶液升溫至rt並攪拌整夜。此時之後，將溶液用EtOAc (75 mL)、鹽水 (30 mL)、及0.1M HCl水溶液(40 mL)稀釋。將層分離，並將水層進一步用EtOAc (4 × 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用，產率為99%。

【0513】 步驟D：(S)-N-((E)-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)亞甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。將(S)-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-甲醛（2.9 g，8.7 mmol，步驟C）、及Cs₂CO₃ (20 g, 61 mmol)添加至DCM (115 mL)中。接著添加(S)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺(1.7 g, 9.5 mmol)並使反應在rt下攪拌4 h。將反應過濾並用DCM洗滌。將溶液濃縮至乾，接著用己烷(45 mL)及DCM (16 mL)研磨。將混濁溶液過濾並將固體乾燥，以得到標題化合物，產率為92%。

【0514】 中間物57：1-((S)-1-(2-((R*)-1-胺基-2-環丙氧基丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮

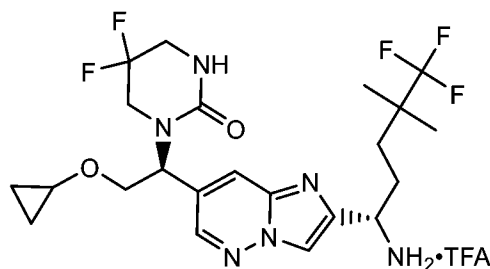


【0515】 步驟A：(S)-N-((1R*)-2-環丙氧基-1-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。將(S)-N-((E)-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)亞甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺（160 mg，0.32 mmol，中間物56）溶解於DMSO (4.9 mL)中，接著依序添加DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol)、二乙基1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯(160 mg, 0.63 mmol)、及1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯（180 mg，0.63

mmol，中間物55）。將反應混合物用N₂噴氣15 min，接著用450 nm光（40% LED強度，最大rpm風扇，攪拌：1000 rpm）照射3 h，此時之後，添加DIPEA (30 μ L, 0.16 mmol)、二乙基1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯(32 mg, 0.13 mmol)、及1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯(34 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物再噴氣5 min，並再照射30 min（450 nm光（40% LED強度，最大rpm風扇，攪拌：1000 rpm））。將反應混合物比用鹽水(30 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)、水(15 mL)、及EtOAc (30 mL)稀釋。將層分離並將水層用EtOAc (4 $\times$ 20 mL)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。接著將殘餘物藉由矽膠層析法（0至100%的（25% EtOH及0.1% TEA於EtOAc中）/ EtOAc）純化，以得到標題化合物，產率為52%。

【0516】 步驟B：1-((*S*)-1-(2-((*R**)-1-胺基-2-環丙氧基丙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物9之方式，使用(*S*)-*N*-((1*R**)-2-環丙氧基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用（100%產率）。

【0517】 中間物58：(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊-1-銻2,2,2-三氟乙酸酯



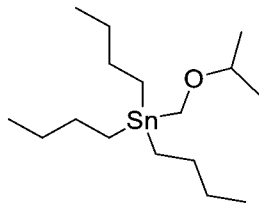
【0518】 步驟A：三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。將三級丁基(*S*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（150 mg，0.33 mmol，中間物46）添加至(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒咩-4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（77 mg，0.22 mmol，中間物36）、及磷酸氫二鈉(41 mg, 0.29 mmol)於NMP (0.16 mL)中之溶液中，並將反應混合物加熱至40℃持續18 h。此時之後，添加額外等分試樣的三級丁基(*S*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（100 mg，0.22 mmol，中間物46）、及磷酸氫二鈉(40 mg, 0.28 mmol)並將混合物在40℃下再加熱8 h。接著將反應混合物倒入水中並用EtOAc (3 x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌兩次，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化，以得到標題化合物，產率為99%。

【0519】 步驟B：三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟B之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基

((1*R*,2*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成。將物質藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化，以提供標題化合物，產率為55%。

【0520】 步驟C：*(S)*-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊-1-銦2,2,2-三氟乙酸酯。標題化合物係以類似於中間物41步驟C之方式，使用三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用（100%產率）。

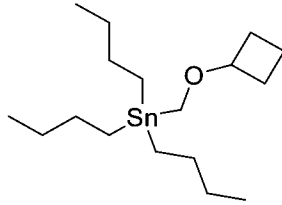
【0521】 中間物59：三丁基(異丙氧基甲基)錫烷



【0522】 在乾燥條件下，將氫化鈉（250 mg，6.25 mmol，於礦物油中之60%分散液）溶解於DMF (20 mL)中並冷卻至0°C。滴加丙-2-醇(478 μ L, 6.25 mmol)並攪拌5 min，之後滴加三丁基(碘甲基)錫烷(1.66 mL, 5.00 mmol)。移除冰浴並在攪拌1 h之後，將反應用H₂O (15 mL)淬熄，用5% LiCl水溶液(10 mL)

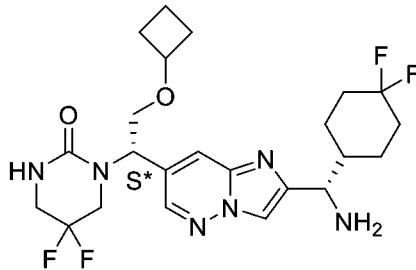
稀釋並用DCM (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用5% LiC水溶液洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（10% EtOAc / 己烷）純化，以提供標題化合物（產率為95%）。

【0523】 中間物60：三丁基(環丁氧基甲基)錫烷



【0524】 標題化合物（100%產率）係如中間物59之合成所述，使用環丁醇代替丙-2-醇製備。

【0525】 中間物61：1-((S*)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-7-基)-2-環丁氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮



【0526】 步驟A：三級丁基((S)-7-((S*)-1-(((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（50%產率）係以類似於中間物3步驟A之方式，使用三丁基(環丁氧基甲基)錫烷（中間物60）代替三丁基（甲氧基甲基）錫烷合成。

【0527】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-胺基-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（94%產率）係如中間物9之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。

【0528】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-2-環丁氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（78%產率）係如中間物2之合成步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-胺基-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

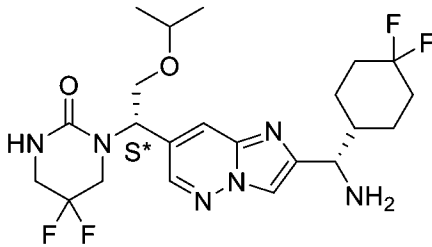
【0529】 步驟D：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（90%產率）係如中間物2之合成步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-2-環丁氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0530】 步驟E：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-2-環丁氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸

酯。標題化合物（66%產率）係如中間物2之合成步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S**)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丁氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟D）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

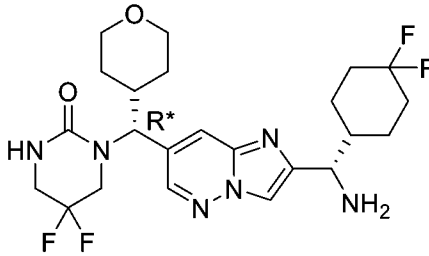
【0531】 步驟F：1-((*S**)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丁氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係如中間物2之合成步驟D所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S**)-2-環丁氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟E）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯並添加DCM (2 mL)作為共溶劑製備，且殘餘物不經進一步純化即使用（82%產率）。

【0532】 中間物62：1-((*S**)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-異丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0533】 標題化合物（27%產率）係如中間物61之合成所述，使用三丁基(異丙氧基甲基)錫烷（中間物59）代替三丁基(環丁氧基甲基)錫烷製備。

【0534】 中間物63：1-((*R*^{*})-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0535】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*R*^{*})-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(3.00 g, 6.03 mmol)於CH₂Cl₂ (60 mL)中之溶液冷卻至-78℃，接著滴加四氫哌喃-4-基溴化鎂（25 mL，0.5 M於THF中，13 mmol）。將反應攪拌20 min，接著升溫至0℃。將反應在此溫度下攪拌30 min，接著添加另一份的四氫哌喃-4-基溴化鎂（12 mL，0.5 M於THF中，6.0 mmol）。將反應在0℃下攪拌1 h，接著添加另一份的四氫哌喃-4-基溴化鎂（6.0 mL，0.5 M於THF中，3.0 mmol）。將反應在0℃下攪拌1 h，接著用乙酸(1.4 mL, 24 mmol)淬熄，用NaHCO₃飽和水溶液稀釋，並將層分離。將水相用CH₂Cl₂萃取，接著將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將得到之二種非鏡像異構物藉由矽膠層析法（30%至60%丙酮/己烷）純化並分離。將主要非鏡像異構物（第二個洗提峰）進一步藉由矽膠層

析法（50至60%丙酮/己烷（含0.1% TEA））純化（21%產率），並指定為*R**異構物。

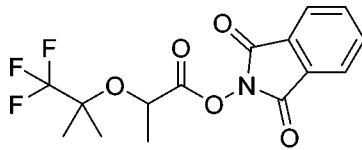
【0536】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*R**)-胺基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（86%產率）係以類似於中間物9之方式，使用三級丁基((*S*)-(7-((*R**)-1-(((*S*)-三級丁基亞磺基)胺基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。

【0537】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*R**)-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物10之方式，使用三級丁基((*S*)-(7-((*R**)-胺基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。藉由矽膠層析法（20至100%（10% MeOH / EtOAc）/（0.1% TEA / 己烷））純化，得到標題化合物，產率為29%。

【0538】 步驟D：1-((*R**)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向三級丁基((*S*)-(7-((*R**)-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（0.21 g，0.32 mmol，步驟C）於CH₂Cl₂ (0.2 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL, 13 mmol)。將反應混合物

在rt下攪拌10 min，接著用H₂O稀釋並添加Na₂CO₃直至該混合物之pH係pH 10為止。將混合物用4：1 CH₂Cl₂：IPA萃取，接著將合併之有機物以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到標題化合物，產率為57%。

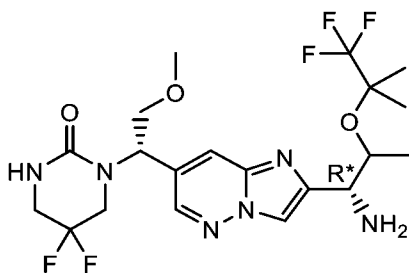
【0539】 中間物64：1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙酸酯



【0540】 步驟A：2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙酸。標題化合物係以類似於中間物37步驟A之方式，使用1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇代替(*R*)-1,1,1-三氟丙-2-醇及2-溴丙酸代替(*S*)-2-溴丙酸合成，且不經進一步純化即使用。

【0541】 步驟B：1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙酸酯。標題化合物（18%產率）係以類似於中間物55步驟B之方式，使用2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙酸（步驟A）代替2-環丙氧基丙酸合成。

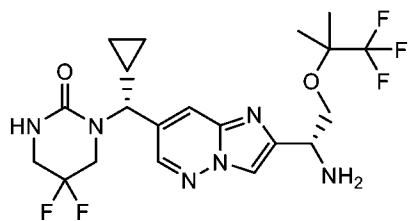
【0542】 中間物65：1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0543】 步驟A：*(S)*-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。標題化合物（45%產率）係以類似於中間物57步驟A之方式，使用1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙酸酯（中間物64）代替1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯合成。

【0544】 步驟B：1-((1*S*)-1-(2-((1*R*^{*})-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物9之方式，使用(*S*)-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用（100%產率）。

【0545】 中間物66：1-((*R*)-2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0546】 步驟A：*(S,E)*-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向環丙烷甲醛(cyclopropanecarboxaldehyde) (23.7 mL, 317.7 mmol)、及*(S)*-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(35 g, 289 mmol)於DCM (271 mL)中之混合物中添加CuSO₄ (138 g, 866 mmol)、及PPTS (3.63 g, 14.4 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌40 h。接著，添加額外的環丙烷甲醛(2.15 mL, 28.9 mmol)及CuSO₄ (23 g, 140 mmol)。將混合物在rt下攪拌2.5 d，接著通過矽藻土（例如，Celite®）過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將濃縮物通過矽膠墊過濾，用40% EtOAc /己烷潤洗。將濾液濃縮至乾，以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物（86%產率）。

【0547】 步驟B：*N*-(5-((*R*)-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)-6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺。在-40°C下向2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰錯合物於THF/甲苯(75 mL, 61 mmol, 0.82 M)中之溶液中經由添加漏斗滴加*N*-(6-氯嘧啶-3-基)三甲基乙醯胺（5.00 g，23.4 mmol，中間物32，步驟A）於THF (50 mL)中之溶液歷時20 min。使用額外的等分試樣的THF (10 mL)將在添加漏斗中之殘餘物潤洗到反應混合物中。將所得溶液在-40°C下攪拌3 h，接著添加*(S,E)*-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（5.12 g，28.1 mmol，步驟A）。將溶液自冷浴中移出並使其升溫至rt。在1 h之後，添加額外的*(S,E)*-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（1.28 g，7.02 mmol，步驟A），並將混合物在rt下攪拌整夜。此時之後，添加NH₄Cl飽和水溶液並將混合物用EtOAc (3 x)

萃取。將有機層合併、用鹽水洗滌、以無水MgSO₄，乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（20至50%丙酮/己烷）純化，以提供呈淡黃色發泡體之標題化合物（65%產率）。

【0548】 步驟C：*(R)*-*N*-(5-(胺基(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺。向*N*-(5-((*R*)-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺（6.00 g，15.5 mmol，步驟B）於EtOAc（77.5 mL）中之混合物中添加於1,4-二噁烷中之4 M HCl（15.5 mL, 62 mmol），並將所得混合物在rt下攪拌3 d。接著將混合物倒入水（200 mL）中並用己烷（150 mL）稀釋。將層分離，並將有機層用0.05 M HCl水溶液（50 mL）萃取。將水層合併，並用己烷（50 mL）洗滌。接著，將水層倒入裝有EtOAc（100 mL）之燒瓶中，並將該溶液之pH藉由添加3M NaOH水溶液調整至pH 10。將層分離，並將水層進一步用EtOAc（4 × 50 mL）萃取。將EtOAc層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈發泡體之標題化合物（86%產率）。

【0549】 步驟D：*(R)*-*N*-(6-氯-5-(環丙基)((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺。將*(R)*-*N*-(5-(胺基(環丙基)甲基)-6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺（2.0 g，7.1 mmol，步驟C）、3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯（4.22 g, 11.3 mmol）、DIPEA（1.85 mL, 10.6 mmol）、及ACN（24 mL）之混合物在55°C下加熱2.5 d。將混合物冷卻至rt，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（10至50%丙酮/己烷（0.1% TEA））純化，以提供呈白色固體之標題化合物（78%產率）。

【0550】 步驟E：*(R)*-2-(3-(((6-胺基-3-氯嗒吡啶-4-基)(環丙基)甲基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮。向*(R)*-*N*-(6-氯-5-(環丙基)((3-(1,3-二側氧基異

吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺 (1 g, 2 mmol, 步驟D) 於MeOH (15 mL)中之溶液中添加H₂SO₄ (15 mL, 45 mmol, 3 M於水中), 並將所得溶液在55°C下加熱8 h。將混合物冷卻至rt, 並用半飽和鹽水(50 mL)、及EtOAc稀釋, 接著藉由添加3 M NaOH水溶液將混合物之pH調整至pH 12。將層分離, 並將水層進一步用EtOAc (50 mL), 隨後DCM (2 × 30 mL)萃取。將有機層合併, 以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並濃縮至乾, 以提供標題化合物 (68%產率)。

【0551】 步驟F: (R)-N¹-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺。標題化合物係如中間物2步驟B所述, 使用(R)-2-(3-(((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶-1,3-二酮 (步驟E) 代替三級丁基((S)-(7-((R)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備, 且不經進一步純化即使用。

【0552】 步驟G: (R)-1-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮。標題化合物 (69%產率) 係如中間物15步驟C所述, 使用(R)-N¹-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺 (步驟F) 代替三級丁基((S)-(7-((S)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

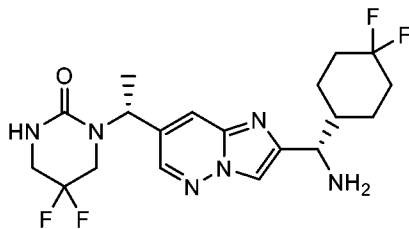
【0553】 步驟H: 三級丁基((R)-1-(6-氯-7-((R)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物41步驟A所述, 使用(R)-1-((6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮 (步驟G) 代替(S)-

1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(*S*)-(4-碘-3-側氧基-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸酯代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯製備。此外，將反應混合物在50°C下加熱48 h而非16 h，並藉由矽膠層析法（5至60%丙酮/己烷(0.1% TEA)純化，以提供標題化合物，產率為79%。

【0554】 步驟I：三級丁基((*R*)-1-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向Parr振盪器瓶中添加10% Pd/C (469 mg, 3.83 mmol)、及MeOH (10 mL)。接著，添加三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（385 mg，0.63 mmol，步驟H）於MeOH (20 mL)中之溶液，並將該瓶置於Parr振盪器上在50 psi H₂下17 h。將該瓶用空氣噴氣，通過矽藻土（例如，Celite®）過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（5至50%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化，以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物（5%產率）。

【0555】 步驟J：1-((*R*)-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係如中間物20步驟C中所述，使用三級丁基((*R*)-1-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（步驟I）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0556】 中間物67：1-((*R*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮

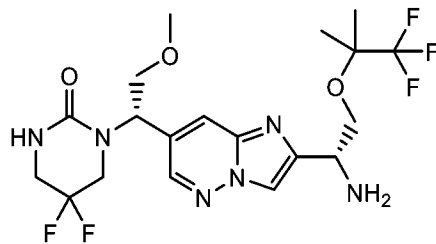


【0557】 步驟A：三級丁基((*S*)-(6-氯-7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將烘箱乾燥之小瓶中裝入(*R*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（79 mg，0.27 mmol，中間物84）、活化之4 Å分子篩、及DMA (1.2 mL)。添加三級丁基(*S*)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯(451 mg, 1.08 mmol)於DMA (6 mL)中之單獨溶液，並在N₂氣氛下將反應混合物加熱至50°C持續2.5d。此時之後，添加三級丁基(*S*)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯(451 mg, 1.08 mmol)於DMA (3 mL)中之額外等分試樣，並將反應混合物在50°C下加熱1 h。接著將反應混合物冷卻至rt，用EtOAc稀釋，過濾，並將收集之固體用EtOAc及DCM潤洗。向濾液中添加¼飽和鹽水(50 mL)，並將層分離。將水層進一步用EtOAc (20 mL)萃取，接著將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（5至60%丙酮/己烷(0.1% TEA)）純化，以提供標題化合物(100%產率)。

【0558】 步驟B：1-((*R*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向Parr振盪器瓶中添加10%

Pd/C (250 mg, 2.04 mmol)、及MeOH (10 mL)。接著，添加三級丁基((*S*)-(6-氯-7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (189 mg, 0.34 mmol, 步驟A) 於MeOH (15 mL)中之溶液，隨後添加NH₄OH (0.28 mL, 2.12 mmol, 28至30%於水中)，並將該瓶置於Parr振盪器上在50 psi H₂下3.5 h。將該瓶用空氣噴氣，並濃縮至乾。將殘餘物溶解於DCM (6 mL)中，在冰浴中冷卻至0°C，接著添加TFA (2 mL, 26 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌75 min，接著濃縮至乾，以提供標題化合物 (99%產率)，其不經進一步純化即使用。

【0559】 中間物68：1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



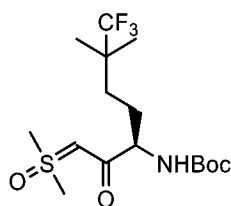
【0560】 步驟A：三級丁基((*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。標題化合物 (50%產率) 係如中間物67步驟A中所述，使用(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物35) 代替(*R*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(*S*)-(4-碘-3-側氧基-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)

丁-2-基)胺甲酸酯代替三級丁基(*S*)-(1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-2-側氧基丙基)胺甲酸酯製備。

【0561】 步驟B：三級丁基(*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。將小瓶中裝入三級丁基(*R*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (127 mg, 0.21 mmol, 步驟A)、EtOH (20 mL)、Pd/C (63 mg, 0.52 mmol, 10 wt % Pd)、及甲酸銨(130 mg, 2.07 mmol)。將小瓶加熱至80°C，攪拌6 h，接著在rt下攪拌整夜。將反應混合物通過矽藻土墊（例如，Celite®）過濾，並將固體用EtOH洗滌。將合併之有機層濃縮至乾，接著分配在DCM (20 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)之間。將水層進一步用DCM (20 mL)萃取，接著將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供標題化合物（100%產率），其不經進一步純化即使用。

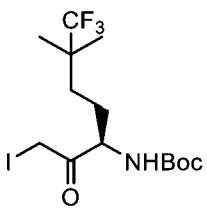
【0562】 步驟C：1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。在0°C下向三級丁基(*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯 (120 mg, 0.21 mmol, 步驟B) 於DCM (6.7 mL)中之混合物中添加TFA (6 mL)，並將所得溶液在0°C下攪拌1.5 h。將混合物濃縮至乾，並與甲苯共沸，以提供標題化合物，產率為100%，其不經進一步純化即使用。

【0563】 中間物69：三級丁基(*R*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯



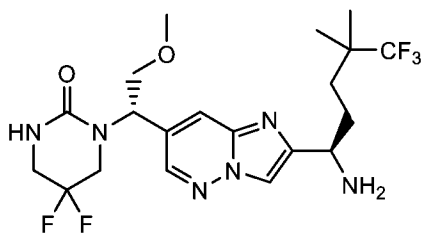
【0564】 標題化合物（59%產率）係如中間物45之合成步驟C至步驟F所述，在步驟C中使用(2*R*, 5*S*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2,5-二氫吡啶（中間物45，步驟B第二洗提異構物）代替(2*R*,5*S*)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-2,5-二氫吡啶製備。

【0565】 中間物70：三級丁基(*R*)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯



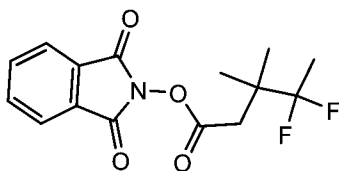
【0566】 標題化合物係如中間物46之合成所述，在步驟A中使用三級丁基(*R*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物69）代替三級丁基(*S*)-(1-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯製備。

【0567】 中間物71：1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



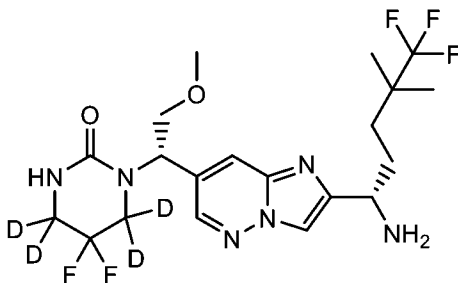
【0568】 標題化合物係如中間物44之合成所述，在步驟A使用三級丁基(R)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物70）代替三級丁基(S)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯製備。在步驟B中，替代水性萃取法(aqueous extraction)，將殘餘物直接藉由矽膠層析法（5至70%丙酮/己烷（含0.1%TEA））純化，且在步驟C中，將混合物濃縮至乾並直接使用而無水性處理或進一步純化。

【0569】 中間物72：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基4,4-二氟-3,3-二甲基戊酸酯



【0570】 將4,4-二氟-3,3-二甲基戊酸(1 g, 6.02 mmol)、N-羥基酞醯亞胺酯(1.11 g, 6.62 mmol)、EDCI (1.27 g, 6.62 mmol)、及DMAP (74 mg, 0.6 mmol)於DCM (17 mL)中之混合物在rt下攪拌整夜。此時之後，將混合物濃縮至乾，並將殘餘物藉由矽膠層析法（10至90% EtOAc /己烷）純化，以提供呈白色固體之標題化合物（44%產率）。

【0571】 中間物73：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄



【0572】 步驟A：(*S*)-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒咩-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物係如中間物35步驟B中所述，使用3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯（中間物27）代替3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲烷磺酸酯製備。將反應在55°C下加熱45 h，隨後在60°C下加熱54 h且不添加額外等分試樣的起始物質，以提供呈白色發泡體之標題化合物（79%產率）。

【0573】 步驟B：(*S*)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒咩-4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)異吡啶啉-1,3-二酮。標題化合物係如中間物35步驟C中所述，使用(*S*)-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒咩-3-基)三甲基乙醯胺（步驟A）代替(*S*)-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒咩-3-基)三甲基乙醯胺製備，且不經進一步純化即使用。

【0574】 步驟C：(S)-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,1,3,3-*d*₄-1,3-二胺。標題化合物係如中間物35步驟D中所述，使用(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)-1,1,3,3-*d*₄異吲哚啉-1,3-二酮（步驟B）代替(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吲哚啉-1,3-二酮製備。將反應混合物在rt下攪拌1.5 h，接著在35°C下加熱40 h，以提供呈黃色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

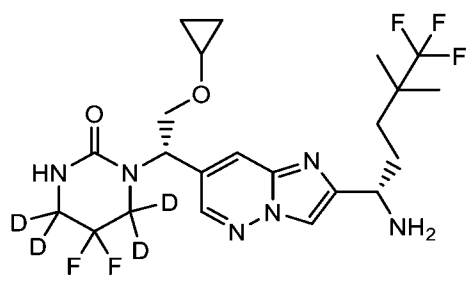
【0575】 步驟D：(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。標題化合物係如中間物35步驟E中所述，使用(S)-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,1,3,3-*d*₄-1,3-二胺（步驟C）代替(S)-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺，並將反應混合物在55°C下加熱3 h，以提供標題化合物，產率為5%。

【0576】 步驟E：三級丁基((S)-1-(6-氯-7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物44步驟A中所述，使用(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（步驟D）代替(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(S)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物46）代替三級丁基(S)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯製備。將反應混合物在50°C下加熱4.5 h，以提供標題化合物，產率為54%。

【0577】 步驟F：三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。向Parr盪器瓶中添加於MeOH (25 mL)中之10% Pd/C (250 mg, 2.04 mmol)、及三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯 (174 mg, 0.28 mmol, 步驟E)，隨後添加NH₄OH (0.11 mL, 0.85 mmol, 28至30%於水中)，並將瓶置於Parr振盪器上在50 psi H₂下3 h。將瓶用空氣噴氣，接著將混合物過濾，用MeOH潤洗，並將濾液濃縮至乾，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0578】 步驟G：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。將三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯 (164 mg, 0.28 mmol, 步驟F) 於DCM (9.4 mL)中之溶液冷卻至0°C。接著，添加TFA (3 mL, 39 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌4.5 h。將混合物濃縮至乾，並將殘餘物用EtOAc (50 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)稀釋。藉由添加3 M NaOH水溶液及鹽水(15 mL)將混合物之pH調整至pH 11。將層分離，並將水溶液部分進一步用EtOAc (4 × 30 mL)萃取。將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈淡黃色發泡體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0579】 中間物74：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄



【0580】 步驟A：*(S)*-*N*-(6-氯-5-(2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物係如中間物35步驟B中所述，使用*(S)*-*N*-(5-(1-胺基-2-環丙氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（中間物36，步驟A）代替*(S)*-*N*-(5-(1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺及3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄三氟甲磺酸酯（中間物27）代替3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯製備。將反應混合物在55°C下加熱46 h，隨後在60°C下加熱54 h且不添加額外等分試樣的起始物質，以提供呈白色發泡體之標題化合物（82%產率）。

【0581】 步驟B：*(S)*-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)異吡啶啉-1,3-二酮。標題化合物係如中間物35步驟C中所述，使用*(S)*-*N*-(6-氯-5-(2-環丙氧基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（步驟A）代替*(S)*-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺製備，且不經進一步純化即使用。

【0582】 步驟C：(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,1,3,3-*d*₄-1,3-二胺。標題化合物係如中間物35步驟D中所述，使用(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)-1,1,3,3-*d*₄異吡啶-1,3-二酮（步驟B）代替(S)-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶-1,3-二酮製備。將反應混合物在rt下加熱1.5 h，隨後為35°C下加熱39.5 h，以提供呈膠狀固體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

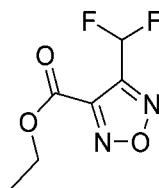
【0583】 步驟D：(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。標題化合物（73%產率）係如中間物35步驟E中所述，使用(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,1,3,3-*d*₄-1,3-二胺（步驟C）代替(S)-N¹-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺製備。

【0584】 步驟E：三級丁基((S)-1-(6-氯-7-((S)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物44步驟A中所述，使用(S)-1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（步驟D）代替(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(S)-(7,7,7-三氟-1-碘-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯（中間物46）代替三級丁基(S)-(6,6,6-三氟-1-碘-5,5-二甲基-2-側氧基己-3-基)胺甲酸酯製備。將反應混合物在50°C下加熱16.5 h且不添加額外的碘，以提供標題化合物，產率為84%。

【0585】 步驟F：三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物73步驟F中所述，使用三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟E）代替三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0586】 步驟G：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。標題化合物係如中間物73步驟G中所述，使用三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟F）代替三級丁基((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0587】 中間物75：乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯



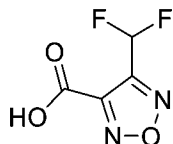
【0588】 步驟A：乙基(*E*)-4,4-二氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基丁酸酯。向乙基4,4-二氟-3-側氧基丁酸酯(24 mL, 181 mmol)於乙酸(181 mL, 3.16 mol)中之溶液中滴加亞硝酸鈉(18.8 g, 271.8 mmol)於水(60 mL)中之溶液歷時10 min。將所得溶液在0°C下攪拌1.5 h。接著將混合物用水(250 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將有機層合併，並用NaHCO₃飽和水溶液(4 × 100 mL)洗滌。接著，將水層之pH藉由添加固體NaHCO₃調整至pH 6，添加EtOAc (200 mL)並將混合物劇烈攪拌1 h。將層分離並將水層進一步用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將EtOAc層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈棕色油狀物之標題化合物（92%產率），其不經進一步純化即使用。

【0589】 步驟B：乙基(2*E*,3*E*)-4,4-二氟-2,3-雙(羥亞胺基)丁酸酯。向乙基(*E*)-4,4-二氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基丁酸酯（22.4 g，114.7 mmol，步驟A）於EtOH (114 mL)中之混合物中添加羥胺鹽酸鹽(36.2 g, 516 mmol)及HCl（114 mL，457 mmol，4 M於1,4-二噁烷中），並將所得混合物在50°C下加熱25 h。將反應冷卻至rt，過濾，並將固體用DCM潤洗。將濾液濃縮至乾，並將殘餘物用NaHCO₃飽和水溶液(150 mL)稀釋。將混合物用EtOAc（100 mL，隨後為2 × 50 mL）萃取。將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾。將DCM (40 mL)添加至殘餘物中，並將混合物在rt下攪拌2 h。形成白色沈澱物並將其藉由過濾移除，用DCM洗滌。將濾液濃縮至乾燥，並藉由矽膠層析法（0至100 EtOAc /己烷）純化，以提供呈粉紅色固體之標題化合物（43%產率）。

【0590】 步驟C：乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯。在0°C下向乙基(2*E*,3*E*)-4,4-二氟-2,3-雙(羥亞胺基)丁酸酯（1.5 g，7.1 mmol，步驟B）於THF (29 mL)中之溶液中添加CDI (1.45 g, 8.92 mmol)。將混合物在0°C下攪拌5

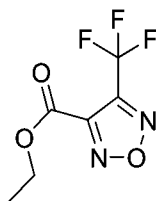
min，接著加熱至45°C持續4.5 h。將混合物冷卻至rt並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc /己烷）純化，以提供呈無色油狀物之標題化合物（42%產率）。

【0591】 中間物76：4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸



【0592】 向乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（550 mg，2.86 mmol，中間物75）於水(5.7 mL)及1,4-二噁烷(5.7 mL)中之混合物中添加HCl（2.39 mL，28.6 mmol，濃縮），並將所得混合物在100°C下加熱4 h。將反應冷卻至rt，用水(20 mL)及鹽水(15 mL)稀釋，並用二乙醚(5 × 25 mL)萃取。將有機層合併，以無水MgSO₄乾燥整夜，過濾，並濃縮至乾，以提供呈無色油狀物之標題化合物（大約52%產率，標題化合物含有大約10%的1,4-二噁烷），其不經進一步純化即使用。

【0593】 中間物77：乙基4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯



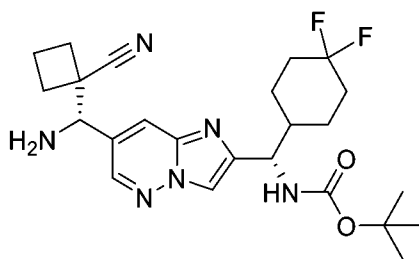
【0594】 步驟A：乙基(E)-4,4,4-三氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基丁酸酯。標題化合物係如中間物75步驟A中所述，使用乙基4,4,4-三氟乙醯乙酸酯代替乙基

4,4-二氟-3-側氧基丁酸酯製備，以提供呈無色油狀物之標題化合物（74%產率）。

【0595】 步驟B：乙基(2*E*,3*E*)-4,4,4-三氟-2,3-雙(羥亞胺基)丁酸酯。向乙基(*E*)-4,4,4-三氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基丁酸酯（8.45 g, 39.7 mmol, 步驟A）於EtOH (200 mL)中之混合物中添加羥胺鹽酸鹽(11.1 g, 159 mmol)，隨後添加乙酸鈉(9.76 g, 119 mmol)，並將所得混合物在80°C下加熱7 h，隨後在rt下9 h。將混合物過濾並將濾液濃縮至乾。將殘餘物懸浮於二乙醚(300 mL)中並聲解處理(sonicated)。將剩餘的固體過濾，並用二乙醚潤洗。將二乙醚層合併，用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)，接著藉由鹽水(100 mL)洗滌，並以無水Na₂SO₄乾燥。將混合物過濾，濃縮至乾，並藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc /己烷）純化，以提供呈淡橘紅色油狀物之標題化合物（20%產率）。

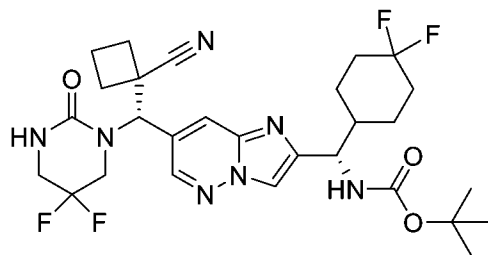
【0596】 步驟C：乙基4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯。標題化合物（15%產率）係如中間物75步驟C中所述，使用乙基(2*E*,3*E*)-4,4,4-三氟-2,3-雙(羥亞胺基)丁酸酯（步驟B）取代(2*E*,3*E*)-4,4-二氟-2,3-雙(羥亞胺基)丁酸酯，並在45°C下加熱2 d，接著在rt下攪拌1 d製備。

【0597】 中間物78：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-胺基(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡啶-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯



【0598】 標題化合物（96%產率）係如中間物14之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯代替((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0599】 中間物79：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-(1-氰基環丁基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯



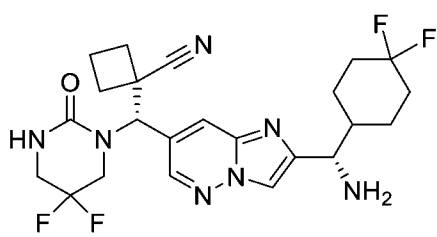
【0600】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-(1-氰基環丁基)((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（45%產率）係如中間物15之合成步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-胺基(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物78）代替三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0601】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題

化合物（91%產率）係如中間物15之合成步驟B所述，使用三級丁基((S)-(7-((S)-(1-氰基環丁基)((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((S)-(7-((S)-2-環丙基-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0602】 步驟C：三級丁基((S)-(7-((S)-(1-氰基環丁基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（22%產率）係如中間物15之合成步驟C所述，使用三級丁基((S)-(7-((S)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(1-氰基環丁基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((S)-(7-((S)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

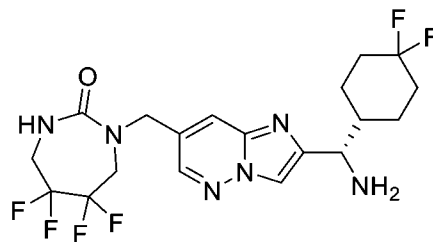
【0603】 中間物80：1-((S)-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)環丁烷-1-甲腈



【0604】 標題化合物係如中間物20之合成步驟C所述，使用三級丁基((S)-(7-((S)-(1-氰基環丁基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物79）代替三級丁基

((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0605】 中間物81：(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮



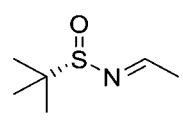
【0606】 步驟A：三級丁基(*S*)-((7-(((4-胺基-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成，且不經進一步純化即使用。

【0607】 步驟B：三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟B之方式，使用三級丁基(*S*)-((7-(((4-胺基-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成，經二個步驟之產率為30%。

【0608】 步驟C：(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮。標題化合物（93%產率）係如中間物

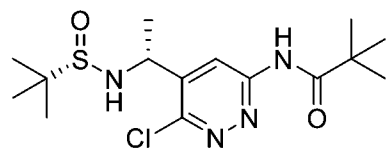
20之合成步驟C所述，使用三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0609】 中間物82：(*S,E*)-*N*-亞乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



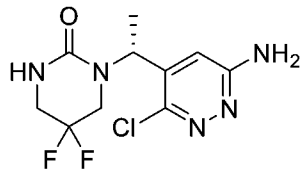
【0610】 向(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(10.0 g, 80.9 mmol)於DCM (40.4 mL)中之攪拌溶液中，添加乙醛(32.1 g, 728 mmol)、無水MgSO₄ (29.2 g, 243 mmol)、及PPTS (1.02 g, 4.04 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌12 h，到時將反應混合物經由矽藻土（例如，Celite®）過濾，並將濾餅用DCM洗滌。將濾液轉移至分液漏斗中，並用水(100 mL)、半飽和鹽水(100 mL)、及飽和鹽水(100 mL)洗滌。收集有機層，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到標題化合物，產率為94%。

【0611】 中間物83：N-(5-((*R*)-1-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺



【0612】 在-40°C下在氮氣氣氛下向TMPMgCl·LiCl (128.1 mL, 121.7 mmol, 1.0 M於THF /甲苯中)之攪拌溶液中滴加於THF (100 mL)中之*N*-(6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺 (10 g, 46.8 mmol, 中間物32步驟A)。將所得混合物在-40°C下在氮氣氣氛下攪拌2.5 h, 接著滴加(*S,E*)-*N*-亞乙基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (11.2 g, 76.1 mmol, 中間物82) 歷時5 min。將所得混合物在-40°C下攪拌20 min, 到時移除冷卻浴, 接著使反應混合物升溫至rt。在24 h之後, 將反應混合物冷卻至0°C, 並藉由添加NaHCO₄飽和水溶液(30 mL)淬熄。將所得混合物用EtOAc (3 × 200 mL)萃取, 並將合併之有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾。將濾液濃縮至乾, 將殘餘物初步藉由矽膠層析法 (10至45%丙酮/己烷 (含0.1% TEA)) 純化, 接著進一步藉由SFC (Wheilk O1 SS 3 μm, 50 × 3 mm, 移動相: 20% MeOH, 80% CO₂) 純化, 以得到標題化合物, 產率為30%。

【0613】 中間物84: (*R*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡啶-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0614】 步驟A: (*R*)-*N*-(5-(1-胺基乙基)-6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物 (92%產率) 係如中間物35之合成步驟A所述, 使用*N*-(5-((*R*)-1-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)-6-氯嗒吡啶-3-基)三甲基乙醯胺 (中間物83)

代替*N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺基)胺基)-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺製備。

【0615】 步驟B：*(R)*-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺。標題化合物（79%產率）係如中間物35之合成步驟B所述，使用*(R)*-*N*-(5-(1-胺基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（步驟A）代替*(S)*-*N*-(5-(1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺製備。

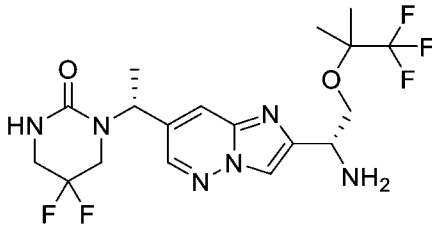
【0616】 步驟C：*(R)*-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮。標題化合物（63%產率）係如中間物35之合成步驟C所述，使用*(R)*-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺（步驟B）代替*(S)*-*N*-(6-氯-5-(1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)嗒吡-3-基)三甲基乙醯胺製備。

【0617】 步驟D：*(R)*-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺。標題化合物係如中間物35之合成步驟D所述，使用*(R)*-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮（步驟C）代替*(S)*-2-(3-((1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)胺基)-2,2-二氟丙基)異吡啶啉-1,3-二酮製備，且不經進一步純化即使用。

【0618】 步驟E：*(R)*-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物（經步驟D及步驟E，產率為100%）係如中間物35之合成步驟E所述，使用*(R)*-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二

胺（步驟D）代替(S)-N¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺製備。

【0619】 中間物85：1-((R)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



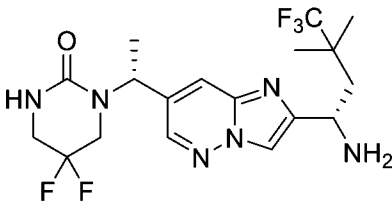
【0620】 步驟A：三級丁基((R)-1-(6-氯-7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。標題化合物（42%產率）係以類似於中間物41步驟A之方式，使用(R)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物84）代替(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及三級丁基(S)-(4-碘-3-側氧基-1-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丁-2-基)胺甲酸酯代替三級丁基((3*S*,4*R*)-1-碘-2-側氧基-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)戊-3-基)胺甲酸酯合成。

【0621】 步驟B：三級丁基((R)-1-(7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯。向在Parr振盪器中之三級丁基((R)-1-(6-氯-7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（133.4 mg，0.228 mmol，步驟A）於MeOH (9.1 mL)中

之溶液中添加10% wt Pd/C (97.1 mg, 0.09 mmol)。將真空管附接至容器，並將容器用1 atm N₂吹掃及回填三次。接著將容器用3 atm的H₂吹掃及回填（三次），並在此壓力下振盪5 h。在5 h之後，將反應混合物通過矽藻土（例如，Celite®）過濾，並將該墊用MeOH洗滌。將濾液濃縮至乾，並將殘餘物藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc /己烷）純化，以得到標題化合物，產率為31%。

【0622】 步驟C：1-((*R*)-2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物（100%產率）係以類似於中間物41步驟B之方式，使用三級丁基((*R*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)胺甲酸酯合成。

【0623】 中間物86：1-((*R*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



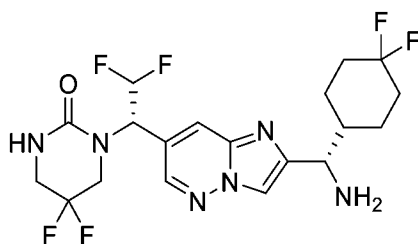
【0624】 步驟A：三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯。標題化合物（34%產率）係以類似於中間物44步驟A之方式，

使用(R)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物84）代替(S)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成。

【0625】 步驟B：三級丁基((S)-1-(7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯。標題化合物（31%產率）係以類似於中間物85步驟B之方式，使用三級丁基((S)-1-(6-氯-7-((S)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((R)-1-(6-氯-7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯合成。

【0626】 步驟C：1-((R)-1-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物（100%產率）係以類似於中間物20步驟C之方式，使用三級丁基((S)-1-(7-((R)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(S)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0627】 中間物87：1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



第239頁，共 415 頁(發明說明書)

【0628】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。在-78°C下向三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(1.89 g, 3.81 mmol)、及(二氟甲基)三甲基矽烷(1.51 mL, 11.0 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加*t*-BuOK (1 M於THF中, 11.3 mL, 11.3 mmol)。在-78°C下攪拌1.5 h之後, 在-78°C下將反應經由添加NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)淬熄, 並使其升溫至rt。接著將反應用水(150 mL)及Et₂O (150 mL)稀釋, 並轉移至分液漏斗中, 在此將層分離。接著將水層用Et₂O (3 × 100 mL)洗滌。將合併之有機層用鹽水洗滌, 以無水MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮至乾, 並藉由矽膠層析法 (10至50%丙酮/己烷) 純化, 以得到標題化合物 (產率為17%)。

【0629】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物 (88%產率) 係如中間物9之合成所述, 使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (步驟A) 代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。

【0630】 步驟C：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物 (59%產率) 係如中間物2之合成步驟A所述, 使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己

基)甲基)胺甲酸酯 (步驟B) 代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

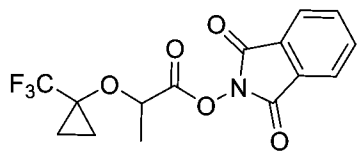
【0631】 步驟D：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯 (步驟C) 代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0632】 步驟E：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物 (經步驟D及步驟E，產率為60%) 係如中間物2之合成，步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (步驟D) 代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0633】 步驟F：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2,2-二氟乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物 (100%產率) 係如中間物2之合成步驟D所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (步驟E) 代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四

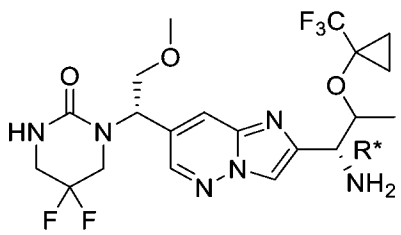
氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯
並添加DCM (2 mL)作為共溶劑製備。

【0634】 中間物88：1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙酸酯

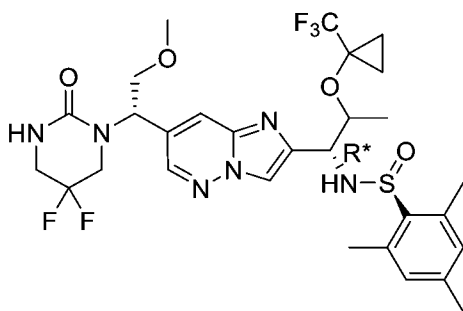


【0635】 標題化合物（68%產率）係以類似於中間物55步驟B之方式，
使用2-[1-(三氟甲基)環丙氧基]丙酸代替2-環丙氧基丙酸製備。

【0636】 中間物89：1-((1*S*)-1-(2-((1*R*^{*})-1-胺基-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



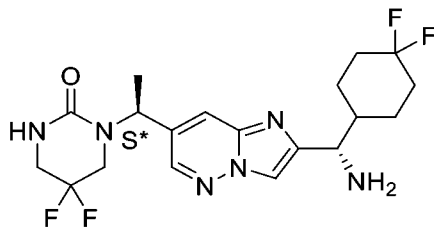
【0637】 步驟A：(*S*)-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。



【0638】 標題化合物（32%產率）係以類似於中間物57步驟A之方式，使用1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙酸酯（中間物88）代替1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯製備。

【0639】 步驟B：1-((1*S*)-1-(2-((1*R*^{*})-1-胺基-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮標題化合物（100%產率）係以類似於中間物57步驟B之方式，使用(*S*)-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺（步驟A）代替(*S*)-*N*-((1*R*^{*})-2-環丙氧基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)丙基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺製備。

【0640】 中間物90：1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0641】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。在-78°C下向三級丁基((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(6.07 g, 12.2 mmol)於THF (165 mL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂（3 M於THF中，9.36 mL，28.1 mmol）。在3 h之後，在-78°C下將反應藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(100 mL)淬熄，並使其隨著時間推移緩慢升溫至rt。將反應混合物用水(100 mL)及EtOAc (150 mL)稀釋，並轉移至分液漏斗中，在此將層分離。將水層用EtOAc (3 × 100 mL)洗滌，並將合併之有機層用鹽水清洗，以無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將物質初步藉由矽膠層析法（10至70%丙酮/己烷）純化，接著進一步藉由掌性SFC（Whelk O1 SS 5 μm，250 × 21 mm，移動相：25% MeOH，75% CO₂）純化，以得到標題化合物，產率為33%。

【0642】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（82%產率）係如中間物9之合成所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。

【0643】 步驟C：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*^{*})-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（95%產率）係如中間物2之合成步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-胺基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸

酯（步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

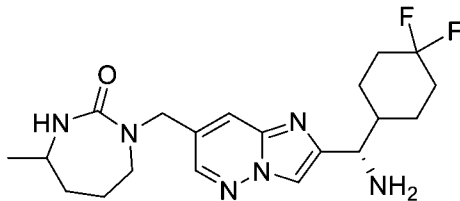
【0644】 步驟D：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*^{*})-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0645】 步驟E：三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物2之合成步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟D）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備，且不經進一步純化即使用。

【0646】 步驟F：1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物（經步驟D至步驟F，產率為84%）係如中間物2之合成步驟D所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟E）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側

氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯並添加DCM (2 mL)作為共溶劑製備。

【0647】 中間物91：1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-4-甲基-1,3-二氮吡-2-酮



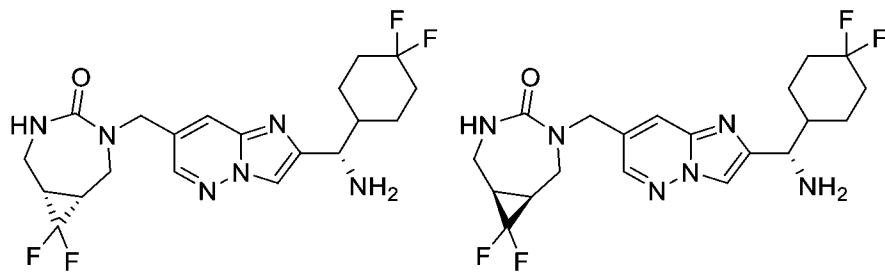
【0648】 步驟A：三級丁基((1*S*)-(7-(((4-((苄氧基)羰基)胺基)戊基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用苄基(5-胺基間戊-2-基)胺甲酸酯代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成，且不經進一步純化即使用。

【0649】 步驟B：三級丁基(1*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-((4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（經二個步驟，產率為59%）係以類似於中間物21步驟B之方式，使用三級丁基((1*S*)-(7-(((4-((苄氧基)羰基)胺基)戊基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基(1*S*)-((7-(((3-三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。

【0650】 步驟C：1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-4-甲基-1,3-二氮吡-2-酮。標題化合物（77%產率）係如中間物20之

合成步驟C所述，使用三級丁基(1*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-((4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0651】 中間物92：(1*R*,7*S*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*S*,7*R*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物

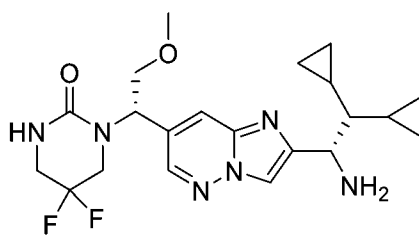


【0652】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((((1*S*,3*R*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((*S*)-(7-((((1*R*,3*S*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用((1*S*,2*R*)-3,3-二氟環丙烷-1,2-二基)二甲胺二鹽酸鹽代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成，且不經進一步純化即使用。

【0653】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。標題化合物（經二個步驟，產率為62%）係以類似於中間物20步驟B之方式，使用在步驟A中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基(*S*)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。

【0654】 步驟C：(1*R*,7*S*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*S*,7*R*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物。標題化合物（100%產率）係如中間物20之合成步驟C所述，使用在步驟B中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基(*S*)-((7-(((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0655】 中間物93：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-2,2-二環丙基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0656】 步驟A：(2-甲氧基乙烯-1,1-二基)二環丙烷。向已冷卻至0°C之(甲氧基甲基)三苯基磷(67.0 g, 218 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(218 mL, 218 mmol, 1 M於THF中)，同時在0°C下攪拌45 min。接著將二環丙基甲酮(20.0 g, 182 mmol)於THF (100 mL)中之溶液歷時10 min滴加至反應混合物中。將所得混合物在rt下攪拌3 h。將反應混合物用正己烷(100 mL)稀釋，接著過濾以移除沈澱物。將濾液用H₂O (200 mL)稀釋，並用EtOAc (200 mL × 3)萃取。將有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物(100%產率)，其不經進一步純化即使用。

【0657】 步驟B：2,2-二環丙基乙醛。向(2-甲氧基乙烯-1,1-二基)二環丙烷(25.0 g, 181 mmol, 步驟A)於無水THF (150 mL)中之溶液中添加HCl (150 mL, 10%於水中)，並將所得混合物在75°C下加熱16 h。將混合物用H₂O (100 mL)稀釋，並用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物(98%產率)，其不經進一步純化即使用。

【0658】 步驟C：(*S,E*)-*N*-(2,2-二環丙基亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向2,2-二環丙基乙醛(22.0 g, 177 mmol, 步驟B)於無水DCM (300 mL)中之溶液中添加(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25.8 g, 213 mmol)、無水CuSO₄ (113 g, 709 mmol)、及PPTS (6.68 g, 26.6 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物過濾，並將濾液用H₂O (100 mL × 2)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出淡黃色油狀物，將其藉由矽膠

層析法（0至10% EtOAc /石油醚）純化，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物（62%產率）。

【0659】 步驟D：*(S)*-*N*-((*S*)-1-氰基-2,2-二環丙基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向(*S,E*)-*N*-(2,2-二環丙基亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（25.0 g，110 mmol，步驟C）於無水DCM (300 mL)中之溶液中添加TMSCN (29.5 mL, 220 mmol)、Sc(OTf)₃ (10.8 g, 22.0 mmol)、及4 Å分子篩(20 g)。將所得混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮至乾，以給出淡黃色油狀物，將其藉由矽膠層析法（0至60% EtOAc /石油醚）純化，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物（44%產率）。

【0660】 步驟E：甲基(*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基丙酸酯。經由注射器向冷卻至0°C之MeOH (50 mL)中滴加MeCOCl (37.7 mL, 531 mmol)，歷時40 min。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。接著，添加(*S*)-*N*-((*S*)-1-氰基-2,2-二環丙基乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（5.00 g，19.7 mmol，步驟D）於MeOH (50 mL)中之溶液，並將所得混合物在65°C下加熱22 h。此時之後，將混合物冷卻至0°C，並經由注射器滴加另一份的MeCOCl (25.2 mL, 353 mmol)，歷時40 min。將混合物在0°C下攪拌30 min。將反應混合物在65°C下加熱16 h，接著將混合物冷卻至0°C並經由注射器滴加MeCOCl (12.6 mL, 177 mmol)，歷時40 min。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。接著、將反應混合物在65°C下加熱16 h。此時之後，將混合物冷卻至rt，並濃縮至乾燥，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物（92%產率），其不經進一步純化即使用。

【0661】 步驟F：甲基(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3,3-二環丙基丙酸酯。向甲基(*S*)-2-胺基-3,3-二環丙基丙酸酯（6.60 g，30.0 mmol，步驟E）於

THF (150 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (16.6 g, 120 mmol)、及 H_2O (50 mL)，並將所得混合物攪拌30 min，隨後一次性添加 $(Boc)_2O$ (6.98 mL, 30.0 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌2 h。接著將反應混合物倒入水(200 mL)中，並用EtOAc (200 mL $\times$ 3)萃取。將合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出黃色油狀物，將其藉由矽膠層析法（0至10% EtOAc /石油醚）純化，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物（47%產率）。

【0662】 步驟G：(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3,3-二環丙基丙酸。向甲基(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3,3-二環丙基丙酸酯（4.00 g，14.1 mmol，步驟F）於MeOH (15 mL)中之溶液中添加 H_2O (5 mL)、及 $LiOH \cdot H_2O$ (2.96 g, 70.6 mmol)，並將所得混合物在60°C下加熱16 h。此時之後，將混合物濃縮至乾，以給出淡黃色固體，將其倒入 H_2O (50 mL)中，並用EtOAc (50 mL $\times$ 2)洗滌。將有機層及水層分離，並將該水溶液之pH藉由添加 $KHSO_4$ 飽和水溶液調整至pH 5至6。接著，將水溶液部分用EtOAc (50 mL $\times$ 3)萃取，並將有機層及水層分離。將合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出呈淡黃色固體物之標題化合物（100%產率），其不經進一步純化即使用。

【0663】 步驟H：三級丁基(S)-(1,1-二環丙基-4-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-3-側氧基丁-2-基)胺甲酸酯。向(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3,3-二環丙基丙酸（10.0 g，37.1 mmol，步驟G）於無水THF (50 mL)中之溶液中添加CDI (7.22 g, 44.6 mmol)，並將所得混合物在0°C下攪拌2 h，以形成黃色液體（指定為混合物A）。在單獨的容器中，向 Me_3SOI (13.1 g, 59.4 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中添加 $t-BuOK$ (55.7 mL, 55.7 mmol)，並將此混合物（指定為混合物B）在rt下攪拌2 h。接著在rt下藉由注射器將混合物A添加至混合物B中，歷

時2 min。將最終混合物在25°C下攪拌2 h，接著用H₂O (200 mL)稀釋，並用EtOAc (200 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出黃色油狀物，將其初步藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc /石油醚）純化，以給出呈淡黃色油狀物之標題化合物。將此油狀物進一步藉由掌性SFC（DAICEL CHIRALPAK IG管柱，10 μm，250 × 50 mm；35至35% (v/v) EtOH（含有0.1%的25%NH₃水溶液）/ CO₂），以給出呈灰白色固體之標題化合物（24%產率）。

【0664】 步驟I：三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2,2-二氯丙基乙基)胺甲酸酯。在N₂之氣氛下向小瓶中添加(*S*)-1-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（150 mg，0.466 mmol，中間物35）、三級丁基(*S*)-(1,1-二環丙基-4-(二甲基(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-3-側氧基丁-2-基)胺甲酸酯（192 mg，0.560 mmol，步驟H）、RuCl(Cp)(PPh₃)₂ (16.9 mg, 0.0233 mmol)、三氟甲磺酸鈉(4.0 mg, 0.023 mol)、乾燥之3 Å分子篩(121 mg)、及甲苯(1.5 mL)，並將所得棕色混合物在85°C下加熱2 h。將反應混合物過矽藻土（例如，Celite®）過濾，並用EtOAc (3 × 5 mL)洗滌。濃縮濾液給出棕色凝膠，將其藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc / DCM）純化，以給出棕色凝膠，將其進一步藉由製備型HPLC（20 mM NH₄OH於H₂O中/ CH₃CN）純化，以提供呈白色凝膠之標題化合物（59%產率）。SFC分析係藉由SFC（固定相：Whelk O1 SS，3 μm，50 × 3.0 mm，移動相：梯度5%至60%甲醇、40% CO）進行，顯示88.9%的三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪

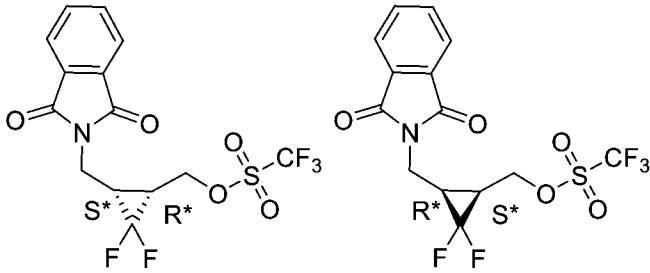
唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2,2-二環丙基乙基)胺甲酸酯及11.1%的非鏡像異構物產物。

【0665】 步驟J：三級丁基((*S*)-2,2-二環丙基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)乙基)胺甲酸酯。向三級丁基((*S*)-1-(6-氯-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2,2-二環丙基乙基)胺甲酸酯 (88.9/11.1非鏡像異構物混合物, 104 mg, 0.183 mmol, 步驟I) 於MeOH (9.6 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%, 78 mg, 0.073 mmol)及休尼格氏鹼(Hunig's base) (63.0 mL, 0.366 mmol)。將反應容器抽空並使H₂鼓泡通過該溶液三次。將反應混合物在H₂氣氛下在rt下攪拌40 min。接著將反應混合物通過矽藻土(例如, Celite®)過濾, 將固體用MeOH潤洗, 並將濾液在減壓下濃縮, 以給出無色凝膠。將此無色凝膠經受SFC(固定相: Whelk O1 SS 5 mm, 250 × 30 mm, 移動相: 25%甲醇, 75% CO₂), 以得到兩種非鏡像異構物。第一洗提異構物係標題化合物, 將其單離為無色凝膠(75%, >99% ee)。

【0666】 步驟K：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-2,2-二環丙基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向冷卻至0°C之三級丁基((*S*)-2,2-二環丙基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)乙基)胺甲酸酯 (106 mg, 0.197 mmol, 步驟J, 第一洗提異構物) 於DCM (1.9 mL)中之溶液中添加TFA (0.48 mL, 6.2 mmol), 並將所得溶液在0°C下攪拌1.5 h。接著將混合物濃縮並在0°C下向其中添加於MeOH中之2 M NH₃ (1.0 mL, 2.0 mmol), 以將pH調整至pH 9。接著添加H₂O (5 mL), 並將混合物用DCM / IPA (4/1, 3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層以無水

Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出呈無色膜之標題化合物（100%產率），其不經進一步純化即使用。

【0667】 中間物94：((1*R**,3*S**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基三氟甲磺酸酯及((1*S**,3*R**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基三氟甲磺酸酯之非鏡像異構物混合物



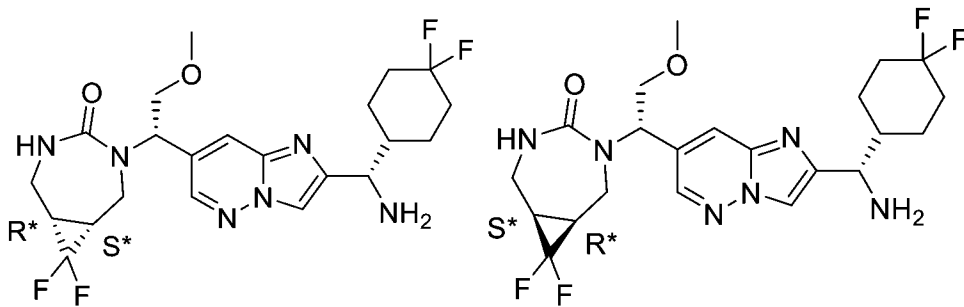
【0668】 步驟A：((1*S**,3*R**)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲醇及((1*R**,3*S**)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲醇之非鏡像異構物混合物。在0°C下向甲基(1*S**,3*R**)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸酯鹽酸鹽及甲基(1*R**,3*S**)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸酯鹽酸鹽之非鏡像異構物混合物(293 mg, 1.45 mmol)於THF (7.26 mL)中之攪拌溶液中分批添加硼氫化鋰(316.4 mg, 14.5 mmol)。接著將反應混合物升溫至65°C，並使其攪拌30 min，到時將反應容器冷卻至0°C，並緩慢添加MeOH (4.78 mL)。接著將反應混合物升溫至65°C持續30 min。使混合物冷卻至rt，接著濃縮。向殘餘物中添加1 M HCl水溶液(10 mL)，並使溶液在rt下攪拌2 h。將該溶液之pH藉由添加3 M NaOH水溶液調整至pH 10.0。將水溶液轉移至分液漏斗中，並用DCM (4 × 50 mL)、及氯仿：

IPA (3:1, 3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出標題化合物，產率為78%。

【0669】 步驟B：2-(((1*R**,3*S**)-2,2-二氟-3-(羥甲基)環丙基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮及2-(((1*S**,3*R**)-2,2-二氟-3-(羥甲基)環丙基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮之非鏡像異構物混合物。在rt下向在步驟A中製得之非鏡像異構物混合物(156 mg, 1.14 mmol)於THF (3.79 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.78 mL, 4.55 mmol)，並使混合物攪拌5 min。接著添加*N*-乙氧羰基酞醯亞胺(287 mg, 1.31 mmol)，將迴流冷凝器附接至燒瓶並將所得混合物在75°C下加熱16 h。將混合物濃縮至大約三分之一的反應體積，並轉移至含有EtOAc及水之分液漏斗中。將層分離，並將混合物進一步用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。接著將合併之有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出油狀物。將油狀物藉由矽膠層析法（10至90% EtOAc /己烷）純化，以得到標題化合物（產率為61%）。

【0670】 步驟C：((1*S**,3*R**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基三氟甲磺酸酯及((1*R**,3*S**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基三氟甲磺酸酯之非鏡像異構物混合物。在0°C下向在步驟B中製得之非鏡像異構物混合物(93.3 mg, 0.35 mmol)於DCM (1.2 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(31.1 μL, 0.38 mmol)，並使混合物在攪拌5 min，之後滴加三氟甲磺酸酐(62.1 μL, 0.367 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌1 h。將反應藉由添加水(5 mL)淬熄，接著用DCM (10 mL)稀釋。將層分離，並將水層用DCM (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到定量產率之標題化合物。

【0671】 中間物95：(1*S**,7*R**)-3-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*R**,7*S**)-3-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物



【0672】 步驟A：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-(((1*R**,3*S**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-(((1*S**,3*R**)-3-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。標題化合物（38%產率）係如中間物2之合成步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物3步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及在中間物94中製得之非鏡像異構物混合物代替3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯製備。

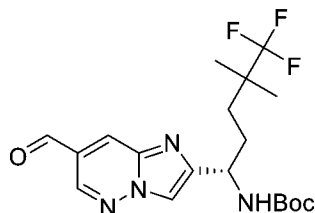
【0673】 步驟B：三級丁基((S)-(7-((S)-1-((((1S*,3R*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((S)-(7-((S)-1-((((1R*,3S*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。標題化合物（60%產率）係如中間物2之合成步驟B所述，使用在步驟A中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基((S)-(7-((R)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異呔啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0674】 步驟C：三級丁基((S)-(7-((S)-1-((1S*,7R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((S)-(7-((S)-1-((1R*,7S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。標題化合物（22%產率）係如中間物15步驟C所述，使用在步驟B中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基((S)-(7-((S)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)-2-環丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0675】 步驟D：(1S*,7R*)-3-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1R*,7S*)-3-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物。標題化合物（100%產率）係如中間物2之合成步驟D所述，使用在步驟C中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基((S)-(7-((R)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫噁

啖-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0676】 中間物96：三級丁基(*S*)-(5,5,5-三氟-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯



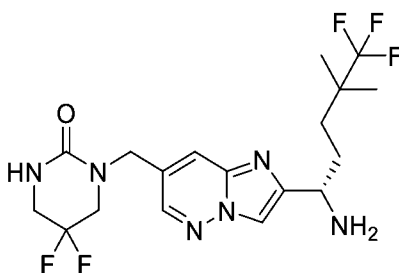
【0677】 步驟A：三級丁基(*S*)-(1-(7-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。將5-氯嗒咩-3-胺(1.00 g, 7.72 mmol)、及三級丁基(*S*)-(1-(二甲基(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-7,7,7-三氟-6,6-二甲基-2-側氧基庚-3-基)胺甲酸酯(3.29 g, 8.49 mmol, 中間物45)溶解於甲苯(21 mL)中。依序添加4 Å分子篩(2.00 g)、NaOTf (66.4 mg, 0.386 mmol)、及氯(環戊二烯基)雙(三苯基膦)鈦(II) (141 mg, 0.193 mmol)，並將所得混合物在85°C下加熱16 h。將反應混合物在矽藻土(例如，Celite®)上濃縮，並藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc / 己烷)純化，以得到標題化合物，產率為30%。

【0678】 步驟B：三級丁基(*S*)-(5,5,5-三氟-4,4-二甲基-1-(7-乙基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)戊基)胺甲酸酯。在氮氣正壓下將三級丁基(*S*)-(1-(7-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯(0.960 mg, 2.28 mmol, 步驟A)、三氟(乙基)硼酸鉀(0.460 g, 3.43 mmol)、及K₃PO₄ (1.46 g, 6.90 mmol)添加至含有1,4-二噁烷及水(4 mL, 5:1 v/v, 使用之前用N₂噴氣)之

反應器中。將混合物在迴流溫度(85°C)下加熱，接著添加RuPhos Pd G3 (49.7 mg, 60.0 mmol)。將所得混合物在85°C下攪拌6 h。此時之後，使混合物冷卻至rt，接著濃縮，以移除大部分的1,4-二噁烷。接著將殘餘物用EtOAc及水稀釋，將層分離，並將水層用EtOAc萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到呈棕色發泡體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0679】 步驟C：三級丁基(S)-(5,5,5-三氟-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯將NaIO₄ (2.43 g, 11.4 mmol)於水(55 mL)中之溶液添加至三級丁基(S)-(5,5,5-三氟-4,4-二甲基-1-(7-乙基基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)戊基)胺甲酸酯 (8.81 g, 22.5 mmol, 步驟B) 於1,4-二噁烷(55 mL)中之溶液中。接著將所得混合物用冰浴冷卻到略高於零度，並添加K₂OsO₄·2H₂O (42.0 mg, 0.114 mmol)。接著從冰浴中移出反應混合物並攪拌1 h。將所得濃稠懸浮液用水稀釋，並將溶液用EtOAc (4 x)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在矽藻土（例如，Celite®）上濃縮，並藉由矽膠層析法（0至50%丙酮/己烷）純化，以得到標題化合物，產率為64%。

【0680】 中間物97：(S)-1-((2-(1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮

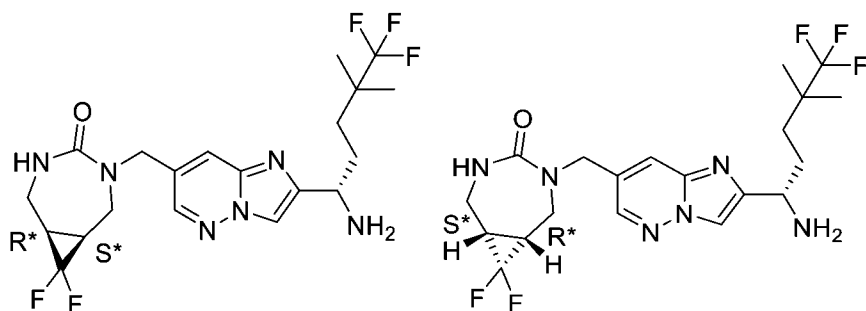


【0681】 步驟A：三級丁基(S)-(1-(7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟A之方式，使用三級丁基(S)-(5,5,5-三氟-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（中間物96）代替三級丁基(S)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)胺甲酸酯合成，且不經進一步純化即使用。

【0682】 步驟B：三級丁基(S)-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物20步驟B之方式，使用三級丁基(S)-(1-(7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基(S)-((7-(((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯合成。將物質藉由矽膠層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，經步驟A及步驟B，產率為37%。

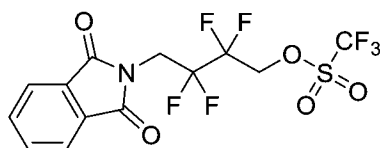
【0683】 步驟C：(S)-1-((2-(1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物20步驟C之方式，使用三級丁基(S)-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基(S)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯，且不經進一步純化即使用。

【0684】 中間物98：(1*S**,7*R**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*R**,7*S**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物



【0685】 標題化合物係以類似於中間物20步驟A、步驟B、及步驟C之方式，在步驟A中使用三級丁基(*S*)-(5,5,5-三氟-1-(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4-二甲基戊基)胺甲酸酯（中間物96）代替三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*B*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯及((1*S*,2*R*)-3,3-二氟環丙烷-1,2-二基)二甲胺二鹽酸鹽代替2,2-二氟丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽合成。在步驟B中，殘餘物係藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷）純化。

【0686】 中間物99：4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2,3,3-四氟丁基三氟甲磺酸酯



【0687】 步驟A：4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁-1-醇。將2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二醇(5.00 g, 30.8 mmol)、 K_2CO_3 (8.53 g, 61.7 mmol)、及MeCN (60 mL)添加至三頸圓底燒瓶中，並一次性添加BnBr (5.28 g, 30.8 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液。將所得混合物在85°C下攪拌16 h。將反應混合物冷卻至rt，通過矽藻土墊（例如，Celite®）過濾，並將該墊用MeCN潤洗。將合併之濾液濃縮至乾，以給出油狀物，將其經受矽膠層析法（0至19% EtOAc /石油醚），以提供呈無色油狀物之標題化合物（95%產率）。

【0688】 步驟B：4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁基三氟甲磺酸酯。將圓底燒瓶中裝入4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁-1-醇（8.00 g，31.7 mmol，步驟A），隨後滴加DCM (10 mL)、及吡啶(5.04 mL, 62.6 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌5 min，接著將三氟甲磺酸酐5.34 mL, 31.7 mmol)滴加至該混合物中。將所得混合物在25°C下攪拌3 h。接著將反應混合物分配在DCM (20 mL)與水(20 mL)之間，並將水層進一步用DCM (2 × 20 mL)萃取。將有機層合併，用H₂O (20 mL)、及鹽水(20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出液體。接著將該液體經受矽膠層析法（0至9% EtOAc /石油醚），以得到呈無色液體之標題化合物（97%產率）。

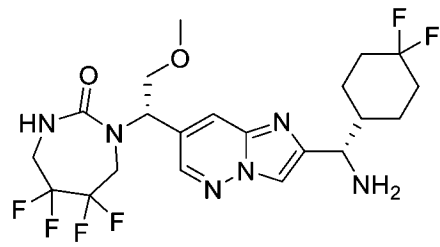
【0689】 步驟C：2-(4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮。將4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁基三氟甲磺酸酯（5.00 g，13.0 mmol，步驟B）、及1,3-二側氧基異吲哚啉-2-烷鉀(potassium 1,3-dioxoisindolin-2-ide) (4.82 g, 26.0 mmol)於DMF (32 mL)中之混合物在氮氣下在85°C下加熱整夜。將反應混合物冷卻至rt，接著分配在EtOAc (50 mL)與水(50 mL)之間，並將水層進一步用EtOAc (50 mL × 2)萃取。將有機層合併，用水(50 mL × 3)、及鹽水(50 mL)洗

滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出無色油狀物。將該油狀物經受矽膠層析法（0至20% EtOAc /石油醚），以得到呈白色固體之標題化合物（89%產率）。

【0690】 步驟D：2-(2,2,3,3-四氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮。在 -78°C 下向2-(4-(苄氧基)-2,2,3,3-四氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮（2.80 g，7.34 mmol，步驟C）於DCM（5 mL）中之混合物中滴加 BCl_3 （18.4 mL，1.0 M於DCM中，18.4 mmol），歷時20 min。使反應混合物逐漸升溫至 20°C ，接著在 20°C 下再攪拌2 h。將反應混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液（10 mL）淬熄，並用EtOAc（3 × 10 mL）萃取。將合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出黃色固體。將黃色固體藉由矽膠層析法（0至25% EtOAc /石油醚）純化，以得到呈白色固體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0691】 步驟E：4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2,3,3-四氟丁基三氟甲磺酸酯。將圓底燒瓶中裝入2-(2,2,3,3-四氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮（10.0 g，34.3 mmol，步驟D）、DCM（100 mL）、及吡啶（5.46 mL，67.8 mmol），並將所得混合物在 25°C 下攪拌5 min。接著，滴加三氟甲磺酸酐（5.78 mL，34.3 mmol），歷時10 min，並將所得混合物在 25°C 下攪拌3 h。接著將反應混合物分配在DCM（100 mL）與水（100 mL）之間，並將水層進一步用DCM（2 × 100 mL）萃取。將有機層合併，用 H_2O （100 mL）、及鹽水（100 mL）洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出黃色固體。將黃色固體用100 mL的正己烷研磨，以得到呈粉紅色固體之標題化合物（經步驟D及步驟E，產率為15%）。

【0692】 中間物100：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮



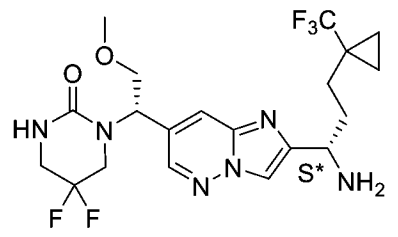
【0693】 步驟A：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（84%產率）係如中間物2之合成步驟A所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物3步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2,3,3-四氟丁基三氟甲磺酸酯（中間物99）代替3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯製備。

【0694】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((4-胺基-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（73%產率）係如中間物2之合成步驟B所述，使用三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟A）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0695】 步驟C：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-2-甲氧基-1-(5,5,6,6-四氫-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物（41%產率）係如中間物2之合成步驟C所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((4-胺基-2,2,3,3-四氟丁基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0696】 步驟D：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮。標題化合物（99%產率）係如中間物2之合成步驟D所述，使用三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-2-甲氧基-1-(5,5,6,6-四氫-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯製備。

【0697】 中間物101：1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



【0698】 步驟A：*(S)*-*N*-((*E*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。將(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.51 g, 4.2 mmol)、(*S*)-7-(1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-甲醛(1.50 g, 4.42 mmol，中間物56步驟C)、及CuSO₄(2.16 g, 13.3 mmol)於DCM(15 mL)中之混合物在rt下攪拌2 h。接著將反應混合物通過矽藻土墊(例如，Celite®)過濾，將該墊用DCM潤洗。將濾液濃縮至乾，並經由矽膠層析法(0至100%丙酮/己烷)純化，以得到標題化合物，產率為77%。

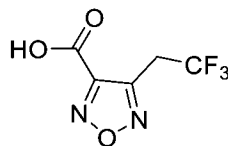
【0699】 步驟B：*(2S*,3S*)*-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸。在0°C下向DIPA(0.70 mL, 5.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加*n*-BuLi(2 mL, 2.5 M於己烷中, 5 mmol)。在0°C下攪拌30 min之後，將溶液冷卻至-78°C，接著滴加3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(455 mg, 2.50 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌1 h，接著經由套管添加(*S*)-*N*-((*E*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(443 mg, 1.00 mmol，步驟A)於THF(20 mL)中之溶液。將反應混合物在-78°C下攪拌30 min，接著使其升溫至0°C並在0°C下攪拌30 min。接著將反應混合物用蒸餾水(60 mL)淬熄，並用EtOAc(20 mL)洗滌。將水層之pH藉由添加1 M KHSO₄水溶液調整至pH ~1，接著將水層用DCM(2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0700】 步驟C：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基(2*S**,3*S**)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸酯。在0°C下向(2*S**,3*S**)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸(540 mg, 0.865 mmol, 步驟B)於DCM (12.9 mL)中之溶液中添加*N*-羥基酞醯亞胺(262 mg, 1.56 mmol)、DMAP (10.6 mg, 0.087 mmol)、及DCC (321 mg, 1.56 mmol)。使所得混合物升溫至rt並攪拌18 h。接著，將反應混合物冷卻至0°C，通過矽藻土墊(例如，Celite®)過濾，並將墊用冷的DCM潤洗。將合併之濾液濃縮至乾，並經受矽膠層析法(50至100%丙酮/己烷)，以得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0701】 步驟D：(*S*)-*N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在N₂下向1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基(2*S**,3*S**)-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸酯(80.7 mg, 0.105 mmol, 步驟C)、及漢斯酯(19.9 mg, 0.079 mmol)於DMSO (0.78 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.054 mL, 0.32 mmol)，並將所得混合物用450 nm光(最大rpm風扇，40% LED強度)照射1 h。接著將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，並用鹽水(3 × 30 mL)洗滌。將有機層以無水MgSO₄乾燥並濃縮至乾。將物質經由矽膠層析法(50至100% EtOAc/己烷)純化，以提供標題化合物，經過步驟B、步驟C、及步驟D，產率為5%。

【0702】 步驟E：1-((*S*)-1-(2-((*S**)-1-胺基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向(*S*)-*N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-2-二甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (30 mg, 0.052 mmol, 步驟D) 於1,4-二噁烷(0.52 mL)、及MeOH (0.26 mL)中之溶液中添加HCl (0.82 mL, 3.27 mmol, 4 M於1,4-二噁烷中)，並將所得混合物在rt下攪拌30 min。接著，將反應混合物用水稀釋，並用己烷洗滌。將水層之pH藉由添加10%的K₂CO₃水溶液調整至pH 10。將水層用EtOAc (5 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水MgSO₄乾燥，並濃縮至乾，以提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0703】 中間物102：4-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸



【0704】 步驟A：甲基5,5,5-三氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基戊酸酯。將亞硝酸鈉(6.75 g, 97.8 mmol)於水(27 mL)中之溶液滴加至已冷卻至0°C之甲基5,5,5-三氟-3-側氧基戊酸酯(15.0 g, 81.5 mmol)於AcOH (36 mL)中之溶液中，並使所得混合物緩慢升溫至rt，接著在rt下攪拌3 h。將反應混合物用水(100 mL)淬熄，並用Et₂O (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到呈黃色油狀物之標題化合物，產率為69%。

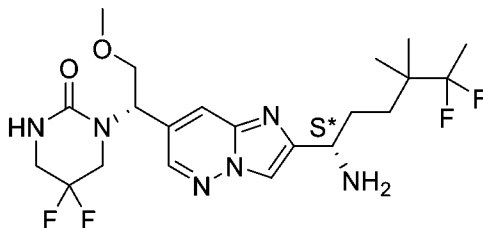
【0705】 步驟B：甲基5,5,5-三氟-2,3-雙(羥亞胺基)戊酸酯。將羥胺鹽酸鹽(10.2 g, 146 mmol)、及NaOAc (8.31 g, 101 mmol)添加至甲基5,5,5-三氟-2-(羥亞胺基)-3-側氧基戊酸酯 (12.0 g, 56.3 mmol, 步驟A) 於EtOH (240 mL)中之溶液中。將所得混合物在80°C下加熱5 h。將混合物冷卻至rt, 過濾, 並將濾液濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0至10% EtOAc /石油醚) 純化, 以得到標題化合物, 產率為78%。

【0706】 步驟C：甲基4-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯。在0°C下向甲基5,5,5-三氟-2,3-雙(羥亞胺基)戊酸酯 (10.0 g, 3.8 mmol, 步驟B) 於THF (100 mL)中之溶液中分批添加CDI (10.7 g, 65.8 mmol), 並將所得混合物在0°C攪拌1 h。此時之後, 將混合物在45°C下加熱16 h, 接著冷卻至rt, 並藉由添加水(100 mL)淬熄。將混合物用Et₂O (2 × 100 mL)萃取, 並將合併之有機層用鹽水洗滌, 以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法 (0至10% EtOAc /石油醚) 純化, 以得到呈淡黃色油狀物之標題化合物, 產率為34%。

【0707】 步驟D：4-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。向甲基4-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (500 mg, 2.38 mmol, 步驟C) 於THF (7.9 mL)中之溶液中添加LiOH (1.19 mL, 2 M於H₂O中, 2.38 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌1 h, 接著用水(10 mL)稀釋, 並用EtOAc萃取。將有機層丟棄, 並將水層之pH藉由添加6 N HCl水溶液調整至pH 1, 接著用EtOAc (3 x) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 以無水MgSO₄乾燥, 過濾, 並濃縮至乾, 以提供標題化合物, 其不經進一步純化即使用。

【0708】 中間物103：1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)

咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮



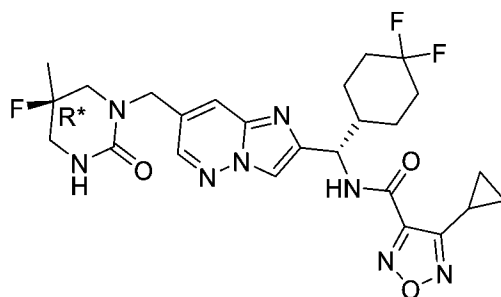
【0709】 步驟A：2-((*S*^{*})-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己酸。標題化合物係以類似於中間物101步驟B之方式，使用5,5-二氟-4,4-二甲基己酸代替3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙酸合成，且不經進一步純化即使用。

【0710】 步驟B：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-((*S*^{*})-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己酸酯。標題化合物（經步驟A及步驟B，產率為8%）係以類似於中間物101步驟C之方式，使用2-((*S*^{*})-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己酸（步驟A）代替(2*S*^{*},3*S*^{*})-3-(((*S*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸合成。

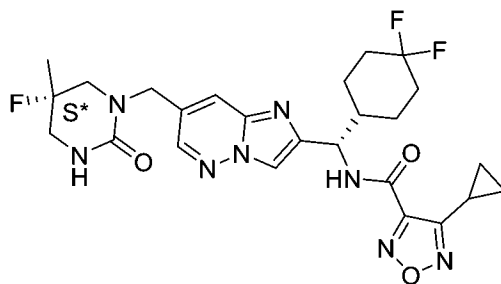
【0711】 步驟C：(S)-N-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。標題化合物（89%產率）係以類似於中間物101步驟D之方式，使用1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基2-((S*)-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己酸酯（步驟B）代替1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基3-(((S)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-3-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲基)丙酸酯合成。

【0712】 步驟D：1-((S)-1-(2-((S*)-1-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮。標題化合物係以類似於中間物101步驟E之方式，使用(S)-N-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（步驟C）代替(S)-N-(1-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺合成，且不經進一步純化即使用。

【0713】 實例1：4-環丙基-N-((S)-((4,4-二氟環己基)(7-(((R*)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0714】 實例2：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酰胺



【0715】 步驟A：三級丁基((1*S*)-(7-(((3-氨基-2-氟-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)胺甲酸酯(500 mg, 1.27 mmol)、2-氟-2-甲基丙烷-1,3-二胺二鹽酸鹽 (454 mg, 2.54 mmol, 中間物 1)、DCM (50 mL)、及TEA (1.06 mL, 7.61 mmol)添加至100 mL三頸圓底燒瓶中。將所得混合物在30°C下攪拌16 h, 之後將其用NaBH₃CN (239 mg, 3.80 mmol)、甲醇(10 mL)、及AcOH (10 mL)一次性處理。將所得混合物在30°C再攪拌16 h。接著將反應混合物倒入水(100 mL)中, 並藉由添加NaHCO₃飽和水溶液將pH調整至pH 8, 將所得溶液用DCM (50 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物

用鹽水(50 mL)洗滌，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾，以提供呈棕色固體之三級丁基((1*S*)-(7-(((3-胺基-2-氟-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯，其不經進一步純化即使用。

【0716】 步驟B：三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((1*S*)-(7-(((3-胺基-2-氟-2-甲基丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (500 mg, 1.03 mmol, 步驟A)、THF (50 mL)、及CDI (334 mg, 2.06 mmol)添加至配備有冷凝管及溫度計之100 mL三頸圓底燒瓶中，並將所得混合物在70°C下攪拌4 h。接著將反應混合物濃縮至乾，以給出棕色固體。將固體初步藉由矽膠層析法 (0至100% EtOAc / 石油醚，隨後為0至20% MeOH / EtOAc) 純化。將所得物質進一步藉由使其經受額外的矽膠層析法 (使用相同條件) 純化，以提供呈白色固體之三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯，其不經進一步純化即使用。

【0717】 步驟C：1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5-氟-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。將三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯 (400 mg, 步驟B)、及HCl (12 mL, 4 M於MeOH中)添加至50 mL圓底燒瓶中，並將所得混合物在rt下攪拌1 h。接著將反應混合物濃縮至乾，以得到棕色固體。接著將固體藉由製備型HPLC (Boston Green C18管柱, 5 μm, 150 × 30 mm; 8至18% (v/v) H₂O (0.225% HCOOH) / CH₃CN) 純化，在

凍乾之後提供呈白色固體之1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-氟-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (62%產率)。

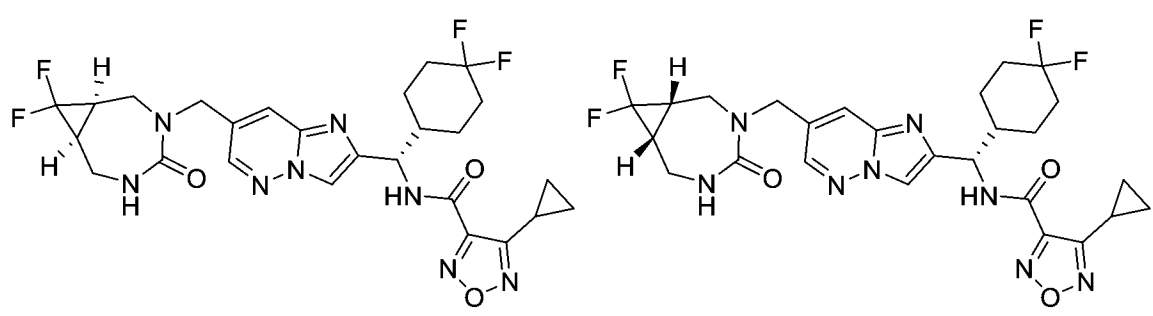
【0718】 步驟D：4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將4-氯丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(75.1 mg, 0.487 mmol)、1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-氟-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (200 mg, 0.487 mmol, 步驟C)、TEA(0.260 mL, 1.46 mmol)、2-氯-1-甲基碘化吡啶鎗(373 mg, 0.731 mmol)、及THF (40 mL)添加至100 mL圓底燒瓶中，並將所得混合物在30°C下攪拌1 h。接著將反應混合物濃縮至乾，並分配在DCM (50 mL)與水(20 mL)之間。將有機層以無水MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到白色固體。將固體初步藉由矽膠層析法 (0至100% EtOAc /石油醚，隨後為第二矽膠層析法，使用0至20% MeOH / EtOAc) 純化，以提供呈白色固體之4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (68%產率)。

【0719】 步驟E：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將來自步驟D之固體4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺藉由掌性SFC (DAICEL CHIRALPAK IC管柱，10 μm，250 × 50 mm；45% (v/v) EtOH (含有0.1%的25%NH₃水溶液) / CO₂) 純化，以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(*R**)異構物 (實例1)，而將第二洗提

異構物指定為(*S**)異構物(實例2)。將第一洗提異構物(實例1)進一步藉由製備型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18管柱, 3 μ m, 75 $\times$ 30 mm; 35至65% (v/v) H₂O (0.05% NH₃水溶液(含10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN)純化, 在凍乾之後提供呈白色固體之4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺(實例1, 13%產率)。實例1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.38 (m, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.13 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 5H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為547.3。

【0720】 將第二洗提異構物(實例2)進一步藉由製備型HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18管柱, 3 μ m, 75 $\times$ 30 mm; 34至64% (v/v) H₂O (0.05% NH₃水溶液(含10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN)純化, 在凍乾之後提供呈白色固體之4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺(實例2, 16%產率)。實例2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.10 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.23 (m, 5H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為547.3。

【0721】 實例3及實例4：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺及4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺之非鏡像異構物混合物。



【0722】 步驟A：三級丁基((*S*)-(7-((((1*R*,3*S*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((*S*)-(7-((((1*S*,3*R*)-3-(胺基甲基)-2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。將三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)胺甲酸酯(200 mg, 0.510 mmol)、((1*R*,2*S*)-3,3-二氟環丙烷-1,2-二基)二甲胺(159 mg, 0.760 mmol)、TEA (0.4 mL, 3.0 mmol)、及無水DCM (20 mL)添加至100 mL三頸圓底燒瓶中。將所得混合物在30°C下攪拌16 h，之後用NaBH₃CN (96 mg, 1.5 mmol)、甲醇(4 mL)、及AcOH (4 mL)一次性處理。將所得混合物在30°C再攪拌2 h。接著將反應混合物倒入水(30 mL)中，並用DCM (30 mL)萃取。將水層之pH藉由添加NaHCO₃飽和水溶液調整至pH 8，接著用DCM (40 mL × 3)萃取。將

合併之有機萃取物用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮至乾，以提供呈黃色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0723】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯及三級丁基((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯之非鏡像異構物混合物。將在步驟A中製得之非鏡像異構物混合物(201 mg, 0.390 mmol)、THF (40 mL)、及CDI (127 mg, 0.780 mmol)添加至100 mL圓底燒瓶中，並將所得混合物在70°C下攪拌2 h。接著將反應混合物濃縮至乾，以給出無色油狀物。接著將此油狀物藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18管柱，5 μm，150 × 25 mm；36至66% (v/v) H₂O (0.225% HCOOH) / CH₃CN) 純化，在凍乾之後提供呈白色固體之標題化合物 (8%產率)。

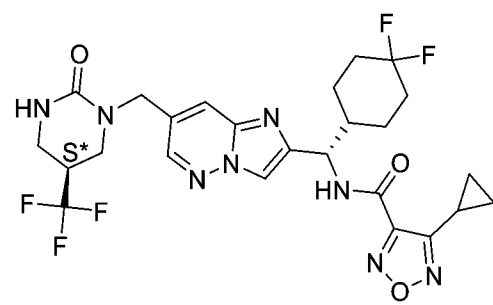
【0724】 步驟C：(1*R*,7*S*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮二鹽酸鹽及(1*S*,7*R*)-3-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮二鹽酸鹽之非鏡像異構物混合物。標題化合物係如實例1之合成步驟C所述，使用在步驟B中製得之非鏡像異構物混合物代替三級丁基((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((5-氟-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)胺甲酸酯製備，以提供呈棕色固體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

【0725】 步驟D：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺及4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺之非鏡像異構物混合物。標題化合物係如實例1之合成步驟D所述，使用在步驟C中製得之非鏡像異構物混合物代替1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5-氟-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。在30℃下攪拌1 h之後，將反應混合物濃縮至乾，並將殘餘物藉由製備型TLC (5% MeOH / DCM)純化，以提供白色固體（36%產率）。將在步驟D中製得之非鏡像異構物混合物藉由掌性SFC（DAICEL CHIRALCEL OD-H管柱，5 μm，250 × 30 mm；45% (v/v) EtOH（含有0.1%的25% NH₃水溶液）/ CO₂）分離。將第一洗提異構物指定為異構物1（實例3），而將第二洗提異構物指定為異構物2（實例4）。將第一洗提異構物（實例3，13%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例3：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為577.3。

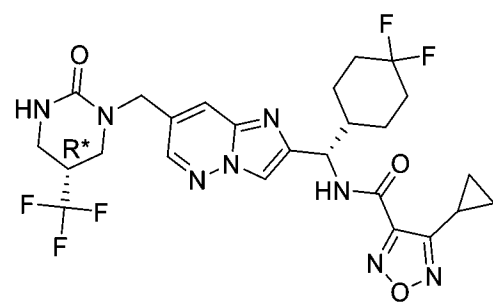
【0726】 將第二洗提異構物（實例4，9.8%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例4：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.44

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為577.3 。

【0727】 實例5：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S*^{*})-2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0728】 實例6：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R*^{*})-2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0729】 步驟A：將三級丁基((1*S*)-(7-(((2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基(*S*)-((4,4-二氟環己基)(7-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)胺甲酸酯(500 mg, 1.27 mmol)、三級丁基(2-(胺基甲基)-3,3,3-三氟丙基)胺甲酸酯(461 mg, 1.90 mmol)、TEA (1.06 mL, 7.61 mmol)、及DCE (15 mL)添加至50 mL三頸圓底燒瓶中。將所得混合物在80°C下攪拌16 h。將反應容器從油浴中移出，並使其逐漸冷卻至rt。接著一次性添加NaBH₃CN (239 mg, 3.80 mmol)、甲醇(10 mL)、及AcOH (2.5 mL)之混合物。將所得混合物在rt下攪拌2 h。此時之後，將反應混合物倒入水(20 mL)中，並用CH₂Cl₂ (80 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到黃色油狀物。將此物質藉由矽膠層析法（10至30% EtOAc /石油醚）純化，以提供呈黃色油狀物之三級丁基((1*S*)-(7-(((2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（76%產率）。

【0730】 步驟B：N1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二胺。將三級丁基((1*S*)-(7-(((2-(((三級丁氧基羰基)胺基)甲基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（60 mg，0.097 mmol，步驟A）、及無水CH₂Cl₂ (1.5 mL)添加至10 mL圓底燒瓶中。在rt下一次性添加HCl（1.5 mL，4 M於MeOH中）。將所得混合物在rt下攪拌2 h，在此之後將其濃縮至乾，以得到無色油狀物。將此油狀物之pH藉由逐滴添加2 N NaOH水溶液(8 mL)調整至pH ~9至10，

接著將此混合物用EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈無色油狀物之N1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二胺 (98%產率)。

【0731】 步驟C：1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。將N1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二胺 (40 mg, 0.10 mmol, 步驟B)、及無水THF (11 mL)合併並在65°C下攪拌5 min。接著一次性添加CDI (23 mg, 0.14 mmol)，並將所得混合物在65°C下攪拌45 min。此時之後，將混合物用2 N NaOH水溶液(3 mL)逐滴處理直至該溶液之pH為pH 9至10為止，接著將所得溶液用EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到無色油狀物。將此油狀物藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18管柱, 5 μm, 150 × 25 mm, 13至43% (v/v)水 (0.225%甲酸) / CH₃CN) 純化，在凍乾之後，提供呈白色固體之1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (57%產率)。

【0732】 步驟D：4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。在rt下將1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (24 mg, 0.050 mmol, 步驟C)，4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(11 mg, 0.080 mmol)、DIPEA (21 mg, 0.16 mmol)、及CH₃CN (4 mL)添加至10 mL單頸圓底燒瓶中。將混合物在45°C下攪拌5 min，在

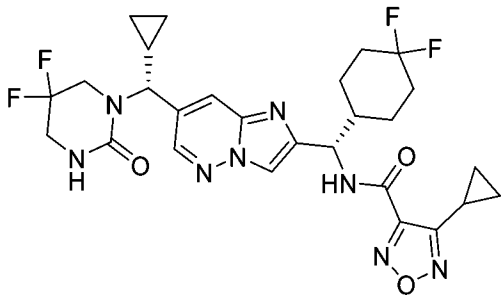
此之後混合物變成均相。接著，一次性添加EDCI (15.5 mg, 0.080 mmol)，並將所得混合物在50°C下攪拌2 h。將反應濃縮至乾，以得到無色油狀物，將其藉由製備型TLC (9% MeOH / DCM)純化，以得到呈無色油狀物之4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (96%產率)。

【0733】 步驟E：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將來自步驟D之無色油狀物，4-環丙基-*N*-((1*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺藉由掌性SFC (DAICEL CHIRALPAK AD管柱，10 μ m，250 $\times$ 30 mm；50% (v/v) EtOH (含有0.1%的25%NH₃水溶液) / CO₂) 純化，以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(*S**)異構物 (實例5)，而將第二洗提異構物指定為(*R**)異構物 (實例6)。第一洗提異構物係4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (實例5，8%產率)，其在凍乾之後單離為白色固體。實例5：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為583.3。

【0734】 第二洗提異構物係4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-2-側氧基-5-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺（實例6，7%產率），其在凍乾之後單離為白色固體。

實例6：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.19 (m, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 4.8 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為583.3。

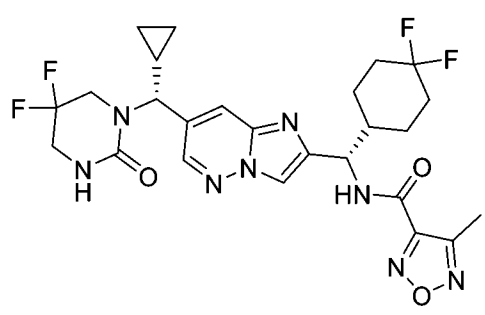
【0735】 實例7：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0736】 將小瓶中裝入1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（53 mg，0.12 mmol，中間物2）、4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(20 mg, 0.13 mmol)、MeCN (1.5 mL)、HOBt (22 mg, 0.16 mmol)、及休尼格氏鹼(31 μL, 0.18 mmol)。將溶液加熱至40℃並攪拌5 min。向溶液中添加EDCI (30 mg 0.16 mmol)並將反應在40

℃下再攪拌18 h。接著將反應混合物用MeCN稀釋，並將物質直接藉由逆相鹼性HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μm管柱50 × 100 mm，0至100%乙腈/水（含20 nM NH₄OH））純化。將純化之流份濃縮至乾，以給出呈白色發泡體之標題化合物（74%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 3H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 1.47 (m, 7H), 1.47 – 1.20 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.86 – 0.73 (m, 1H), 0.72 – 0.59 (m, 1H), 0.59 – 0.48 (m, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為591.3。

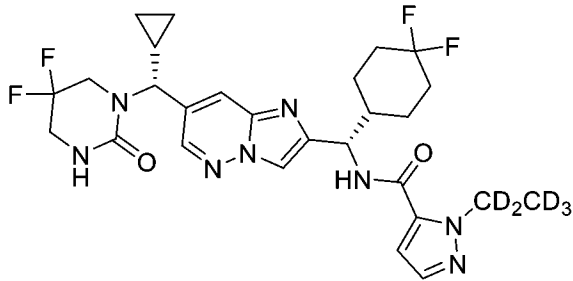
【0737】 實例8：N-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0738】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以得到呈白色固體之標題化合物（70%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 1H), 3.68 – 3.46 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29 –

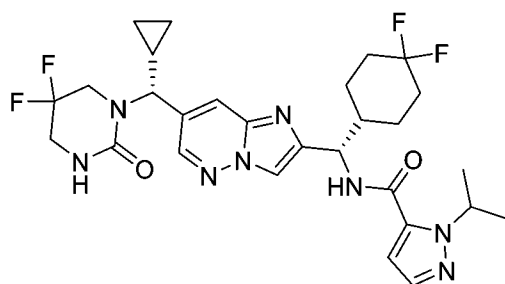
2.14 (m, 1H), 2.12 – 1.69 (m, 5H), 1.69 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.20 (m, 2H), 0.86 – 0.74 (m, 1H), 0.72 – 0.60 (m, 1H), 0.59 – 0.48 (m, 1H), 0.45 – 0.33 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為565.3 。

【0739】 實例9：N-((S)-(7-((R)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-*d*₅)-1H-吡啶-5-羧醯胺



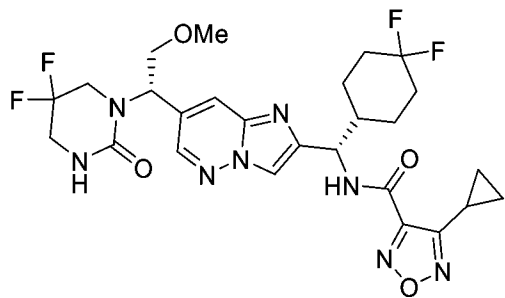
【0740】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用1-(乙基-*d*₅)-1H-吡啶-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以得到呈白色固體之標題化合物（50%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.58 (m, 6H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為582.3 。

【0741】 實例10：N-((S)-(7-((R)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-吡啶-5-羧醯胺



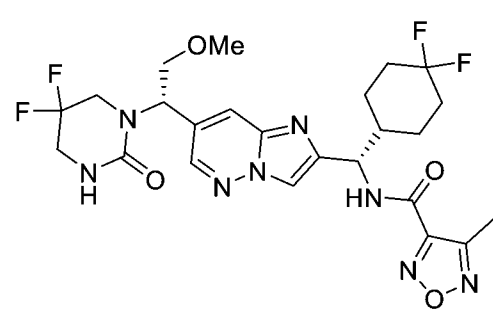
【0742】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以得到呈白色固體之標題化合物（47%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 1.60 (m, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.21 (m, 8H), 0.84 - 0.75 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.49 (m, 1H), 0.45 - 0.33 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為591.3。

【0743】 實例11：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



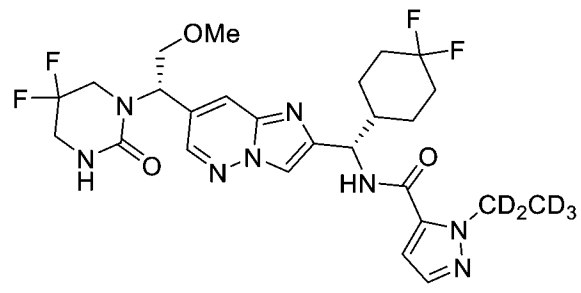
【0744】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*R*)-2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備，並藉由製備型酸性HPLC（SunFire Prep C18 5 μm管柱30 × 250 mm，0至100%乙腈(0.05% TFA) / 水(0.05% TFA)），隨後為矽膠層析法（0至100%（10% 2 M NH₃ / MeOH於DCM中） / DCM）純化，以得到呈白色發泡體之標題化合物（81%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.61 - 5.54 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.69 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為595.2。

【0745】 實例12：N-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0746】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*R*)-2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及使用4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以給出呈白色發泡體之標題化合物（79%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 5.33 - 5.20 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.76 (m, 5H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.29 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為569.2。

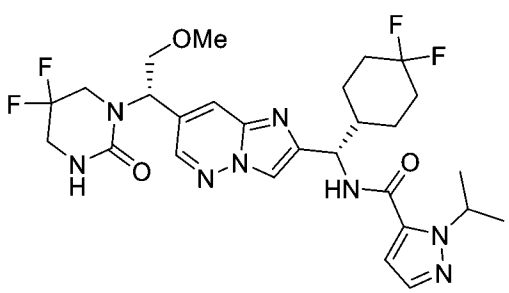
【0747】 實例13：N-((S)-(7-((S)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-*d*₅)-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0748】 標題化合物係如實例7之合成所述，使用1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*R*)-2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-(乙基-*d*₅)-1*H*-吡唑-5-

羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備。必需藉由製備型酸性HPLC (SunFire Prep C18 5 μm管柱30 × 250 mm, 0至100%乙腈(0.05% TFA)/水 (0.05% TFA)) 及藉由矽膠層析法 (0至100% (10% 2 M NH₃/MeOH於DCM 中) / DCM) 額外純化, 以提供呈白色發泡體之標題化合物 (59%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為586.3。

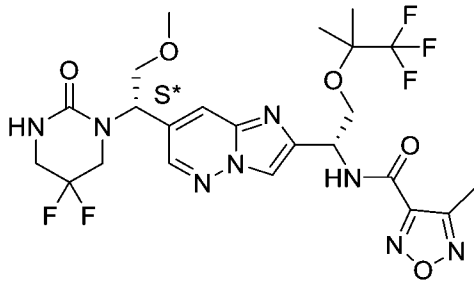
【0749】 實例14：N-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0750】 標題化合物係如實例7之合成所述, 使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物3) 代替1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備。藉由製備型酸性HPLC (SunFire

Prep C18 5 μ m管柱30 $\times$ 250 mm，0至100%乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA))及藉由矽膠層析法(0至100%(10% 2 M NH₃/MeOH於DCM中)/DCM)額外純化，以提供標題化合物(67%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 8H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為595.3。

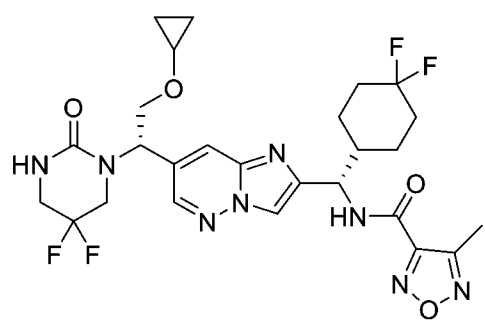
【0751】 實例15：*N*-((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0752】 向1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(73 mg, 0.15 mmol, 中間物11)、及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(29 mg, 0.23 mmol)於CH₂Cl₂ (1.5 mL)中之混合物中添加DIPEA (0.13 mL, 0.76 mmol)，接著為T₃P (0.14 mL, 0.23 mmol, 50%於EtOAc中)。將反應混合物在rt下攪拌1

h，接著添加DIPEA (0.13 mL, 0.76 mmol)、及T₃P (0.14 mL, 0.23 mmol, 50%於EtOAc中)。將反應在rt下攪拌1 h，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (10至100% (10% MeOH於EtOAc中) /己烷)，隨後為使用掌性固定相之SFC (固定相：Chiralcel OD3 5 μm, 250 × 21 mm, 移動相：20%甲醇, 80% CO₂) 純化，以提供標題化合物，產率為9%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 3H), 3.35 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為591.4。

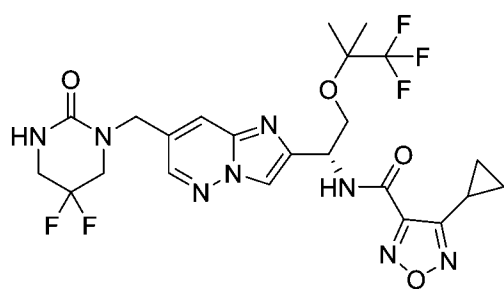
【0753】 實例16：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0754】 向1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽 (120 mg, 0.23 mmol, 中間物16)、及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (78 mg, 0.35 mmol)於MeCN (2 mL)中之混合物中添加DIPEA (160 μL, 0.92

mmol)。將反應物在rt下攪拌10 min，接著用H₂O淬熄。將所得混合物用EtOAc稀釋，接著用NaHCO₃飽和水溶液洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法（10至60%（10% MeOH於EtOAc中）/己烷），隨後為使用掌性固定相之SFC（固定相：Wheilk O1 SS 5 μm，250 × 21 mm，移動相：25%甲醇，75% CO₂）純化，提供標題化合物，產率為23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 5.26 - 5.11 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.21 (m, 2H), 0.61 - 0.40 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為595.3。

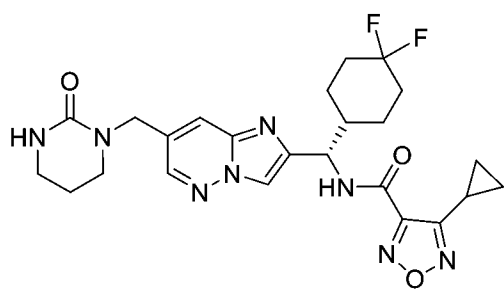
【0755】 實例17：(R)-4-環丙基-N-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0756】 向含有於EtOAc (1.5 mL)中之(R)-1-((2-(1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（52.0 mg，0.119 mmol，中間物19）的燒瓶中添加4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-

羧酸(35.9 mg, 0.233 mmol)、DIPEA (0.041 mL, 0.233 mmol)、及HOBt (17.3 mg, 0.128 mmol)。將混合物攪拌5 min，接著將添加EDCI (24.5 mg, 0.128 mmol)。將所得混合物在45°C下攪拌1.5 h。接著將反應用EtOAc稀釋，並用NH₄Cl飽和水溶液，隨後為NaHCO₃飽和水溶液洗滌。將有機層用鹽水洗滌、以Na₂SO₄乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法（10至100%（10% MeOH於EtOAc中）/己烷）純化，提供標題化合物，產率為28%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 - 9.45 (m, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.36 - 1.33 (m, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為573.2。

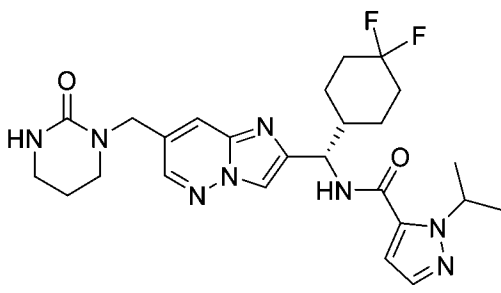
【0757】 實例18：(S)-4-環丙基-N-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。



【0758】 向4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(261 mg, 1.70 mmol)、及1-丙烷膦酸酐（0.909 mL，1.53 mmol，50%於EtOAc中）於EtOAc (4.24 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.581 mL, 3.39 mmol)。在5 min之後，添加於DCM (3 mL)中之(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)

甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (321 mg, 0.339 mmol, 中間物24)。在rt下12 h之後，將反應用HCl水溶液(15 mL, 0.05 M)稀釋，並將水層用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機流份用NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物溶解於DMSO中並藉由製備型HPLC (C18, 5 μm, 50 × 250 mm, 10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)) 純化，以給出呈白色固體之標題化合物 (2.2%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (dt, *J* = 2.5, 5.6 Hz, 2H), 2.27 (tt, *J* = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為515.2。

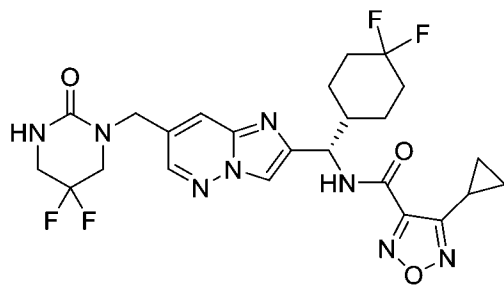
【0759】 實例19：(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0760】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物 (2.9%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.40

(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為515.3 。

【0761】 實例20：*(S)*-4-環丙基-*N*-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。

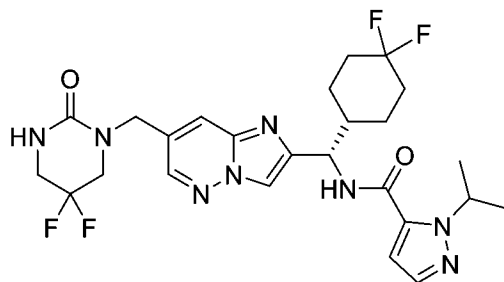


【0762】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用*(S)*-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替*(S)*-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成，以提供呈白色固體之標題化合物（39.8%產率）。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H),

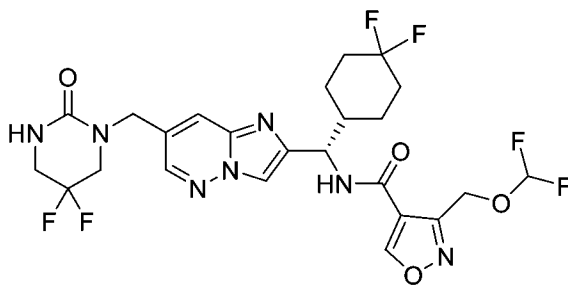
1.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為551.2 。

【0763】 實例21 : (S)-N-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0764】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（37.1%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.37 (spt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為551.2 。

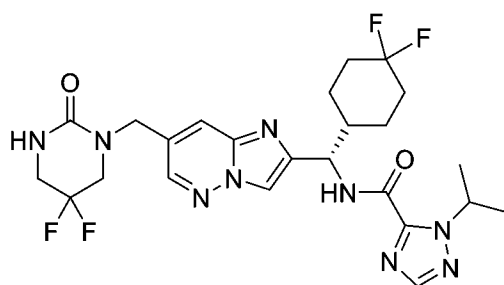
【0765】 實例22：(S)-N-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-羧醯胺



【0766】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1H)-酮及3-((二氟甲氧基)甲基)異噁唑-4-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（40.3%產率）。¹H

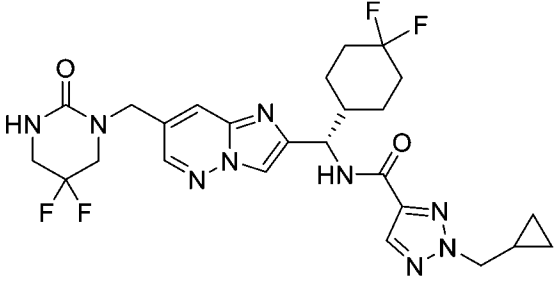
NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.60 (m, 2H), 5.23 - 5.13 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z*：[M+H]⁺測得為589.7。

【0767】 實例23：(S)-N-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-羧醯胺



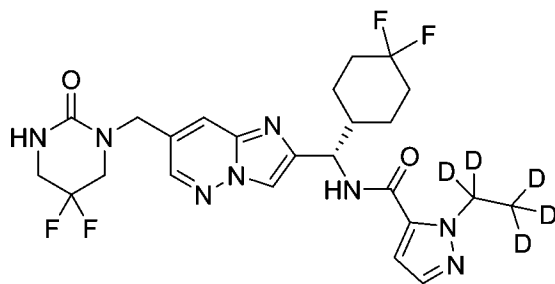
【0768】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（16.2%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 - 8.79 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.64 - 5.45 (m, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 7H), 1.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為551.8。

【0769】 實例24：(*S*)-2-(環丙基甲基)-*N*-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺



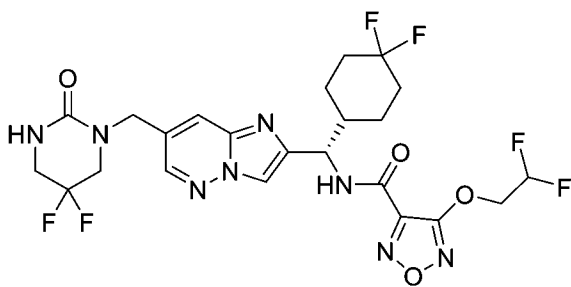
【0770】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及2-(環丙基甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（30.2%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為 563.8。

【0771】 實例25：(S)-*N*-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-(乙基-*d*₅)-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



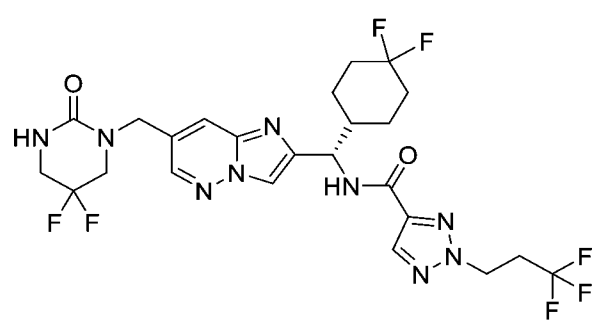
【0772】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-(乙基-*d*₅)-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（38.1%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為541.8。

【0773】 實例26：(S)-*N*-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



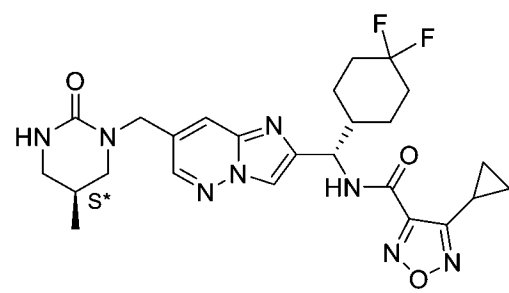
【0774】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-((2,2-二氟乙氧基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（36.0%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.42 (tt, *J* = 3.1, 53.6 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為590.8。

【0775】 實例27：(S)-*N*-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺

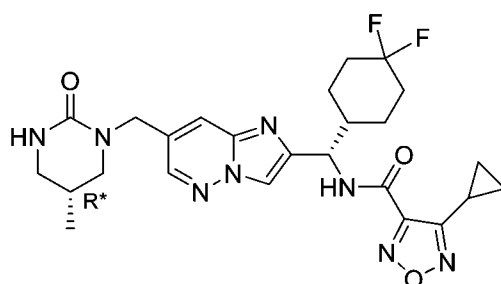


【0776】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物20）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及2-(3,3,3-三氟丙基)-2*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（31.9%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為605.8。

【0777】 實例28：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



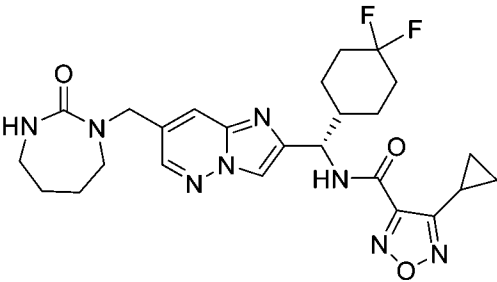
【0778】 實例29：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0779】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5-甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物21）代替(*S*)-1-((2-((胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成。將所得混合物藉由掌性SFC（DAICEL CHIRALPAK IB N3管柱，10 μm，250 × 50 mm；40% ACN：MeOH (9:1)，60% CO₂），以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(*S**)異構物（實例28），而將第二洗提異構物指定為(*R**)異構物（實例29）。將第一洗提異構物4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺單離為白色固體（實例28，6.2%產率）。將第二洗提異構物4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺單離為白色固體（實例29，6.0%產率）。4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。實例28：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m,

2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 9.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。^{MS} (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為529.2。4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-5-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。實例29：¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.56 (m, 7H), 1.45 - 1.21 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 0.96 (br s, 2H), 0.88 (br s, 3H)。^{MS} (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為529.2。

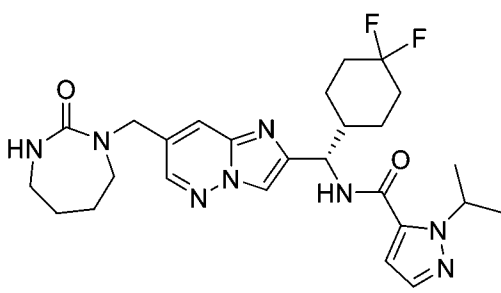
【0780】 實例30：(S)-4-環丙基-N-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-1,3-二氮唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0781】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)-1,3-二氮吡-2-酮（中間物22）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)甲基)四氫噻

啖-2(1*H*)-酮合成，以提供呈白色固體之標題化合物（3.8%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 6.23 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.99 (br s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為529.2。

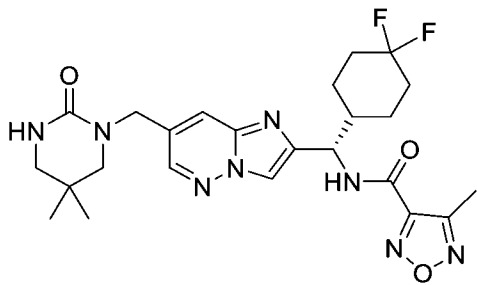
【0782】 實例31：(S)-*N*-((4,4-二氟環己基)(7-((2-側氧基-1,3-二氮吡1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-羧醯胺



【0783】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-1,3-二氮吡-2-酮（中間物22）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-異丙基-1*H*-吡啶-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（4.1%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.37 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.14 (d, *J*

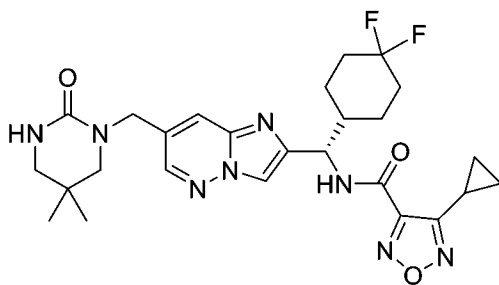
= 5.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.54 (br s, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為529.2 。

【0784】 實例32：(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



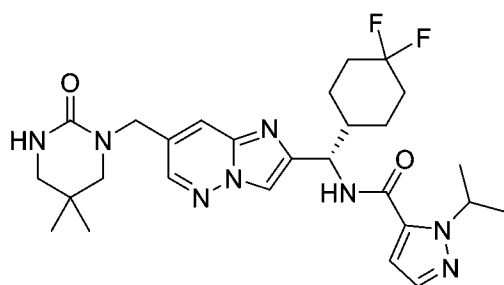
【0785】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物23）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（39.6%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.85 (s, 6H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為516.8 。

【0786】 實例33：(S)-4-環丙基-N-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



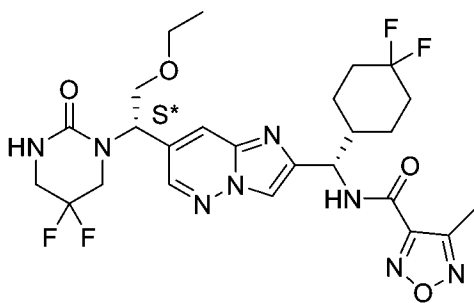
【0787】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物23）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成，以提供呈白色固體之標題化合物（22.7%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為542.8。

【0788】 實例34：(S)-N-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5-二甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



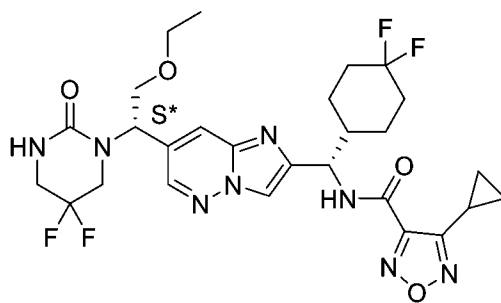
【0789】 標題化合物係以類似於實例18之方式，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二甲基四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物23）代替(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成，以提供呈白色固體之標題化合物（30.9%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.16 (br s, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 6.6, 16.3 Hz, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為542.9。

【0790】 實例35：N-((S)-7-((S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



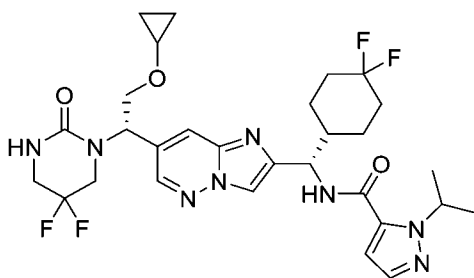
【0791】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-乙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽（中間物25）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。藉由矽膠層析法（10至60%（10% MeOH於EtOAc中）/己烷），隨後為使用掌性固定相之SFC（固定相：Whelk O1 SS 5 μm，250 × 21 mm，移動相：30%甲醇，70% CO₂）純化，提供標題化合物，產率為45%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9.45 - 9.37 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.24 - 5.13 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 5H), 2.48 - 2.46 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 3H)。
MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為583.2。

【0792】 實例36：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-乙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



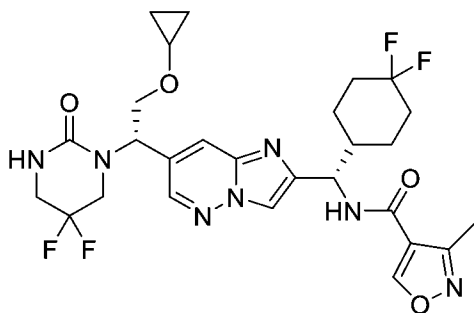
【0793】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-乙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽（中間物25）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯製備。藉由矽膠層析法（10至60%（10% MeOH於EtOAc中）/己烷），隨後為使用掌性固定相之SFC（固定相：Whelk O1 SS 5 μm，250 × 21 mm，移動相：30%甲醇，70% CO₂）純化，提供標題化合物，產率為45%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 - 9.42 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 5H), 1.00 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為609.3。

【0794】 實例37：N-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



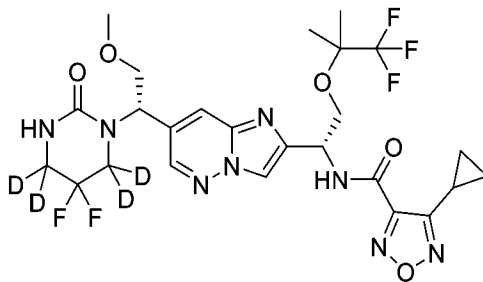
【0795】 標題化合物係以類似於實例16之合成，使用2,5-二側氧基吡咯啉1-基1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸酯（中間物26）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯製備。在合成過程中，將中間物15進一步藉由使用掌性固定相之SFC（固定相：Whelk O1 SS 5 μ m 250 $\times$ 21 mm，移動相：30% 甲醇，70% CO₂）純化。藉由矽膠層析法（20至100%（10% MeOH於EtOAc 中）/DCM烷）純化，提供標題化合物，產率為61%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.37 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 8H), 0.59 - 0.41 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為621.3。

【0796】 實例38：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺



【0797】 標題化合物係以類似於合成實例17之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽（中間物16）代替(*R*)-1-((2-(1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及3-甲基異噁唑-4-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備。在合成過程中，將中間物15進一步藉由使用掌性固定相之SFC（固定相：Whelk O1 SS 5 μ m 250 $\times$ 21 mm，移動相：30%甲醇，70% CO₂）純化。藉由矽膠層析法（0至100%（10% MeOH於EtOAc中）/DCM烷）純化，提供標題化合物，產率為62%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.38 (qd, *J* = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.57 - 0.42 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為594.3。

【0798】 實例39：4-環丙基-*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

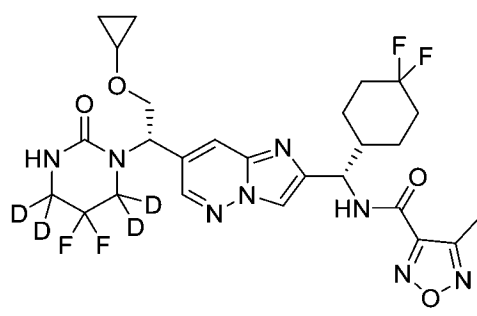


【0799】 將小瓶中裝入1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄ (90 mg, 0.19 mmol, 中間物28)、MeCN(3 mL)、

【0800】 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (47 mg, 0.19 mmol, 中間物31)、及DIPEA (42 μ L, 0.24 mmol)。將反應在rt下攪拌15 min, 接著倒在水上並用乙酸乙酯(3 $\times$ 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 以無水MgSO₄乾燥、過濾, 並濃縮。將單離之物質藉由矽膠層析法 (0至100%乙酸乙酯(w/ 10% MeOH): 己烷) 純化。將該單離之物質進一步藉由使用掌性固定相之SFC (固定相: Whelk O1 SS 5 μ m 250 $\times$ 21 mm, 移動相: 35% 甲醇, 65% CO₂) 純化。將第一洗提峰凍乾, 以產出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 - 9.45 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m,

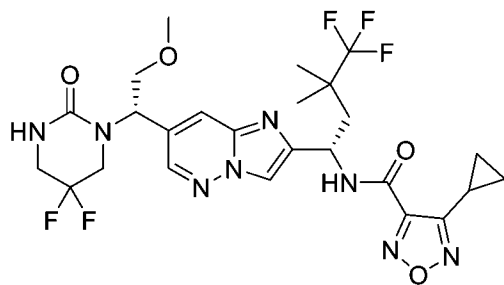
1H), 1.38 - 1.34 (m, 6H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z :
[M+H]⁺測得為621.20 。

【0801】 實例40：N-((S)-(7-((S)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



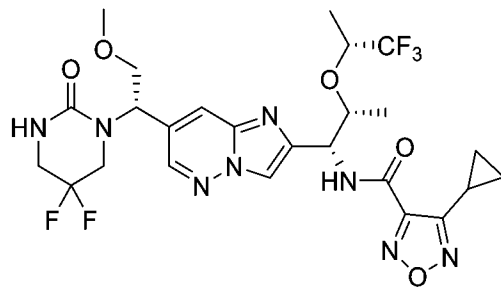
【0802】 標題化合物係如實例16所述，使用1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物30）代替1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽製備。將次要非鏡像異構物藉由具有掌性固定相之SFC（固定相：WheIk O1 SS 5 μm 250 × 21 mm，移動相：35%甲醇，65% CO₂）移除。將第一洗提物凍乾，以得到呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 4H) 。 MS (ESI) m/z : [M+H]⁺測得為599.3 。

【0803】 實例41：4-環丙基-*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



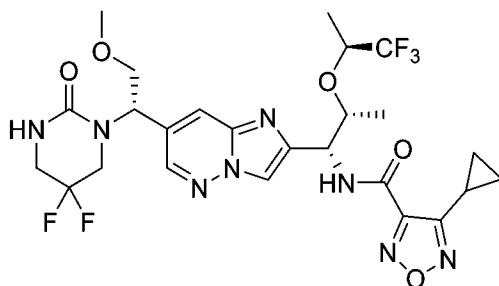
【0804】 向1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物44，42 mg，0.09 mmol）於ACN (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (234 uL, 1.36 mmol)、及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（39 mg，0.15 mmol，中間物31）。在2 h之後，將反應混合物過濾，並用藉由逆相鹼性HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μ m管柱50 $\times$ 250 mm，5至100%乙腈/水（含20 nM NH₄OH））純化。將含有流份之產物凍乾，以給出呈白色固體之標題化合物（55%產率）。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.47 (dt, *J* = 3.2, 9.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 9.4, 14.6 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為601.3。

【0805】 實例42：4-環丙基-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



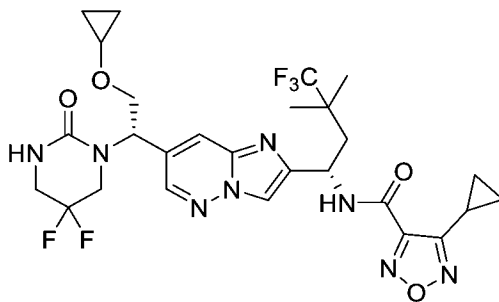
【0806】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銨三氟乙酸酯（中間物41）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。將反應在減壓下濃縮，並直接藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m, 30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.29 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 8H), 1.04 - 0.88 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為 617.3。

【0807】 實例43：4-環丙基-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



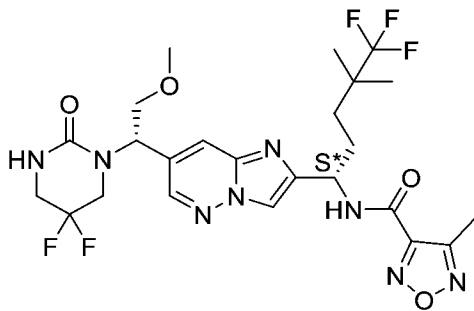
【0808】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-(((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銻三氟乙酸酯（中間物42）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。將反應藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μm，30 × 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.15 – 1.10 (m, 5H), 1.00 – 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為617.3。

【0809】 實例44：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



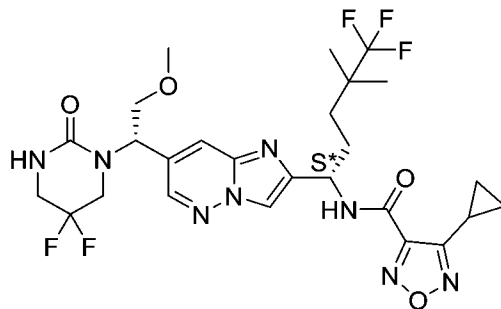
【0810】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-胺三氟乙酸酯（中間物43）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。將反應藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m，30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.47 (td, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 4H)。
MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為627.3。

【0811】 實例45：*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



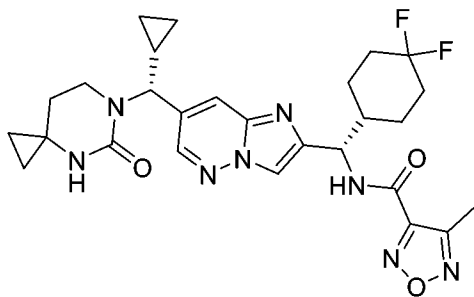
【0812】 標題化合物係以類似於實例41之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物47）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯合成，以提供呈白色固體之標題化合物（21%產率）。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (dt, *J* = 4.5, 13.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 1.10 (m, 6H)。MS (APCI/ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為 589.2。

【0813】 實例46：4-環丙基-*N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0814】 標題化合物係以類似於實例41之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S**)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物47）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成，以提供呈白色固體之標題化合物（39%產率）。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.15 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 2H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為614.8。

【0815】 實例47：*N*-((*S*)-[7-[(*R*)-環丙基-(7-側氧基-6,8-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基]咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0816】 步驟A.三級丁基((*S*)-[7-((*R*)-環丙基((2-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙基)乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。向2-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙基)乙醛 (342 mg, 1.49 mmol, 中間物49)、三級丁基((*S*)-[7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(500 mg, 1.15 mmol)、四乙氧基鈦(524 mg, 2.3 mmol)、及無水MeOH (10 mL)之混合物中添加NaBH₃CN (361 mg, 5.74 mmol), 並將所得混合物在rt下攪拌1 h。接著將混合物用水(20 mL)稀釋, 並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將有機層合併, 用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌, 以無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並濃縮至乾, 以給出淡黃色油狀物。將該油狀物藉由矽膠層析法 (0至80% EtOAc /石油醚) 純化, 以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物 (30%產率)。

【0817】 步驟B。三級丁基((*S*)-[7-((*R*)-((2-(1-胺基環丙基)乙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁

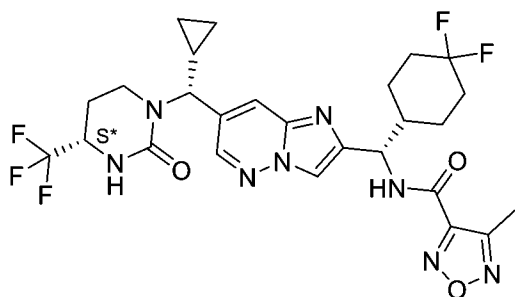
基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((2-(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙基)乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (450 mg, 0.69 mmol, 步驟A)、胼單水合物(366 mg, 6.94 mmol)、及無水MeOH (5 mL)之混合物在rt下攪拌1 h。接著將混合物過濾，並濃縮至乾，以給出淡黃色油狀物。將該油狀物藉由矽膠層析法 (0至10% MeOH / DCM) 純化，以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物 (83%產率)。

【0818】 步驟C。三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5-側氧基-4,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-((2-(1-胺基環丙基)乙基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (300 mg, 0.58 mmol, 步驟B)、CDI (281 mg, 1.74 mmol)、及無水THF (2 mL)在65°C下加熱2 h。此時之後，將混合物用水(50 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出淡黃色油狀物。將該油狀物藉由矽膠層析法 (0至80% EtOAc / 石油醚) 純化，以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物 (63%產率)。

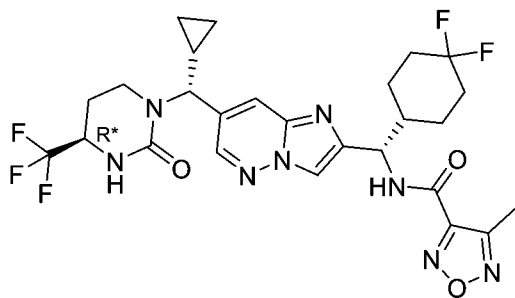
【0819】 步驟D。6-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,6-二氮雜螺[2.5]辛-5-酮鹽酸鹽。將三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-環丙基(5-側氧基-4,6-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯 (200 mg, 0.37 mmol, 步驟C)、及於1,4-二噁烷中之4 M HCl (0.73 mL, 2.94 mmol)之混合物在rt下攪拌90 min。此時之後，將混合物濃縮至乾燥並凍乾，以提供呈黃色油狀物之標題化合物 (86%產率)。

【0820】 步驟E。 *N*-[(*S*)-[7-[(*R*)-環丙基-(7-側氧基-6,8-二氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基]-(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將6-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(環丙基)甲基)-4,6-二氮雜螺[2.5]辛-5-酮鹽酸鹽 (140 mg, 0.31 mmol, 步驟D)、2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯(106 mg, 0.47 mmol)、TEA(0.22 mL, 1.57 mmol)、及無水DCM (2 mL)之混合物在rt下攪拌6 h。將混合物用水(30 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層合併，用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出淡黃色油狀物。將該油狀物藉由矽膠層析法 (0至70% EtOAc /石油醚) 純化並凍乾，以提供呈白色固體之標題化合物 (13%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.86 (m, 4H), 1.84 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 1H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為555.0。

【0821】 實例48： *N*-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((*S**)-2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0822】 實例49：*N*-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((*R*^{*})-2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0823】 步驟A.三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異𪗇啉-2-基)-4,4,4-三氟丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將3-(1,3-二側氧基異𪗇啉-2-基)-4,4,4-三氟丁醛 (330 mg, 1.22 mmol, 中間物50)、三級丁基((*S*)-(7-((*R*)-胺基(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯(407 mg, 0.93 mmol)、Ti(*OiPr*)₄ (532 mg, 1.87 mmol)、及無水MeOH (8 mL)之混合物在rt下攪拌1 h, 隨後添加NaBH₃CN (294 mg, 4.68 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌12 h。此時之後, 添加水(2 mL), 並將混合物用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。將有機層合併, 用鹽水(30 mL)洗

滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以給出黃色油狀物，其不經進一步純化即使用（71%產率）。

【0824】 步驟B：三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-((3-胺基-4,4,4-三氟丁基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係以類似於中間物10步驟B之方式，使用三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-4,4,4-三氟丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2,2-二氟丙基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯，並將該混合物在70°C下攪拌4 h而非在50°C下攪拌2 h來製備。將所獲得之黃色油狀物藉由製備型HPLC（Phenomenex C18, 3 μm, 30 × 75 mm, 43至73% MeCN /水(NH₄OH + NH₄HCO₃))純化，隨後凍乾，以提供呈黃色油狀物之標題化合物（53%產率）。

【0825】 步驟C。三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基(2-側氧基-4-(三氟甲基)-四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-((3-胺基-4,4,4-三氟丁基)胺基)(環丙基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（260 mg, 0.46 mmol, 步驟B）、及DIPEA (0.48 mL, 2.78 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之攪拌溶液冷卻至0°C，接著添加三光氣(100 mg, 0.34 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌30 min，接著用NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)淬熄，並用DCM (2 × 10 mL)萃取。將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以得到黃色油狀物。將該油

狀物藉由矽膠層析法（10至12% MeOH / DCM）純化，以提供呈黃色油狀物之標題化合物（92%產率）。

【0826】 步驟D。1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)(環丙基)甲基)-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。將三級丁基((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基(2-側氧基-4-(三氟甲基)-四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（240 mg，0.41 mmol，步驟C）、及於1,4-二噁烷中之4 M HCl (3 mL, 12 mmol)之混合物在rt下攪拌60 min。此時之後，將混合物之pH藉由添加NaHCO₃飽和水溶液調整，接著用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供呈黃色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即使用（100%產率）。

【0827】 步驟E。N-((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基(2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將1-((*R*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)(環丙基)甲基)-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（150 mg，0.31 mmol，步驟D）、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯(139 mg, 0.62 mmol)、TEA (0.21 mL, 1.54 mmol)、及無水DCM (3 mL)之混合物在rt下攪拌1 h。此時之後，將反應混合物濃縮至乾，並將所得油狀物藉由矽膠層析法（5至9% MeOH / DCM）純化，以提供呈黃色油狀物之標題化合物之兩種非鏡像異構物（92%產率）。

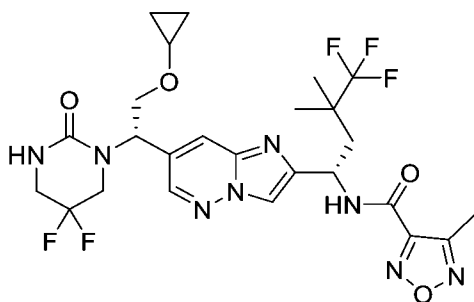
【0828】 步驟F。N-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((*S**)-2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-

1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。將來自步驟E之*N*-((1*S*)-(7-((1*R*)-環丙基(2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺之兩種非鏡像異構物藉由掌性SFC (DAICEL CHIRALCEL OD管柱, 10 μ m, 250 $\times$ 30 mm; 35% (v/v) EtOH (含有0.1% NH₃水溶液/ CO₂) 分離。將第一洗提異構物指定為(*S**)異構物 (實例48), 而將第二洗提異構物指定為(*R**)異構物 (實例49)。將第一洗提異構物, *N*-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((*S**)-2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (實例48, 32%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例48: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 1H), 0.50 - 0.44 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為597.3。

【0829】 將第二洗提異構物, *N*-((*S*)-(7-((*R*)-環丙基((*R**)-2-側氧基-4-(三氟甲基)四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (實例49, 26%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例49: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.44 (m,

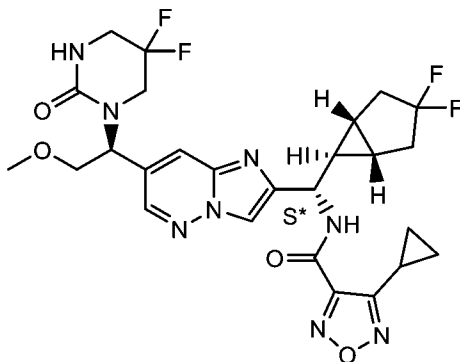
2H), 1.41 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 1H), 0.53 - 0.49 (m, 1H), 0.35 - 0.21 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為597.3。

【0830】 實例50：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0831】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-胺三氟乙酸酯（中間物43）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m，30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH_4OH))純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物（31%產率）。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.04 - 6.80 (m, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (dd, J = 14.7, 3.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.59 - 0.44 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為601.3。

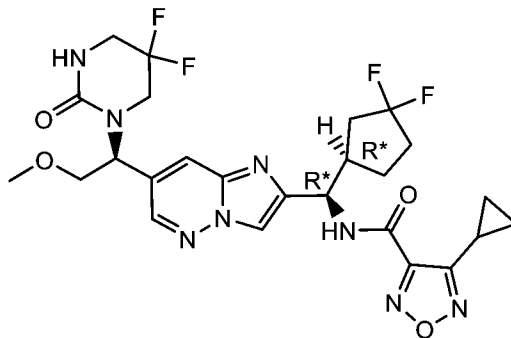
【0832】 實例51：4-環丙基-*N*-((*S*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0833】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及(*S*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-二氟雙環[3.1.0]己-6-基)甲胺2,2,2-三氟乙酸酯（中間物51）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μm，30 × 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物，產率為65%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.47 – 2.31 (m, 3H), 2.23 – 2.11 (m,

2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 2H), 1.03 – 0.95 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為593.3。

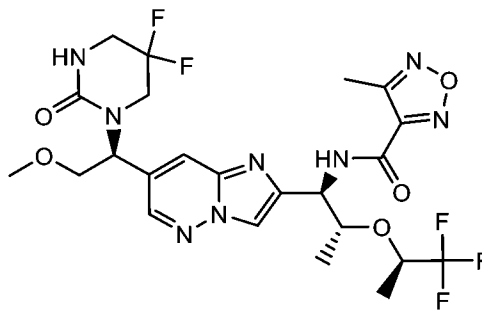
【0834】 實例52：4-環丙基-*N*-((*R*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基))(*R*^{*})-3,3-二氟環戊基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0835】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及(*R*^{*})-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基))(*R*^{*})-3,3-二氟雙環戊基)甲銨2,2,2-三氟乙酸酯（中間物54）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m，30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物，產率為42%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.61 –

3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 1.98 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為581.3。

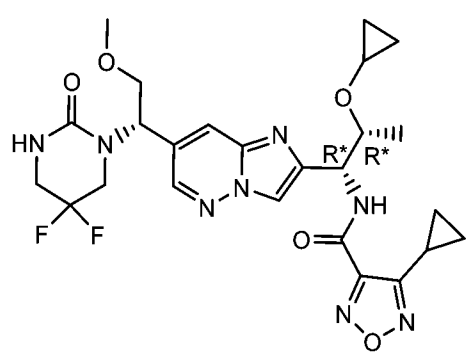
【0836】 實例53：*N*-((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



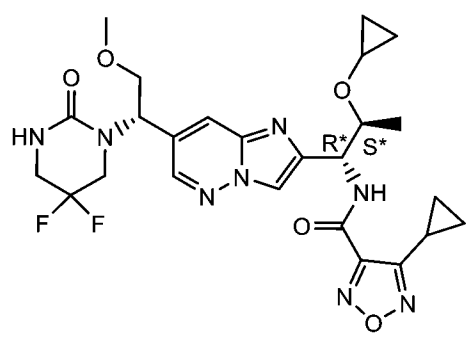
【0837】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用(1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)丙-1-銦三氟乙酸酯（中間物41）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m，30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物，產率為48%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.64 – 3.45 (m, 3H), 3.34 (s,

3H), 2.48 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) 。 MS (ESI)
m/z : [M+H]⁺測得為591.2 。

【0838】 實例54： *N*-((1*R**,2*R**)-2-環丙氧基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)丙基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



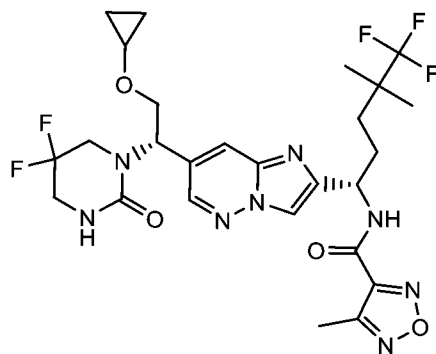
【0839】 實例55： *N*-((1*R**,2*S**)-2-環丙氧基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)丙基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0840】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-

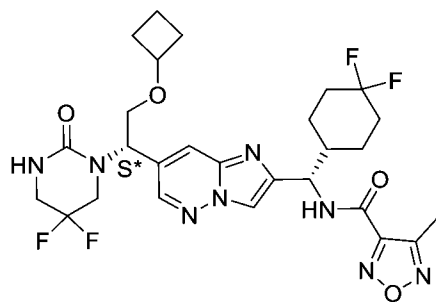
1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯及1-((*S*)-1-(2-((*R**)-1-胺基-2-環丙氧基丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(*1H*)-酮 (中間物57) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(*1H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由藉由矽膠層析法 (0至100%(10% MeOH) EtOAc /己烷) 純化, 以得到兩種非鏡像異構物 (實例54及實例55)。將此等非鏡像異構物藉由掌性SFC (固定相: Lux Cellulose 1, 5 μm , 250 $\times$ 21 mm, 移動相: 25% IPA (0.2% *i*-PrNH₂), 75% CO₂) 分離, 以得到實例54作為第一洗提化合物 (18%產率) 及實例55作為第二洗提化合物 (14%產率)。實例54: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (dt, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.60 – 3.45 (m, 3H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.28 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.19 – 1.12 (m, 5H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H), 0.41 – 0.30 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為561.3。實例55: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.69 (ddd, *J* = 19.5, 12.6, 7.1 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.42 (tt, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.17 – 1.12 (m, 5H), 0.99 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 0.51 – 0.36 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為561.3。

【0841】 實例56：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0842】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊-1-銦2,2,2-三氟乙酸酯（中間物58）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18，5 μ m，30 $\times$ 100 mm；10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)）純化，以得到呈非晶形固體之標題化合物，產率為64%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 – 7.83 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.31 – 5.10 (m, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.58 – 0.41 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為615.3。

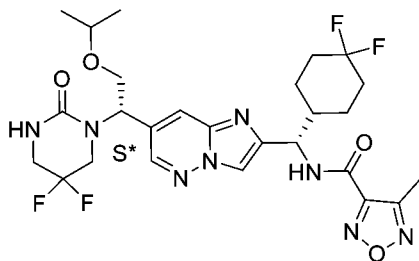
【0843】 實例57：*N*-((*S*)-(7-((*S*^{*})-2-環丁氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0844】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丁氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物61）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。

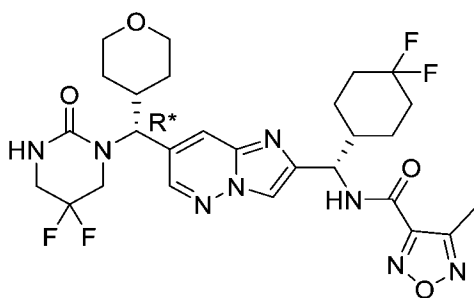
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.44 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 5H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為609.3。

【0845】 實例58：*N*-((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-異丙氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



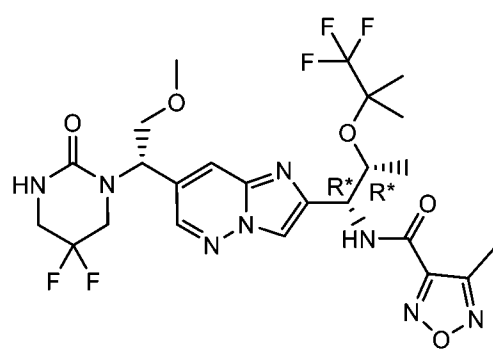
【0846】 標題化合物（23%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-異丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物62）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.44 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 5H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為597.3。

【0847】 實例59：N-((*S*)-(7-((*R*^{*})-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

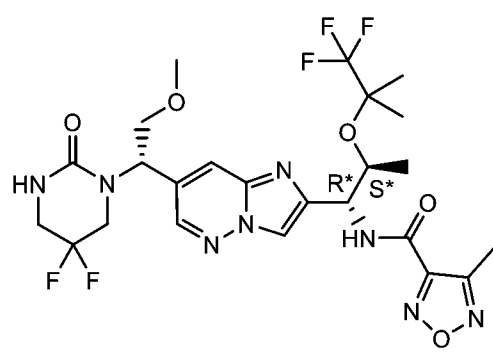


【0848】 向1-((*R*^{*})-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (45 mg, 0.09 mmol, 中間物63) 、及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (24 mg, 0.11 mmol)於MeCN (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.037 mL, 0.22 mmol)。將反應在rt下攪拌20 min, 接著用NaHCO₃飽和水溶液稀釋。將混合物用EtOAc萃取三次。將合併之有機物在減壓下濃縮, 並藉由矽膠層析法 (20至100% (10% MeOH於EtOAc中) / (0.1% TEA於己烷中)) 純化, 以得到標題化合物, 產率為61%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為609.3。

【0849】 實例60: *N*-((1*R*^{*},2*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



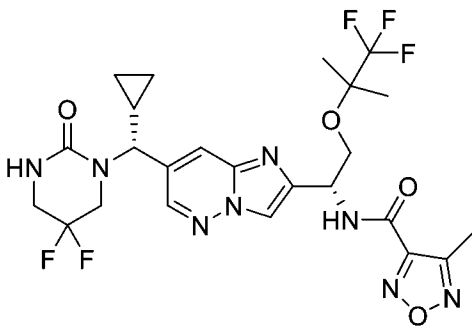
【0850】 實例61：*N*-((1*R**,2*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0851】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物65）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將反應混合物濃縮至乾，以得到兩種非鏡像異構物（實例60及實例61）。兩種非鏡像異構物之純化及分離係經由掌性SFC（固定相：Chiralpak IC 5 μ m，250 $\times$ 21 mm，移動相：20% MeOH，80% CO₂）進行，以得到實例60作為第一洗提化合物（10%產率）及實例61作為第二洗提化合物

(17%產率)。實例60：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 1H), 1.11 - 1.08 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z*：[M+H]⁺測得為604.9。實例61：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 - 9.29 (m, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 5.44 - 5.40 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.27 (m, 1H), 1.36 - 1.35 (m, 3H), 1.24 - 1.23 (m, 3H), 1.12 - 1.10 (m, 3H), 0.94 - 0.93 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z*：[M+H]⁺測得為605.2。

【0852】 實例62：*N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-環丙基(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

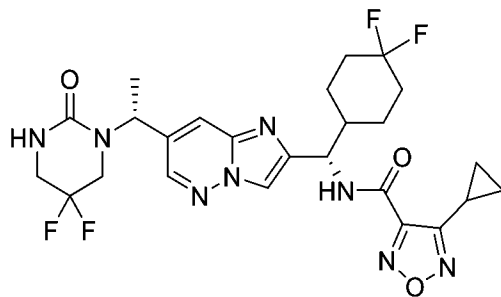


【0853】 標題化合物（19%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*R*)-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咁-

第339頁，共 415 頁(發明說明書)

7-基)(環丙基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物66) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 5.40 (dt, *J* = 4.9, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 0.82 - 0.76 (m, 1H), 0.67 - 0.60 (m, 1H), 0.56 - 0.48 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.2。

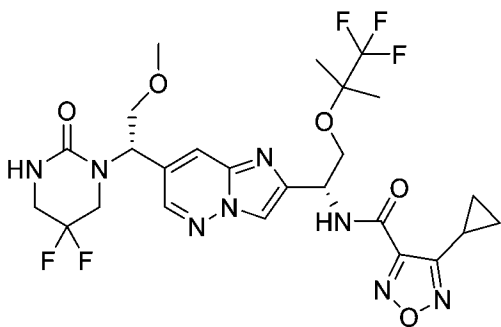
【0854】 實例63：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸醯胺



【0855】 標題化合物 (16%產率) 係以類似於實例16之方式，使用1-((*R*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物67) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (中間物31) 代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯) 合成。¹H NMR (600

MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.60 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H) 。 MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為565.2 。

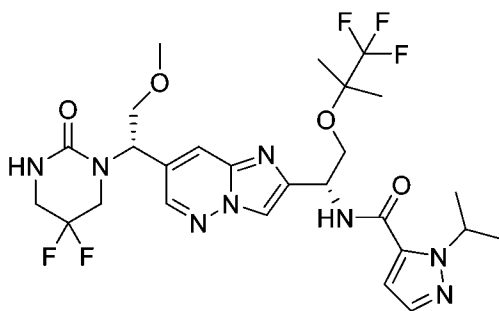
【0856】 實例64：4-環丙基-*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0857】 標題化合物（47%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物68）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-

羧酸酯) 合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H)。
MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為617.2。

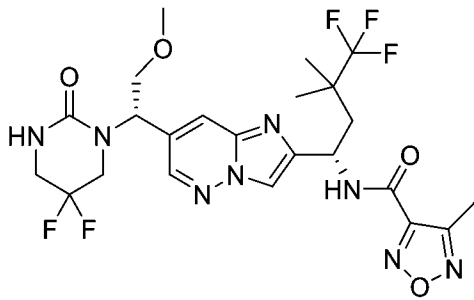
【0858】 實例65：*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1-異丙氧基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0859】 標題化合物 (56%產率) 係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物68) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸酯 (中間物26) 代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1

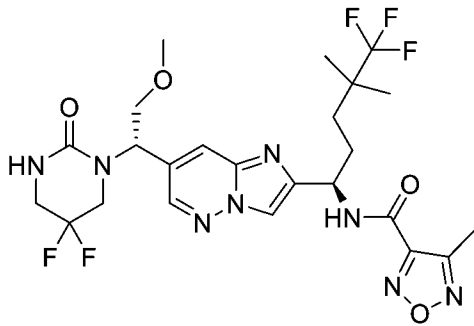
Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為617.2 。

【0860】 實例66：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



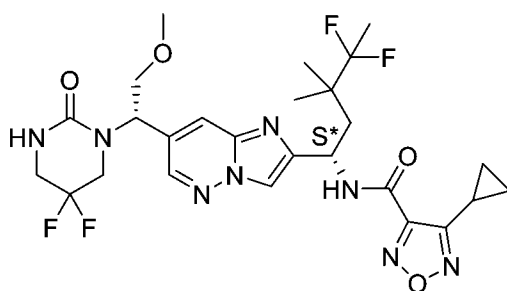
【0861】 標題化合物（73%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物44）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為575.2 。

【0862】 實例67：*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0863】 標題化合物（12%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物71）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (dt, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [*M*+*H*]⁺測得為589.3。

【0864】 實例68：4-環丙基-*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



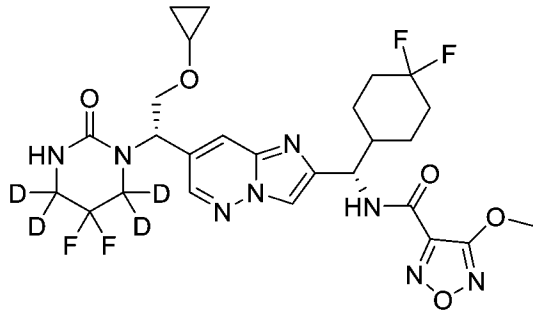
【0865】 步驟A：*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。將(*S*)-*N*-((*E*)-7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)亞甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺 (192 mg, 381 mmol, 中間物56)、1,3-二側氧基異吡啶-2-基4,4-二氟-3,3-二甲基戊酸酯 (474 mg, 1.52 mmol, 中間物72)、鋅粉(149 mg, 2.3 mmol)、及氯化鎳(II)乙二醇二甲基醚複合物(42 mg, 0.19 mmol)之混合物用N₂噴氣，接著添加DMF (1.1 mL)。將所得混合物在40℃下加熱8 h，接著分配在鹽水(20 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)與EtOAc (20 mL)之間。將水層進一步用EtOAc (4 × 20 mL)萃取。將有機層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，通過矽藻土（例如，Celite[®]）過濾，並將濾液濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法（0至50%（25% EtOH於EtOAc中）/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為5%。

【0866】 步驟B：1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。向*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺 (12.8 mg, 0.02

mmol，步驟A）於1,4-二噁烷(3 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加HCl (0.1 mL，0.41 mmol，4 M於1,4-二噁烷中)，並將所得混合物在55°C下攪拌75 min。將反應混合物冷卻至rt，並濃縮至乾。將殘餘物分配在水(4 mL)與EtOAc (4 mL)之間。接著將水層用NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)稀釋，並用DCM (4 × 4 mL)萃取。將DCM層合併，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾，以提供標題化合物（100%產率），其不經進一步純化即使用。

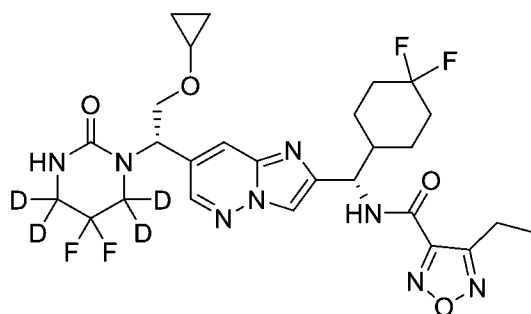
【0867】 步驟C：4-環丙基-*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。標題化合物（22%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-4,4-二氟-3,3-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（步驟B）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啶-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯合成。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.44 (dt, *J* = 3.3, 8.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.3, 14.6 Hz, 1H), 1.61 (t, *J*_(H-F) = 19.6 Hz, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 2H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為597.3。

【0868】 實例69：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



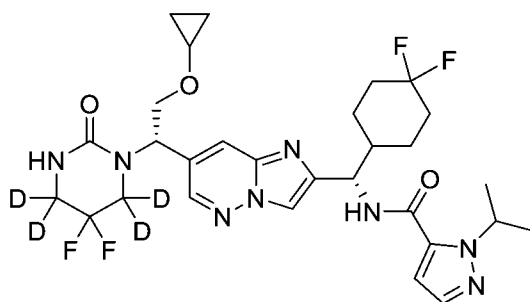
【0869】 標題化合物（57%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物30）代替(*S*)-1-((2-((胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H), 0.58 - 0.43 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為615.3。

【0870】 實例70：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



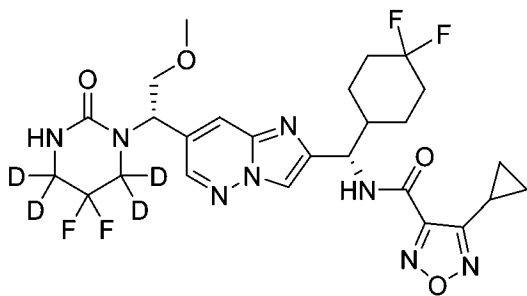
【0871】 標題化合物（46%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物30）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.57 - 0.42 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為613.3。

【0872】 實例71：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0873】 標題化合物（51%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物30）代替(*S*)-1-((2-((胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.39 (br s, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.57 - 0.42 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為625.3。

【0874】 實例72：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0875】 步驟A：三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物28步驟A中所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（中間物3，步驟B）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S*)-1-胺基-2-甲氧基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯製備。將反應在55°C下加熱29 h而非在60°C下加熱48 h，接著濃縮至乾，並藉由矽膠層析法（10至60%丙酮/己烷（含0.1%TEA））純化，以提供標題化合物，產率為82%。

【0876】 步驟B：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。將燒瓶中裝入三級丁基((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)胺甲酸酯（967 mg，1.45 mmol，步驟A）、乙醇(5.8 mL)、及胼單水合物(0.22 mL, 4.4 mmol)，並將所得混合物在rt下攪拌3.5 h。接著將反應混合物在35°C下加熱2 h。此時之後，將混合物冷卻至0°C，過濾並用冰冷EtOH (2 × 5 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾。以提供標題化合物，產率為90%。

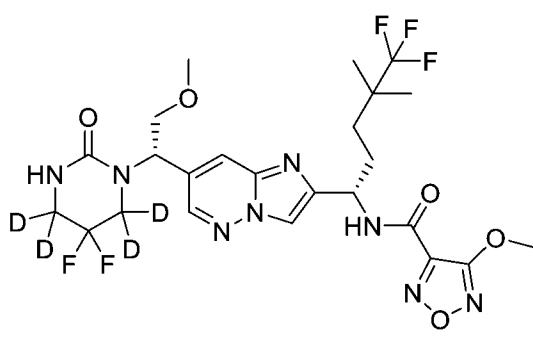
【0877】 步驟C：三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯。標題化合物係如中間物35步驟E中所述，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-胺基-2,2-二氟丙基-1,1,3,3-*d*₄)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟B）代替(*S*)-*N*¹-(1-(6-胺基-3-氯嗒吡-4-基)-2-甲氧基乙基)-2,2-二氟丙烷-1,3-二胺製備。將反應在rt下加熱2 h，接著在55°C加熱2.5 h而非在rt下加熱12 h及60°C下加熱6 h，將殘餘物藉由矽膠層析法（10至65%丙酮/己烷（含0.1%TEA））純化，以提供標題化合物，產率為61%。

【0878】 步驟D：1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄。標題化合物（100%產率）係以類似於中間物20步驟C之方式，使用三級丁基((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯（步驟C）代替三級丁基(*S*)-((7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)胺甲酸酯，且不經進一步純化即使用。

【0879】 步驟E：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。標題化合物（89%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（步驟D）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮合成。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H) 。 MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為599.3 。

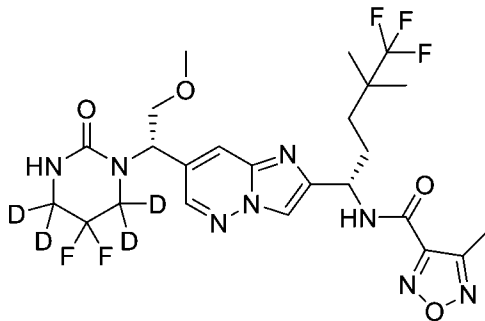
【0880】 實例73：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0881】 標題化合物（65%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物73）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H),

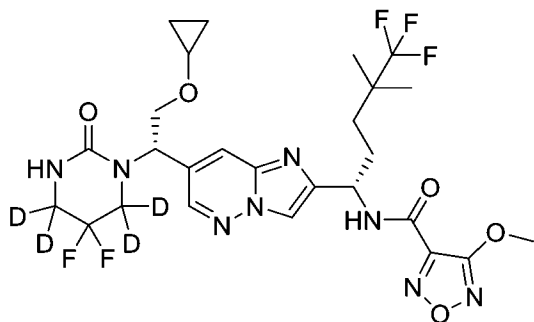
4.09 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.08 (s, 6H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為609.3 。

【0882】 實例74：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



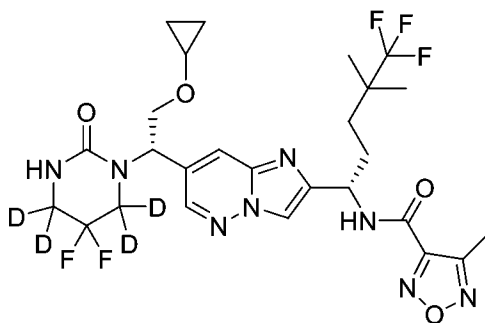
【0883】 標題化合物（78%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物73）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 6H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為593.3 。

【0884】 實例75：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*))-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



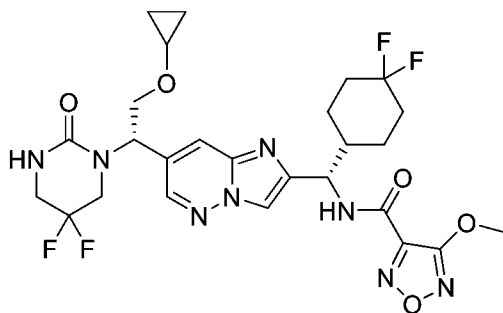
【0885】 標題化合物（69%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物74）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.57 - 0.42 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為635.3。

【0886】 實例76：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*))-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



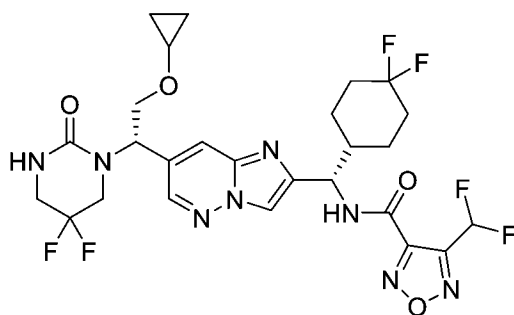
【0887】 標題化合物（69%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物74）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.58 - 0.42 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為619.3。

【0888】 實例77：N-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



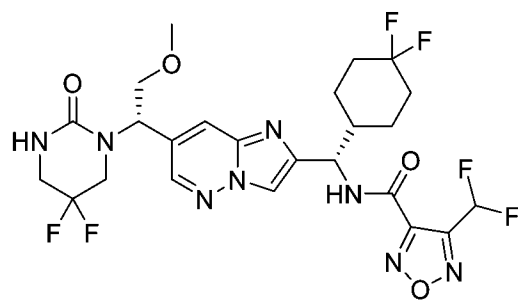
【0889】 標題化合物（79%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物16A）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 2H), 0.57 - 0.42 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為611.3。

【0890】 實例78：N-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



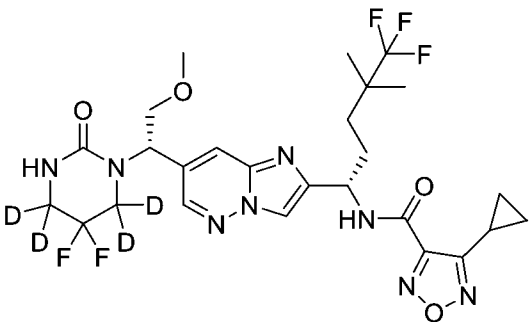
【0891】 向小瓶中添加1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (52 mg, 0.107 mmol, 中間物16A)、乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯 (62.0 mg, 0.322 mmol, 中間物75)、及乙腈(0.14 mL)。將小瓶用氮氣噴氣1 min, 密封, 並加熱至92°C持續16 h。將反應混合物冷卻至rt, 用DMSO稀釋, 並藉由製備型HPLC (C18, 5 μ m, 50 $\times$ 250 mm, 10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH)) 純化, 以給出呈白色固體之標題化合物 (35%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 4H)。MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為631.2。

【0892】 實例79: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



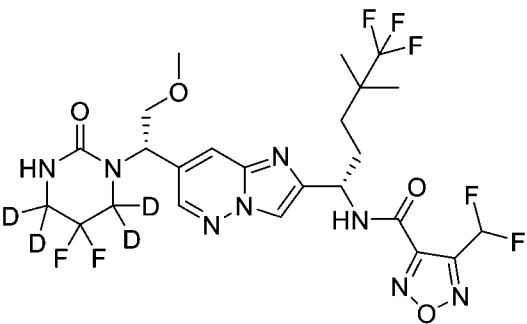
【0893】 標題化合物（23%產率）係如實例18之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸（中間物76）代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.24 (m, 2H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為605.2。

【0894】 實例80：4-環丙基-*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0895】 標題化合物（44%產率）係如實例18之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物73）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為619.3。

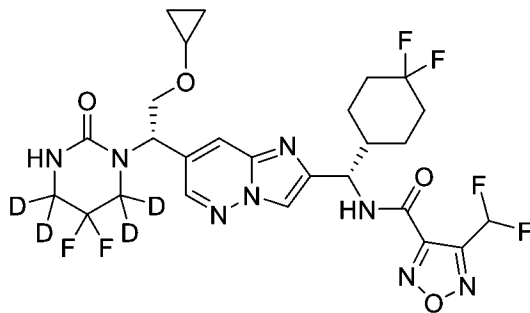
【0896】 實例81：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0897】 標題化合物（20%產率）係如實例78之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙

基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄ (中間物73) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為629.3。

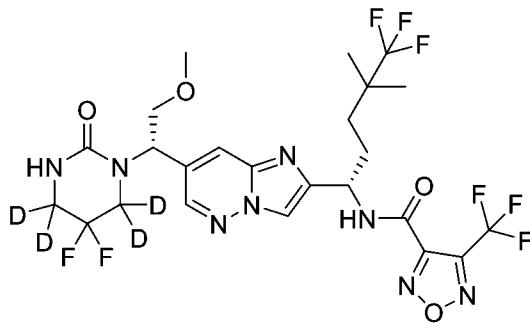
【0898】 實例82：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0899】 標題化合物 (23%產率) 係如實例78之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄ (中間物30) 代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H),

6.85 (s, 1H), 5.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 2H), 0.50 - 0.34 (m, 4H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為635.3 。

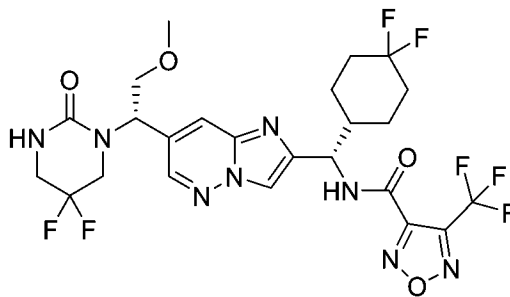
【0900】 實例83：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6- d_4)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酰胺



【0901】 標題化合物（23%產率）係如實例78之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6- d_4 （中間物73）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及乙基4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物77）代替乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯製備。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s,

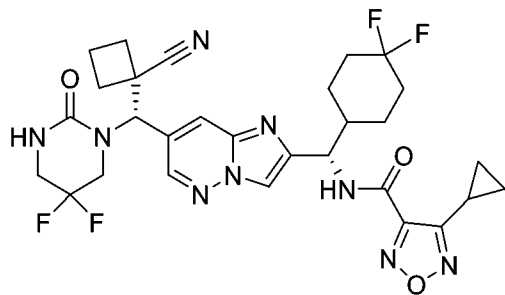
3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為647.3 。

【0902】 實例84：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



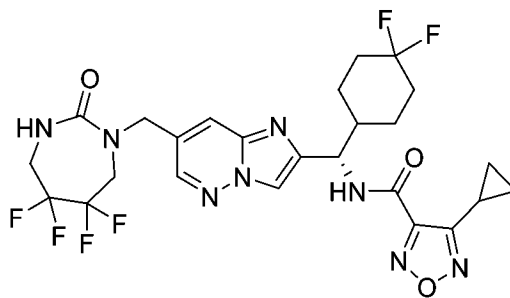
【0903】 標題化合物（22%產率）係如實例78之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及乙基4-(三氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物77）代替乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為623.3 。

【0904】 實例85：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-(1-氰基環丁基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



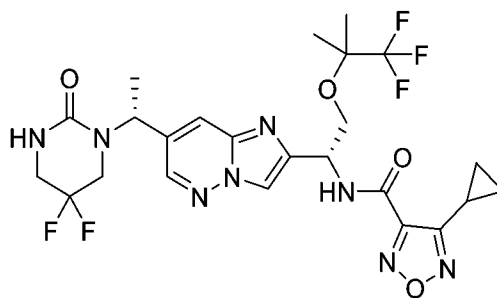
【0905】 標題化合物（21%產率）係如實例41所述，使用1-((*S*)-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（中間物80）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 5H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 4H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [*M*+*H*]⁺測得為630.3。

【0906】 實例86：*S*-4-環丙基-*N*-((4,4-二氟環己基)(7-((5,5,6,6-四氫-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



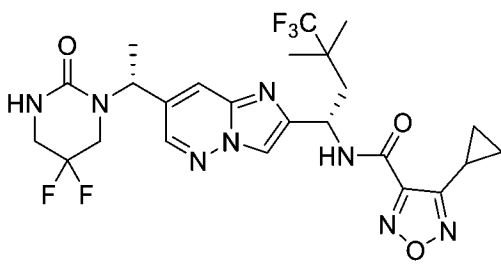
【0907】 標題化合物（30%產率）係如實例41所述，使用(S)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮（中間物81）代替1-((S)-1-(2-((S)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為601.2。

【0908】 實例87：4-環丙基-*N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0909】 標題化合物（30%產率）係如實例41所述，使用1-((*R*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物85）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.93 - 7.95 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H, 被H₂O峰所遮蓋), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.2。

【0910】 實例88：4-環丙基-*N*-((*S*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

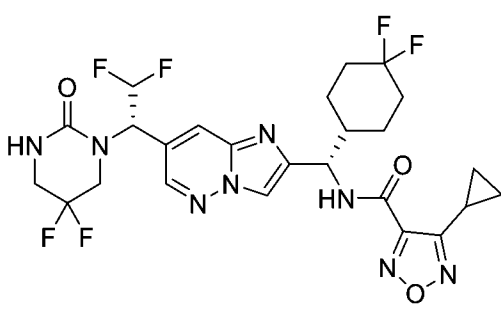


【0911】 標題化合物（37%產率）係如實例41所述，使用1-((*R*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物86）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基

丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 5.49 - 5.43 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H, 被H₂O峰所遮蓋), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.50 (*d*, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.93 (m, 2H) 。 MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ 測得為571.2 。

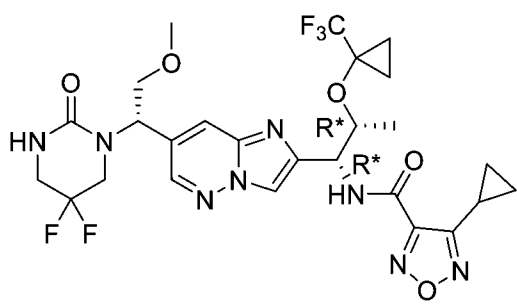
【0912】 實例89：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2,2-二氟乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



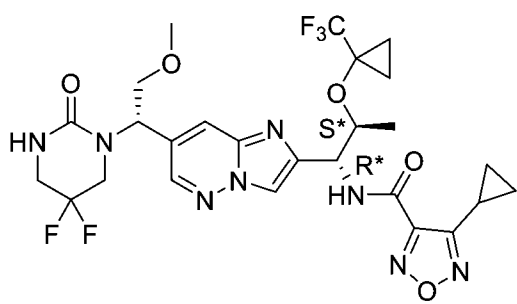
【0913】 標題化合物（14%產率）係如實例41所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2,2-二氟乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物87）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 3H), 2.31 - 2.25

(m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : [M+H]⁺測得為601.3 。

【0914】 實例90：4-環丙基-*N*-((1*R**,2*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



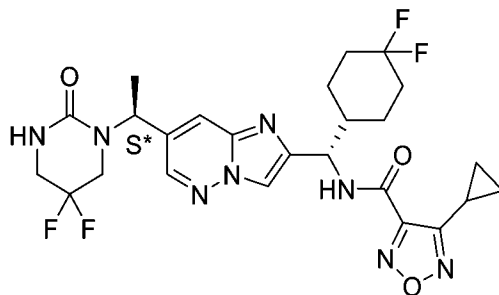
【0915】 實例91：4-環丙基-*N*-((1*R**,2*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0916】 標題化合物係如實例39所述，使用1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-胺基-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四

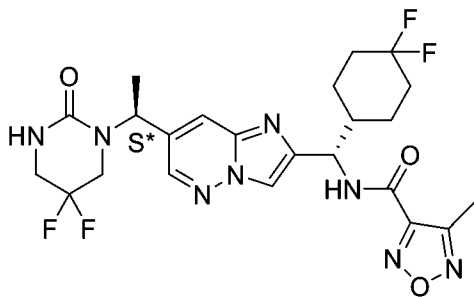
氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (中間物89) 代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄製備，以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(1*R**,2*R**)異構物 (實例90)，而第二洗提異構物指定(1*R**,2*S**)異構物 (實例91)。將4-環丙基-*N*-((1*R**,2*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (實例90，10%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例90：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 – 7.95 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.60 – 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.15 – 1.11 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為629.3。將4-環丙基-*N*-((1*R**,2*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-2-(1-(三氟甲基)環丙氧基)丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (實例91，13%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例91：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.96 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16 – 1.11 (m, 3H), 1.03 – 0.96 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為629.2。

【0917】 實例92：4-環丙基-*N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



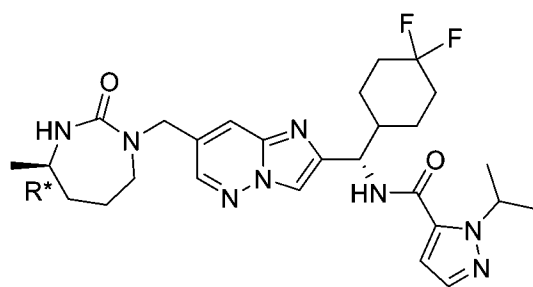
【0918】 標題化合物（58%產率）係如實例15所述，使用1-((*S**)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物90）代替1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.57 (m, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H, 被H₂O峰所遮蓋), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為565.3。

【0919】 實例93：*N*-((*S*)-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

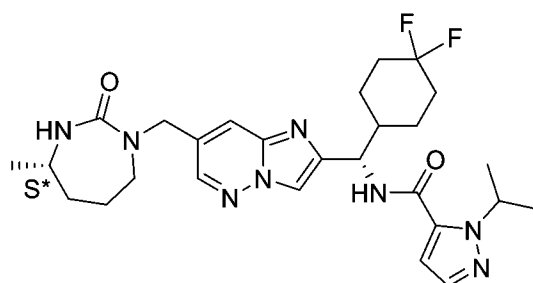


【0920】 標題化合物（52%產率）係如實例15所述，使用1-((*S*^{*})-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物90）代替1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H, 被H₂O峰所遮蓋), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為539.2。

【0921】 實例94：*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R*^{*})-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺



【0922】 實例95：N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-(((S*)-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺

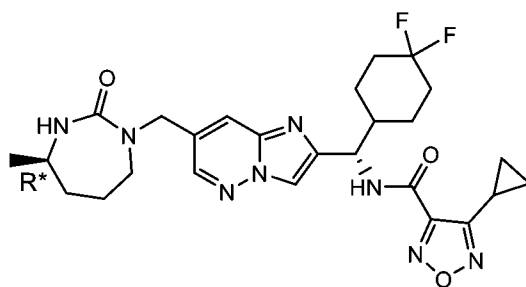


【0923】 標題化合物係如實例15所述，使用1-((2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-4-甲基-1,3-二氮吡-2-酮（中間物91）代替1-((S)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以得到兩種非鏡像異構物，將其經由SFC（Chiralpak IH 5μm 250 × 21 mm，移動相：25%甲醇：異丙醇(1:1)（含0.2%異丙胺），75% CO₂）分離。在此等非鏡像異構物之分離期間，無意中引入少量的己二醇(hexylene glycol)且可在非鏡像異構物之¹H NMR光譜中看到。將第一洗提異構物指定為(*R**)異構物（實例94），而第二洗提異構物指定(*S**)異構物（實例95）。將N-((S)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-4-甲基-2-側氧基-

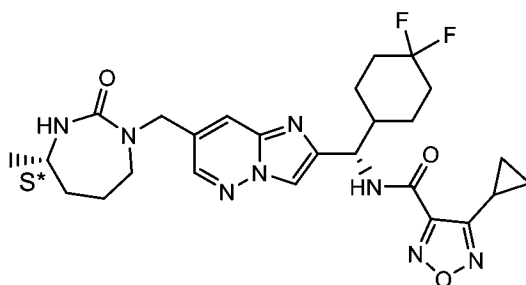
1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-羧醯胺 (12%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例94：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 -7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 3H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.59 (m, 6H), 1.51 – 1.38 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.12 – 1.10 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為543.3。

【0924】 將*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S**)-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡啶-5-羧醯胺 (14%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例95：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 3H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.58 (m, 5H), 1.51 – 1.37 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.12 – 1.10 (m, 5H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為543.3。

【0925】 實例96：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*R**)-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0926】 實例97：4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S*^{*})-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



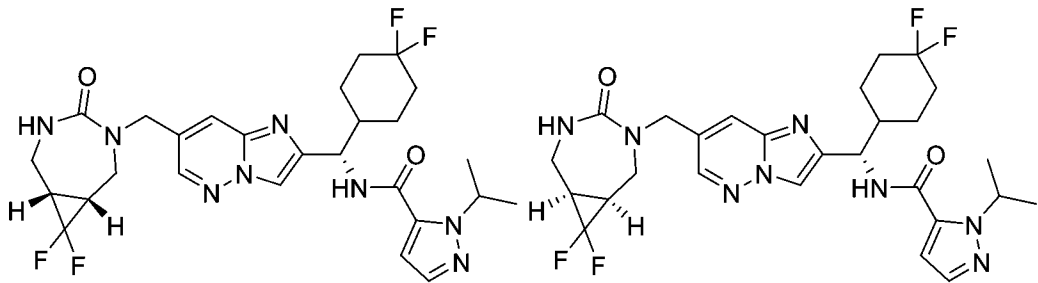
【0927】 標題化合物係如實施例15所述，使用1-((2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-4-甲基-1,3-二氮唑-2-酮（中間物91）代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸製備，以得到兩種非鏡像異構物，將其經由SFC（Chiralpak IH 5μm 250 × 21 mm，移動相：25%甲醇：異丙醇(1:1)（含0.2%異丙胺），75% CO₂）分離。在此等非鏡像異構物之分離期間，無意中引入少量的己二醇(hexylene glycol)，且可在非鏡像異構物之¹H NMR光譜中看到。將第一洗提異構物指定為(*R**)異構物（實例96），而第二洗提異構物指定(*S**)異構物（實例97）。將4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-

(((*R*^{*})-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (10%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例96：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 – 7.91 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 6H), 1.52 – 1.37 (m, 4H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 8H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.97 – 0.95 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為543.3。

【0928】 將4-環丙基-*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-(((*S*^{*})-4-甲基-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺 (15%產率) 在凍乾之後單離為白色固體。實例97：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 – 7.91 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 3H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.59 (m, 5H), 1.53 – 1.35 (m, 4H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 7H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為543.3。

【0929】 實施例98及實施例99：*N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺及*N*-((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二

氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺之非鏡像異構物混合物



【0930】 標題化合物係如實例15之合成所述，使用在中間物92中製得之非鏡像異構物混合物代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及1-異丙基-1*H*-吡唑-5-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸製備，以得到兩種非鏡像異構物。將該等非鏡像異構物混合物經由SFC（Chiralpak IB N3 5 μm，250 × 21 mm，移動相：25%甲醇：異丙醇(1:1)（含0.2%異丙胺），75% CO₂）分離。在此等非鏡像異構物之分離期間，無意中引入少量的己二醇，且可在非鏡像異構物之¹H NMR光譜中看到。將第一洗提異構物指定為異構物1（實例98），而將第二洗提異構物指定為異構物2（實例99）。將第一洗提異構物（3%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例98：¹H NMR (600

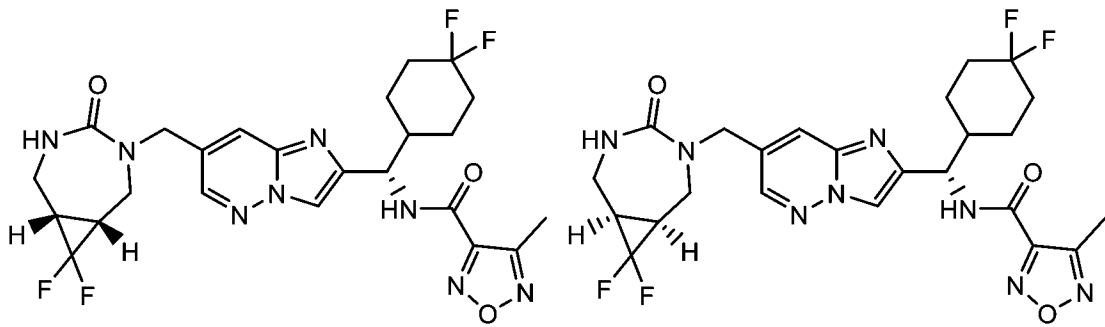
MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 2H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.84

第375頁，共 415 頁(發明說明書)

(m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為577.3。

【0931】 將第二洗提異構物（3%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例99：¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.64 – 4.60 (m, 2H), 4.42 – 4.38 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為577.3。

【0932】 實例100及實例101：*N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺及*N*-((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺之非鏡像異構物混合物。

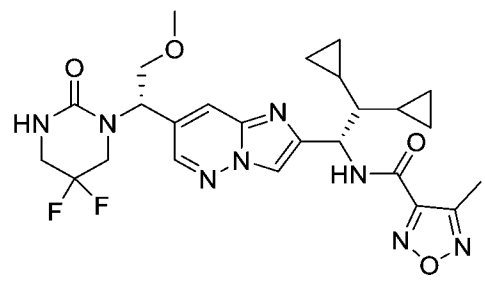


【0933】 標題化合物係如實例15之合成所述，使用在中間物92中製得之非鏡像異構物混合物代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄，以得到兩種非鏡像異構物。將該等非鏡像異構物混合物經由SFC（Chiralpak IB N3 5 μm，250 × 21 mm，移動相：40%甲醇：異丙醇(1:1)（含0.2%異丙胺），60% CO₂）分離。在此等非鏡像異構物之分離期間，無意中引入少量的己二醇，且可在非鏡像異構物之¹H NMR光譜中看到。將第一洗提異構物指定為異構物1（實例100），而將第二洗提異構物指定為異構物2（實例101）。將第一洗提異構物（實例100，4%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例100：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.48 – 1.33 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (s, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為551.2。

【0934】 將第二洗提異構物（實例101，5%產率）在凍乾之後單離為白色固體。實例101：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 2H), 4.42 – 4.38 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m,

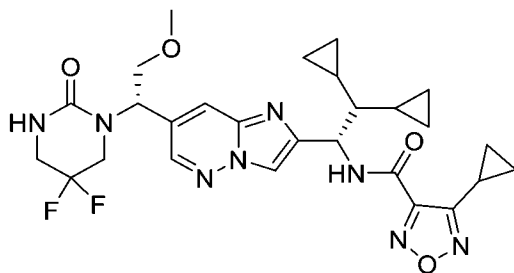
2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (s, 2H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為551.2 。

【0935】 實例102：*N*-((*S*)-2,2-二氟丙基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)乙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0936】 標題化合物（76%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-2,2-二環丙基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物93）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.09 – 0.95 (m, 1H), 0.87 – 0.74 (m, 2H), 0.59 – 0.46 (m, 2H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 1H), 0.15 – 0.05 (m, 1H) 。 MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為545.4 。

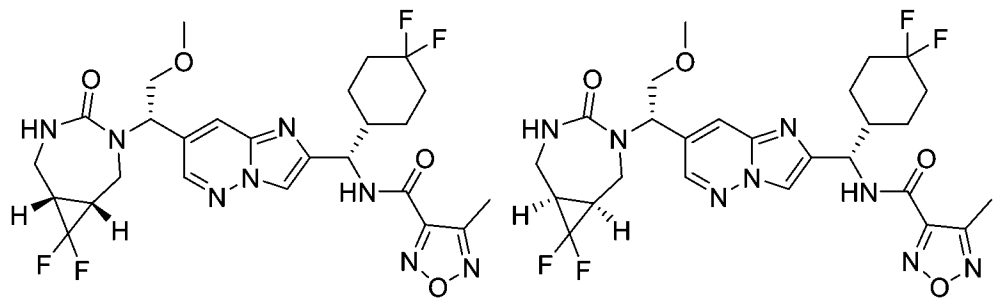
【0937】 實例103：4-環丙基-*N*-((*S*)-2,2-二環丙基-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0938】 標題化合物（67%產率）係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-2,2-二環丙基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物93）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（中間物31）代替2,5-二側氧基吡咯啉-1-基4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯合成。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 5.77 – 5.69 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.52 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 2.45 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 2H), 1.06 – 0.95 (m, 1H), 0.89 – 0.74 (m, 2H), 0.60 – 0.47 (m, 2H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.33 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 1H), 0.15 – 0.06 (m, 1H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為571.4。

【0939】 實例104及實例105：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-((1*R*,7*S*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟

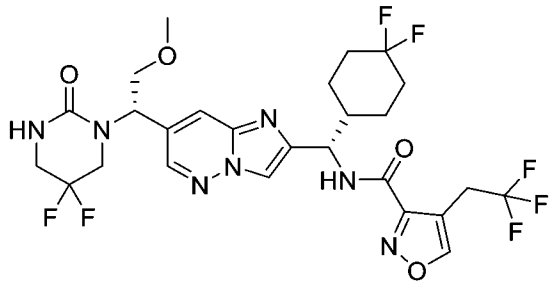
環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺及*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-((1*S*,7*R*)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺之非鏡像異構物混合物。



【0940】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用在中間物95中製得之非鏡像異構物混合物代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。將該等非鏡像異構物混合物藉由SFC（Chiralpak IB N3 5 μ m，250 $\times$ 21 mm，移動相：30%甲醇，70% CO₂）分離。將第一洗提異構物指定為異構物1（實例104，39%產率），而將第二洗提異構物指定為異構物2（實例105，24%產率）。實例104：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 1H, 被H₂O峰所遮蓋) 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.69 (m, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)。MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為595.3。實例105：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (d, *J*

= 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H, 被位在3.36 ppm之單峰遮蓋) 3.36 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.68 (m, 5H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H) 。 MS (APCI/ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為595.3 。

【0941】 實例106：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-羧醯胺

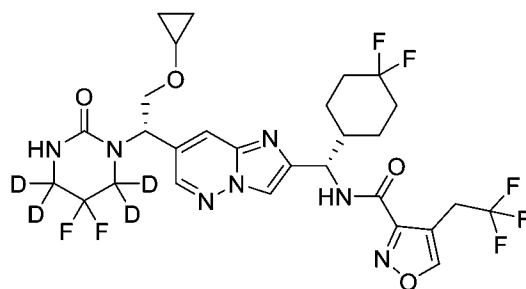


【0942】 標題化合物（59%產率）係以類似於實例15之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 - 9.16 (m, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 2H) 。

第381頁，共 415 頁(發明說明書)

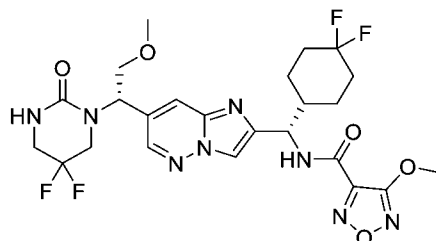
3H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為636.7 。

【0943】 實例107：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-羧醯胺



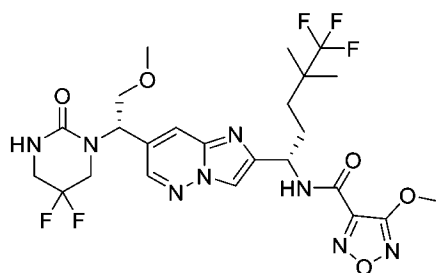
【0944】 標題化合物（54%產率）係以類似於實例15之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物30）代替1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及4-(2,2,2-三氟乙基)異噁唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 - 9.14 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (br dd, *J* = 2.3, 11.1 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 4H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為666.4 。

【0945】 實例108：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



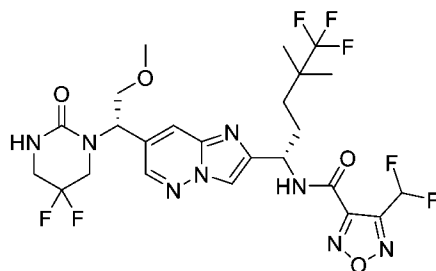
【0946】 標題化合物（25%產率）係以類似於實例15之方式，使1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3）代替1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 - 9.27 (m, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為585.3。

【0947】 實例109：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



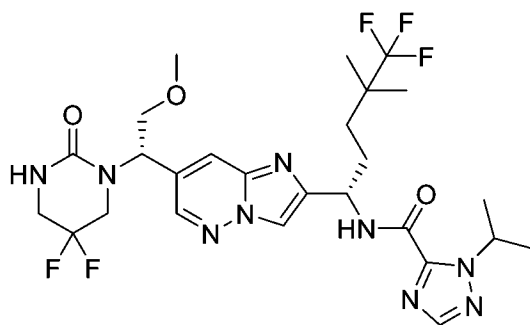
【0948】 標題化合物（58%產率）係以類似於實例15之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物47）代替1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.18 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 3.4, 6.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.12 - 1.07 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為605.3。

【0949】 實例110：N-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



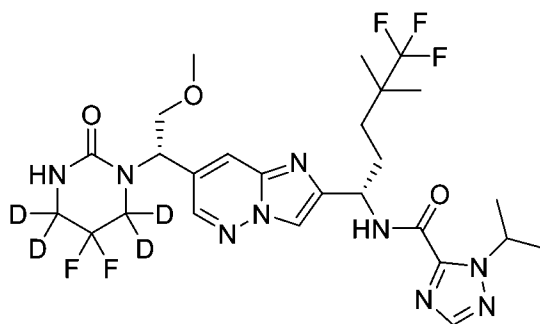
【0950】 將乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（161 mg，0.836 mmol，中間物75）及1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（160 mg，0.334 mmol，中間物47）於ACN (0.7 mL)中之混合物在92℃下加熱4 h。此時之後，接著添加額外的乙基4-(二氟甲基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯（30 mg，0.156 mmol，中間物75），並將混合物在92℃下加熱24 h，接著將混合物冷卻至rt並使其在rt下再攪拌24 h。將反應混合物濃縮至乾，溶解於DMF中，並藉由製備型HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μm 50 × 100 mm，0至100%乙腈/水（含20 mM NH₄OH））純化，以得到標題化合物，產率為8%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.10 - 1.09 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為625.2。

【0951】 實例111：N-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-羧醯胺



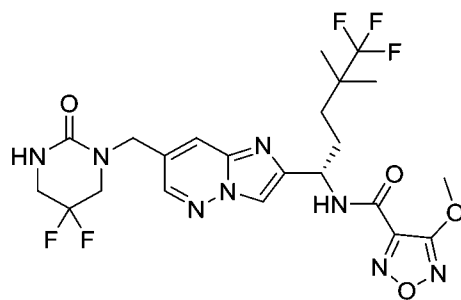
【0952】 將小瓶中裝入1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (60 mg, 0.125 mol, 中間物44)、1-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-羧酸(23 mg, 0.15 mmol)、DIPEA (0.108 mL, 0.627 mmol)、HATU (62 mg, 0.16 mmol)、及DMF (1.2 mL)。將所得混合物在rt下攪拌1 h。此時之後，將反應混合物過濾，並藉由製備型HPLC (X-Bridge Prep C18管柱5 μ m, 50 $\times$ 250 mm, 5至100%乙腈/水 (含20 mM NH₄OH)) 純化，在凍乾之後得到呈白色固體之標題化合物 (43%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.81 – 5.75 (m, 2H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.74 – 3.52 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.39 – 3.21 (m, 1H), 2.27 – 1.95 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 7H), 1.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為616.3。

【0953】 實例112：N-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-羧醯胺



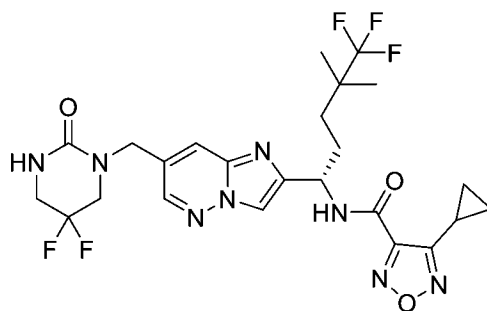
【0954】 將1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄ (55 mg, 0.11 mmol, 中間物73)、1-異丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-羧酸(23.3 mg, 0.150 mmol)、DIPEA (0.108 mL, 0.627 mmol)、HATU (62 mg, 0.16 mmol)、及DMF (1.2 mL)之混合物在rt下攪拌1 h。接著將反應混合物過濾，並藉由製備型HPLC (X-Bridge Prep C18管柱5 μm, 50 × 250 mm, 5至100%乙腈/水 (含20 mM NH₄OH)) 純化，在凍乾之後得到呈白色固體之標題化合物 (47%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.80 – 5.72 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.22 – 2.03 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 7H), 1.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為620.3。

【0955】 實例113：(*S*)-*N*-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



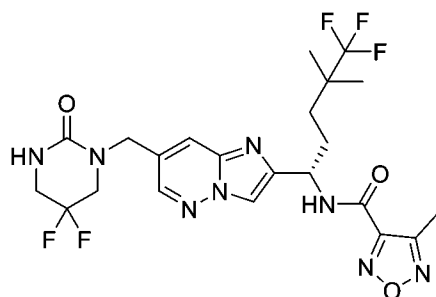
【0956】 標題化合物係以類似於實例15之方式，使用(S)-1-((2-(1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物97）代替1-((S)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。將該物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18 5 μm OBD 50 × 100 mm，10至100% MeCN/水(20 mM NH₄OH)）純化，以提供標題化合物，產率為55%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為561.3。

【0957】 實例114：(S)-4-環丙基-*N*-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



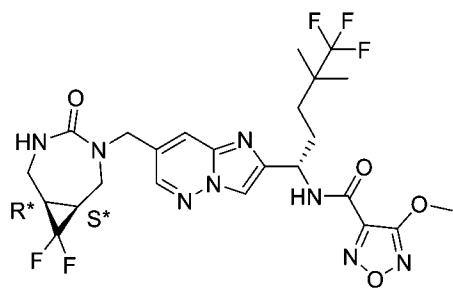
【0958】 標題化合物係以類似於實例15之方式，使用(S)-1-((2-(1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物97）代替1-((S)-1-(2-((R)-1-胺基-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。將該物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18 5 μm OBD 50 × 100 mm，10至100% MeCN/水(20 mM NH₄OH)）純化，以提供標題化合物，產率為57%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 1H), 8.03 – 7.80 (m, 1H), 7.03 – 6.87 (m, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為571.3。

【0959】 實例115：(S)-N-(1-(7-((5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

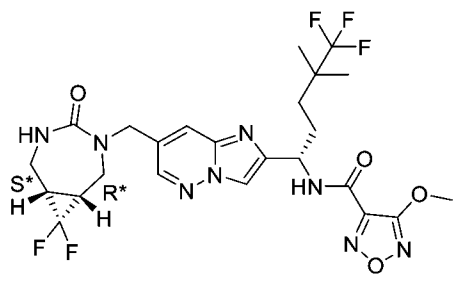


【0960】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用(S)-1-((2-(1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物97）代替1-((S)-1-(2-((S)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將該物質藉由製備型HPLC（XBridge Prep C18 5 μ m OBD 50 $\times$ 100 mm，10至100% MeCN/水(20 mM NH₄OH)）純化，以提供標題化合物，產率為69%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.06 – 6.84 (m, 1H), 5.42 – 5.06 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 – 3.60 (m, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為545.2。

【0961】 實例116：N-((S)-1-(7-(((1*S**,7*R**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



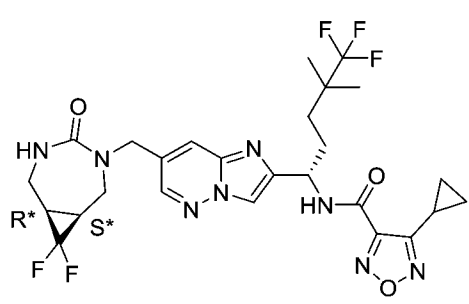
【0962】 實例117：*N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**,7*S**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



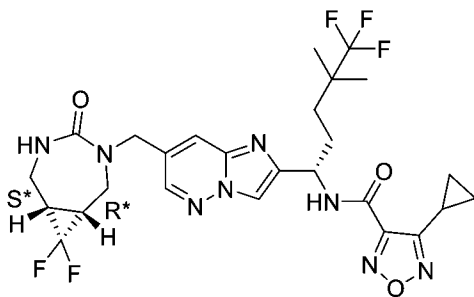
【0963】 標題化合物係以類似於實例15之方式，使用(1*S**,7*R**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*R**,7*S**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物（中間物98）代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。將混合物藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷）純化，隨後藉由掌性SFC（固定相：Chiralcel OJ-H 5 μm，250 × 21 mm，移動相：30%甲醇

(含0.2%三乙胺)，70% CO₂) 分離非鏡像異構物。實例116係第一洗提異構物(11%產率)，而實例117係第二洗提異構物(10%產率)。實例116：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.06 (m, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 1H), 6.62 – 6.49 (m, 1H), 5.25 – 5.12 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.6, 1.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.4。實例117：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 1H), 6.65 – 6.53 (m, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 3.18 – 3.02 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.4。

【0964】 實例118：4-環丙基-*N*-((*S*)-1-(7-(((1*S**,7*R**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



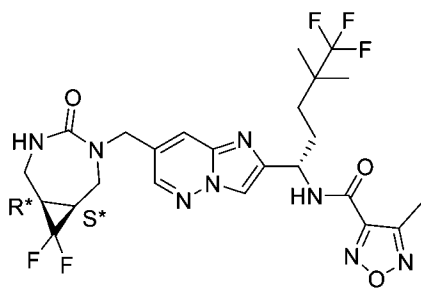
【0965】 實例119：4-環丙基-*N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**,7*S**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



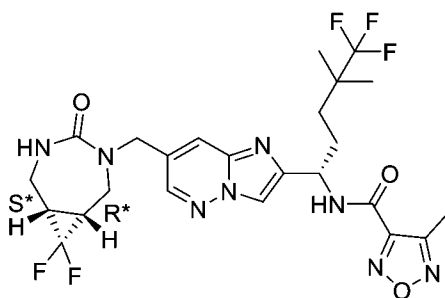
【0966】 標題化合物係以類似於實例15之方式，使用(1*S**,7*R**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*R**,7*S**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物（中間物98）代替1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-胺基-2-((1,1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄及4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。將混合物藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷）純化，隨後藉由掌性SFC（固定相：Chiralcel OJ-H 5 μm，250 × 21 mm，移動相：30%甲醇（含0.2%三乙胺），70% CO₂）分離非鏡像異構物。實例118係第一洗提異構物（13%產率），而實例119係第二洗提異構物（11%產率）。實例118：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 6.61 – 6.55 (m, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H),

4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.16 – 1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 – 0.97 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : [M+H]⁺測得為 597.3 。 實例119 : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 1H), 6.69 – 6.51 (m, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 3H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 – 0.95 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z : [M+H]⁺測得為597.3 。

【0967】 實例120 : *N*-((*S*)-1-(7-(((1*S**,7*R**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



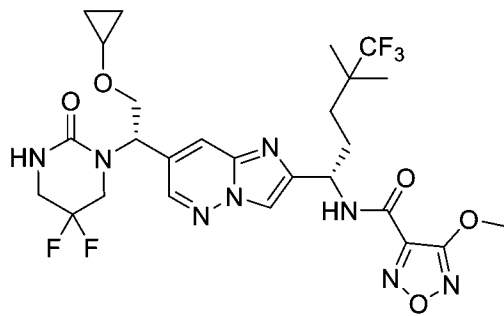
【0968】 實例121 : *N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**,7*S**)-8,8-二氟-4-側氧基-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0969】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用(1*S**,7*R**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮及(1*R**,7*S**)-3-((2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)-8,8-二氟-3,5-二氮雜雙環[5.1.0]辛-4-酮之非鏡像異構物混合物（中間物98）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將混合物藉由矽膠層析法（0至100%丙酮/己烷）純化，隨後藉由掌性SFC（固定相：Chiralcel OJ-H 5 μm，250 × 21 mm，移動相：25%甲醇（含0.2%三乙胺），75% CO₂）分離非鏡像異構物。實例120係第一洗提異構物（20%產率），而實例121係第二洗提異構物（24%產率）。實例120：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 1H), 7.93 – 7.91 (m, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為571.2。實例121：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),

8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 6.62 – 6.49 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為571.2 。

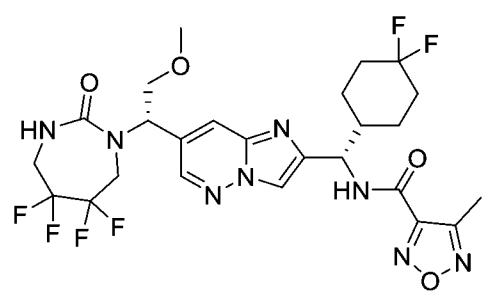
【0970】 實例122：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0971】 標題化合物（56%產率）係以類似於實例18之方式，使用(*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊-1-胺2,2,2-三氟乙酸酯（中間物58）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 – 8.07 (m, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.62 – 5.51 (m, 1H), 5.26 – 5.11 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.60 –

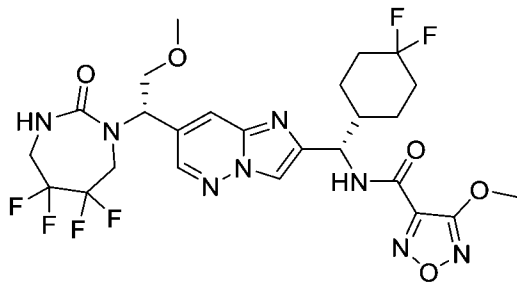
3.44 (m, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.59 – 0.38 (m, 4H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為631.3 。

【0972】 實例123：*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-2-甲氧基-1-(5,5,6,6-四氟-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



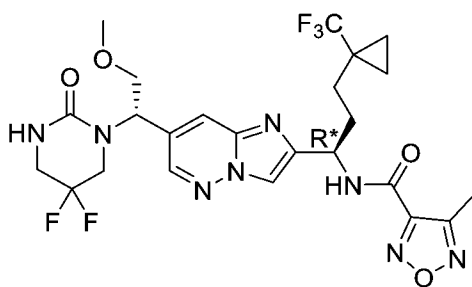
【0973】 標題化合物（48%產率）係如實例16之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮（中間物100）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 1H), 6.94 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為619.2 。

【0974】 實例124：*N*-((*S*)-(4,4-二氟環己基)(7-((*S*)-2-甲氧基-1-(5,5,6,6-四
 氟-2-側氧基-1,3-二氮吡-1-基)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-4-甲氧基-
 1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

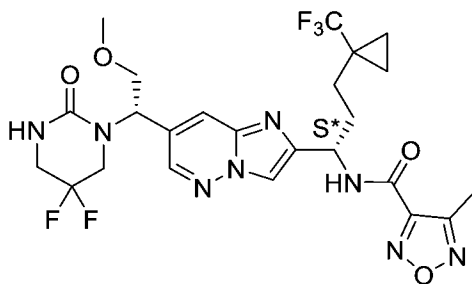


【0975】 標題化合物（53%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-
 ((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙
 基)-5,5,6,6-四氟-1,3-二氮吡-2-酮（中間物100）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環
 己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-甲氧基-1,2,5-噁
 二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz,
 DMSO-*d*₆) δ 9.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 –
 7.89 (m, 1H), 7.00 – 6.75 (m, 1H), 5.19 – 4.97 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 – 3.91 (m,
 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 3.50 – 3.31 (m, 2H), 3.26 (s, 3H),
 2.18 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 1H),
 1.38 – 1.12 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [*M*+*H*]⁺測得為635.3。

【0976】 實例125：*N*-((*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-
 1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-
 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



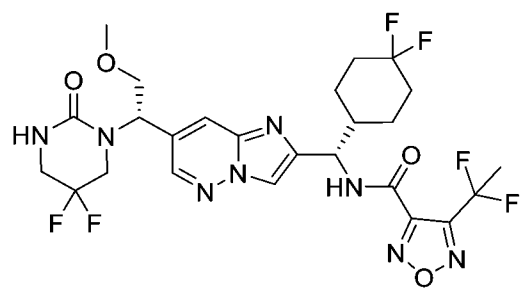
【0977】 實例126：*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0978】 標題化合物係如實例16之合成所述，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*^{*})-1-胺基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物101）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽製備。將所得混合物藉由掌性SFC（Whelk O1 SS，5 μm，250 ×30 mm，25%甲醇，75% CO₂）分離，以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(*R*^{*})異構物（實例125），而第二洗提異構物指定為(*S*^{*})異構物（實例126）。將第一洗提異構物，*N*-((*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-

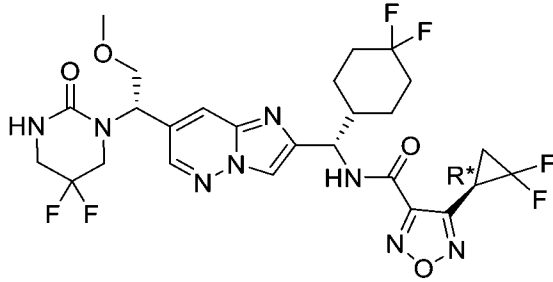
4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺（實例125）單離為白色粉末（9.9%產率）。將第二洗提異構物，*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-3-(1-(三氟甲基)環丙基)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺（實例126）單離為白色粉末（49.4%產率）。實例125：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.12 (m, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.62 – 3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), 0.84 – 0.66 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.2。實例126：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.60 – 3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 2H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.83 – 0.68 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為587.2。

【0979】 實例127：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(1,1-二氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

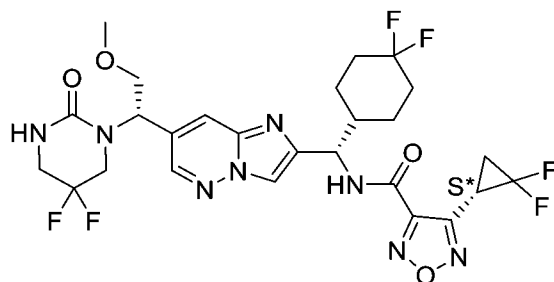


【0980】 向1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (119 mg, 0.240 mmol, 中間物3)、及乙基4-(1,1-二氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯(124 mg, 0.600 mmol)於ACN (0.48 mL)中之溶液中添加TEA (0.037 mL, 0.26 mmol)。將混合物轉移至密封之壓力管中並在90°C下加熱15 h。將反應混合物冷卻至rt, 用DMF稀釋, 過濾, 並藉由製備型HPLC (XBridge Prep C18, 5 μm, 50 × 150 mm; 10至100% MeCN /水(20 mM NH₄OH))純化, 以得到呈白色固體之標題化合物 (8%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 – 7.77 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.68 – 5.48 (m, 1H), 5.34 – 5.17 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 19.5 Hz, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.70 (m, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.45 – 1.21 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺測得為619.2。

【0981】 實例128: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((*R*^{*})-2,2-二氟環丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



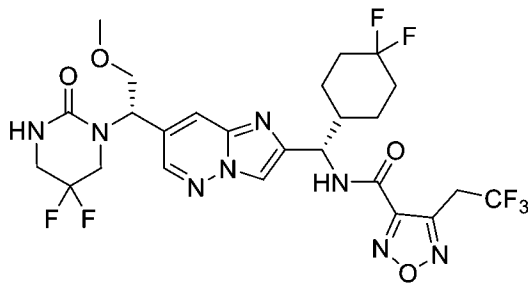
【0982】 實例129：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((*S*^{*})-2,2-二氟環丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0983】 標題化合物係如實例127之合成所述，使用乙基4-(2,2-二氟環丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯代替乙基4-(1,1-二氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸酯製備。將所得混合物藉由掌性SFC（Whelk O1 SS 5 μm，250 × 21 mm，移動相：20%甲醇，80% CO₂）分離，以得到兩種非鏡像異構物。將第一洗提異構物指定為(*R*^{*})異構物（實例128），而將第二洗提異構物指定為(*S*^{*})異構物（實例129）。將第一洗提異構物，*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((*R*^{*})-2,2-二氟環丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺單離為白色固體（實例128，2.3%產率）。將第二洗提異構物，*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-((*S*^{*})-2,2-二氟環丙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺單離為白色固體（實例129，2.0%產率）。實例128：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 – 7.82 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H),

5.19 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.88 (m, 3H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為631.2。實例129： ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.48 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 測得為631.2。

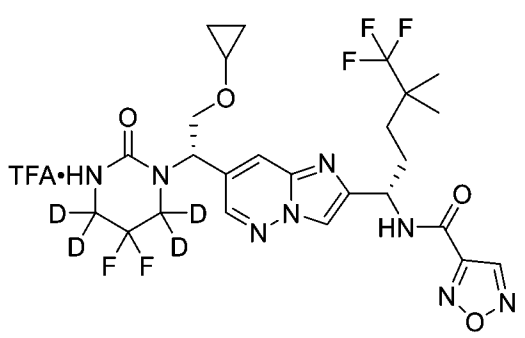
【0984】 實例130：*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)(4,4-二氟環己基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0985】 標題化合物（58%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物3，步驟F）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及4-(2,2,2-三氟

乙基)-1,2,5-噁二唑-3-羧酸（中間物102）代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 – 7.79 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.70 – 5.46 (m, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.63 – 3.43 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.86 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.45 – 1.17 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* : [M+H]⁺測得為 637.2。

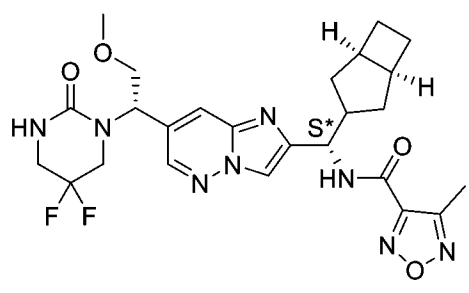
【0986】 實例131：*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-環丙氧基-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基-4,4,6,6-*d*₄)乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺三氟乙酸酯



【0987】 標題化合物（24%產率）係以類似於實例18之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮-4,4,6,6-*d*₄（中間物74）代替(*S*)-1-((2-(胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-7-基)甲基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮及1,2,5-噁二唑-3-羧酸代替4-環丙基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸合成。將物質進一步藉由製備型酸性HPLC純化，以提供呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.37 - 9.29 (m, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.62 - 0.37 (m, 4H) 。 MS (ESI) *m/z* : [*M*+*H*]⁺測得為605.3 。

【0988】 實例132：*N*-((1*S**)-((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



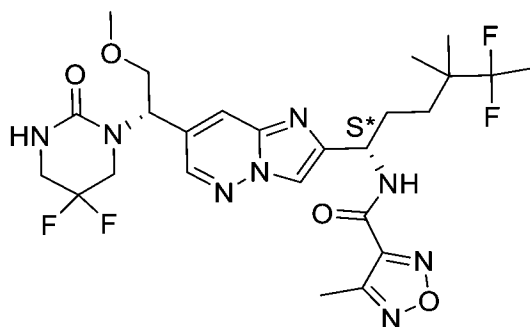
【0989】 步驟A：1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基(1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚烷-3-羧酸酯。標題化合物係以類似於中間物55步驟B之方式，使用雙環[3.2.0]庚烷-3-羧酸代替2-環丙氧基丙酸合成。將物質藉由矽膠層析法（0至60% EtOAc/己烷）純化，以提供標題化合物，產率為46%。

【0990】 步驟B：*(S)*-*N*-((1*S**)-((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-2-基)甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺。標題化合物係以類似於中間物57步驟A之方式，使用1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基(1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚烷-3-羧酸酯（步驟A）代替1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基2-環丙氧基丙酸酯合成。

【0991】 步驟C：1-((1*S*)-1-(2-((1*S**)-胺基((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。標題化合物係以類似於中間物9之方式，使用(*S*)-*N*-((1*S**)-((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-2,4,6-三甲基苯亞磺醯胺（步驟B）代替三級丁基((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙基)胺甲酸酯合成。

【0992】 步驟D：*N*-((1*S**)-((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺。標題化合物係以類似於實例16之方式，使用1-((1*S*)-1-(2-((1*S**)-胺基((1*R*,5*S*)-雙環[3.2.0]庚-3-基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（步驟C）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。將物質藉由製備型HPLC（XBridge BEH C18，5 μm，30 × 150 mm；35至75% MeCN /水（0.16%的28% NH₄OH水溶液））純化，以提供標題化合物，經步驟B、步驟C、及步驟D，產率為10%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.23 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為545.3。

【0993】 實例133：*N*-((*S*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-二氟-2-側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-2-基)-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



【0994】 標題化合物係以類似於實例16之方式，使用1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基己基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-甲氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮（中間物103）代替1-((*S*)-1-(2-((*S*)-胺基(4,4-二氟環己基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基)-2-環丙氧基乙基)-5,5-二氟四氫嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽合成。純化係經由SFC（固定相：Chiralpak IC 5 μm，250 × 30 mm，移動相：25%甲醇，75% CO₂）進行，以得到標題化合物，產率為8%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.54 (t, *J* = 19.7 Hz, 4H), 1.42 (td, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 0.97 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z*：[*M*+*H*]⁺測得為585.3。

體外生物數據

IL-17A (FLAG-標籤) : IL-17RA (His-標籤) 結合中斷 Eu-HTRF 檢定

【0995】 用HTRF供體發色團(鎔穴狀化合物)標記針對IL-17A之FLAG標籤(SEQ ID NO:1)的抗體。IL-17A係以二聚體存在，該二聚體由於形成跨越環(loop-spanning)的分子內雙硫鍵而被「鎖定(locked into)」在此種四級結構。在該檢定中使用之IL-17RA之構築體不包括受體之外膜部分且與C端10xHis標籤(SEQ ID NO:2)融合。用HTRF受體發色團(「D2」)標記針對IL-17RA嵌合體之His標籤的抗體。螢光共振能量轉移(fluorescence-resonance energy transfer, FRET)取決於供體發色團至受體之鄰區，且中斷IL-17A與IL-17RA之間的結合造成FRET之減少/損失。因此，此檢定允許藉由監測供體對受體之螢光強度來評估化合物對結合IL-17A及IL-17RA之影響。使用如下所述之規程1或規程2進行此檢定。

【0996】 規程1.將總共22個稀釋點的40 nL的2倍連續稀釋化合物溶液添加入1536孔白色小體積非結合盤(Greiner #782904)之每個孔中，接著將2 μ L的FLAG標籤IL-17A以在PBS+0.01% Triton-X100溶液中之2x最終濃度(2.5nM)添加至每個孔中。將檢定盤短暫離心，接著在rt下培育1 h。製備含有2x 5nM 10HISxIL-17RA、2x 2.5nM Eu-抗-FLAG (CISBIO)、2x 5nM D2-抗-HIS (CISBIO)於PBS + 0.01% Triton-X100 + 200 mM氟化鉀(Sigma 60238)中之混合溶液並將2 μ L的混合物添加至檢定盤之每個孔中。將盤短暫離心，接著在rt下培育2 h。使用BMG Pherastar測量在供體(620 nm)及受體(665 nm)波長處的HTRF強度。計算在二個波長強度之間的比率及對化合物濃度作圖，並將數據與單點競爭模型(one-site competition model)擬合，以產出化合物之IC₅₀。

【0997】 規程2.將總共22個稀釋點的40nl的2倍連續稀釋化合物溶液加入1536孔白色小體積非結合盤(Greiner #782904)之每個孔中，接著將2 μ l的FLAG標籤IL-17A以在PBS+0.01% Triton-X100溶液中之2x最終濃度(1 nM)添加至每個孔中。將檢定盤短暫離心，接著在rt下培育1 h。製備含有2x 5nM 10HISxIL-17RA、2x 2.5nM Eu-抗-FLAG (CISBIO)、2x 5nM D2-抗-HIS (CISBIO)於PBS + 0.01% Triton-X100 + 200 mM氟化鉀(Sigma 60238)中之混合溶液並將2 μ l的混合物添加至檢定盤之每個孔中。將盤短暫離心，接著在rt下培育2 h。使用BMG Pherastar測量在供體(615 nm)及受體(665 nm)波長處的HTRF強度。計算在二個波長強度之間的比率及對化合物濃度作圖，並將數據與單點競爭模型(one-site competition model)擬合，以產出化合物之IC₅₀。

【0998】 IL-17A通過與二聚體受體IL-17RA/RC結合直接作用於角質細胞上，並驅動許多已知在乾癬病灶組織中升高之發炎介質的產生。阻斷IL-17A與IL-17R相互作用的IL-17A小分子抑制劑會抑制其目標細胞（諸如角質細胞）中之IL-17A信號傳導。評估化合物功能活性對人正常角質細胞(human normal keratinocyte, NHK)中IL-17A誘導之G-CSF產生的影響。

NHK 檢定

【0999】 在燒瓶中在角質細胞生長培養基(Lonza)中培養成人正常人類角質細胞直至達到~90%長滿(confluence)為止，接著將細胞以3000至4000個細胞/孔之密度轉移至384-孔盤。將重組人類IL-17A (Gibco PHC9174)用滴定化合物或DMSO在rt下預培養1h，接著添加至細胞培養盤中。在含有5% FBS之培養物中，IL-17A之最終濃度係5 ng/mL且DMSO係0.2%。將細胞在37°C下培養/處理

24h。收集上清液並通過HTRF技術使用人類G-CSF套組(CisBio)測量G-CSF產生。從標準曲線外推G-CSF濃度並使用GraphPad Prism判定IC₅₀。使用CellTiter-Glo套組(Promega)評估細胞活力，並將化合物對細胞活力之影響與DMSO對照組進行比較。

【1000】 在多次測試化合物之情況下，所示IC₅₀值係測量值之簡單平均值。

A：IC₅₀<0.05 μM；B：0.05 μM ≤IC₅₀≤ 0.1 μM；C：IC₅₀ > 0.1 μM

--不可得

表 3

實例	HTRF IC ₅₀ 規程 1	HTRF IC ₅₀ 規程 2	NHK IC ₅₀
1	A	--	C
2	B	--	C
3	A	--	A
4	B	--	C
5	A	--	B
6	C	--	C
7	A	--	A
8	A	--	B
9	A	--	A
10	B	--	A
11	A	A	A
12	A	--	A
13	B	--	A
14	B	--	A
15	A	--	A
16	A	A	A
17	A	--	A
18	C	--	C
19	C	--	C

20	A	--	A
21	C	--	A
22	B	--	B
23	C	--	C
24	C	--	C
25	B	--	A
26	A	--	A
27	C	--	C
28	A	--	C
29	C	--	C
30	B	--	C
31	C	--	C
32	C	--	C
33	B	--	C
34	C	--	C
35	--	--	A
36	--	--	A
37	--	--	A
38	--	--	A
39	--	--	A
40	--	A	A
41	--	--	A
42	--	--	A
43	--	--	A
44	--	--	A
45	--	A	A
46	--	--	A
47	--	--	C
48	--	--	C
49	--	--	C
50	--	--	A
51	--	--	A
52	--	--	A
53	--	--	A
54	--	A	B

55	--	C	C
56	--	A	A
57	--	--	A
58	--	--	A
59	--	A	A
60	--	--	A
61	--	C	C
62	--	--	B
63	--	--	A
64	--	--	A
65	--	--	A
66	--	--	B
67	--	--	C
68	--	A	A
69	--	A	A
70	--	A	A
71	--	A	A
72	--	A	A
73	--	A	A
74	--	A	A
75	--	A	A
76	--	A	A
77	--	A	A
78	--	A	A
79	--	A	A
80	--	A	A
81	--	A	A
82	--	A	A
83	--	A	A
84	--	A	A
85	A	--	C
86	A	A	A
87	--	--	A
88	--	--	A
89	--	A	A

90	--	A	A
91	--	B	C
92	C	--	C
93	C	--	C
94	C	--	C
95	C	--	C
96	A	--	C
97	B	--	C
98	--	--	C
99	C	--	A
100	C	--	C
101	A	--	A
102	--	A	A
103	--	A	A
104	--	A	A
105	--	C	C
106	--	A	A
107	--	A	A
108	--	A	A
109	--	A	A
110	--	A	A
111	--	A	A
112	--	A	B
113	--	A	A
114	--	A	A
115	--	A	B
116	--	B	C
117	--	A	A
118	--	A	C
119	--	A	A
120	--	C	C
121	--	A	A
122	--	A	A
123	--	A	B
124	--	A	B

125	--	C	C
126	--	A	A
127	--	A	A
128	--	A	A
129	--	A	A
130	--	A	A
131	--	A	C
132	--	A	A
133	--	A	A

【1001】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵蓋所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇內。

【1002】 本文中所引用之全部文件均以引用方式併入本文中。

SEQ ID NO: 1

名稱：IL-17A-Flag

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGGSGSGSLEVLFFQGP
GITPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYNNRSTSPWNLH
RNEDPERYPSVIWEAQCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHC
PNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

SEQ ID NO: 2

名稱：IL-17RA

MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSW
IHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELS
VLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPK

PIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLR
VSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLTR
NLKGCCRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMPPLWGSG
GHHHHHHHHHHH*

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="111306-SEQUENCE LISTING-final.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-01-17">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111136301</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-09-26</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>PRD4156TWNPI</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/248, 566</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-09-27</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">比利時商健生藥品公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Janssen Pharmaceutica N.V.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">咪唑并噻IL-17抑制劑化合物(二
)</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>2</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>182</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..182</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
      </INSDSeq>
    </SequenceData>
  </ST26SequenceListing>
</ST26SequenceListing>
```



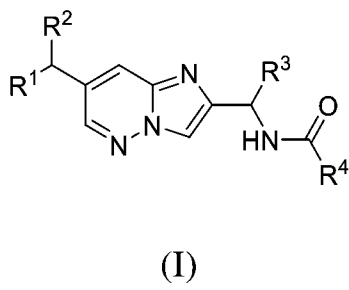
```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MATGSRTSLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKSGSGSLEVLFGGPGITIPRNP GCPN
SEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAQCRHLGCINADGNVDYHMNSVPI
QQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSP
KDLQIQ LHF AHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVD
DQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRV SFTLWNETHYQIL
LTSFPHMENHSCFEHMHHPAPRPEEFHQRSNVTLTRNLKGCCR HQVQIQPFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPI
PDYMPLWGSGGHHHHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

</ST26SequenceListing>

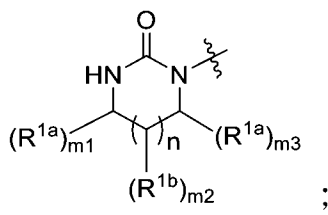
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a}每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 m₁ 係 2 時，二個孿位(geminal) R^{1a}基團與其所附接之碳原子一起形成螺 C₍₃₋₅₎環烷基；

R^{1b}每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b}基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、及-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟或-CN；

R³ 係-C₍₁₋₁₀₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₈₎環烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-(C₍₃₋₅₎環烷基)₁₋₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

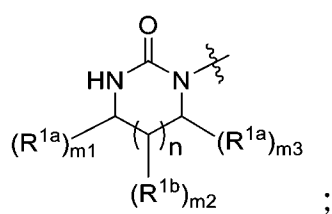
R⁴ 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其中該-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中R³係-C₍₁₋₆₎烷基。

【請求項3】 如請求項1或2所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺 $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-7)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-7)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基及 $-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟或-CN；

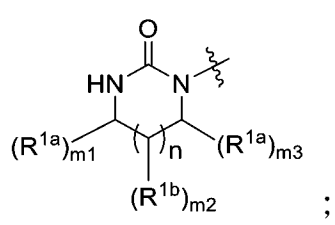
R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基- $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-8)}$ 環烷基、或 $-CH(C_{(3-5)}\text{環烷基})_2$ ，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- O - $C_{(1-6)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個孿位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基、或 4 至 6 員雜環基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該 $-C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一個-CN 基團取代；

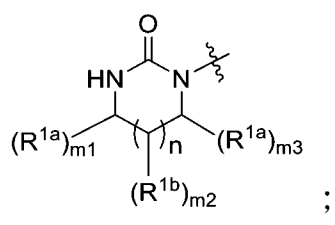
R^3 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-CH₃、-C₍₅₋₆₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其中該-C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 $m1$ 係 2 時，二個變位 R^{1a} 基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原

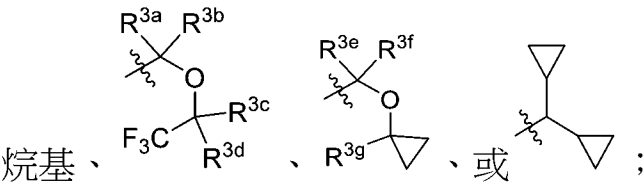
子一起形成稠合 C₍₃₋₅₎環烷基，其中該 C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或四氫吡喃基，其中該 -C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該 -C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一個-CN 基團取代；

R³ 係經二至三個氟原子取代之 -C₍₅₋₆₎烷基、經二個氟原子取代之 -C₍₅₋₆₎環



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃；

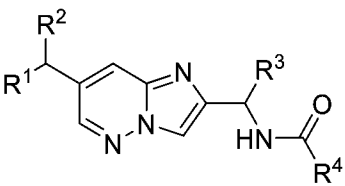
R^{3e}、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或-CH₃；

R^{3g} 係 H、或-CF₃；

R⁴ 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 -C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、或 -C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基，其中該 -C₍₁₋₄₎烷基、-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、及 -C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及 -CF₃。

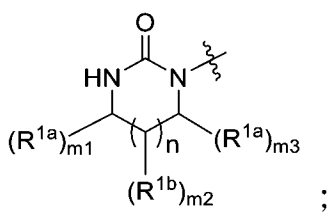
【請求項6】 一種式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或-C₍₁₋₃₎烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 C₍₃₋₇₎環烷基，其中該 C₍₃₋₇₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、及-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至六個 R^{2a} 基團取代；

R^{2a} 每次出現時獨立地係氟；

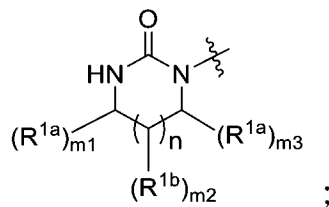
R^3 係 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(3-5)}$ 環烷基、或- $C_{(3-8)}$ 環烷基，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-O-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-C_{(1-6)}$ 烷基- $O-C_{(1-6)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-6)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及 $-CF_3$ 。

【請求項7】 如請求項1至3或6中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-7)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-7)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

m1、m2、及 m3 獨立地係 0、1、或 2；

R² 係 H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基；

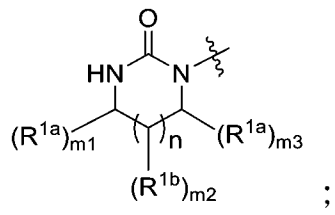
R³ 係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或-C₍₃₋₈₎環烷基，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代；

R⁴ 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係鹵基、-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基，其中該-C₍₁₋₆₎烷基、-O-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、及-C₍₀₋₂₎烷基-C₍₃₋₆₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【請求項8】 如請求項1至4、6、或7中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R¹ 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₃₋₅₎環烷基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或- $C_{(1-3)}$ 烷基，其中該- $C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、- $C_{(3-5)}$ 環烷基、- $C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(1-3)}$ 烷基、或- $C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基；

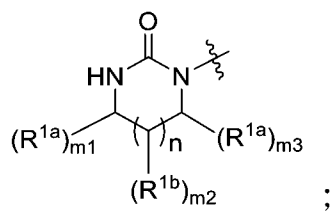
R^3 係- $C_{(1-6)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-3)}$ 烷基-O- $C_{(3-5)}$ 環烷基、或環己基，其各自係各自係經一至六個氟原子取代或未經取代；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基-O- $C_{(1-4)}$ 烷基、及- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、- CH_3 、- CD_3 、- CD_2CD_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、及- CF_3 。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係：



R^{1a} 每次出現時獨立地係 $-C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

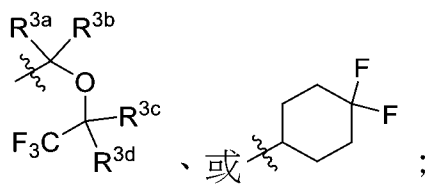
R^{1b} 每次出現時獨立地係鹵基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基，其中該 $-C_{(1-3)}$ 烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代，或當 n 係 2 時，二個 R^{1b} 基團與其所附接之碳原子一起形成稠合 $C_{(3-5)}$ 環烷基，其中該 $C_{(3-5)}$ 環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代；

n 係 1 或 2；

$m1$ 、 $m2$ 、及 $m3$ 獨立地係 0、1、或 2；

R^2 係 H、 $-C_{(3-5)}$ 環烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(1-3)}$ 烷基、或 $-C_{(1-3)}$ 烷基- O - $C_{(3-5)}$ 環烷基；

R^3 係：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或 $-CH_3$ ；

R^4 係 5 員雜芳基，其係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代；及

R^{4a} 係 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- O - $C_{(1-4)}$ 烷基、或 $-C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-O$ - $C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-4)}$ 烷基- O - $C_{(1-4)}$ 烷基、及 $-C_{(0-2)}$

2)烷基-C₍₃₋₄₎環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、-CH₃、-CD₃、-CD₂CD₃、-CH₂F、-CHF₂、及-CF₃。

【請求項10】 如請求項1至5中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}每次出現時獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、或-C₍₃₋₄₎環烷基，或當m1係2時，二個孿位R^{1a}基團與其所附接之碳原子一起形成螺環丙基。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}每次出現時獨立地係-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、或-C₍₃₋₄₎環烷基。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}每次出現時獨立地係氟、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃，或當n係2時，二個R^{1b}基團與其所附接之碳原子一起形成稠合C₍₃₋₅₎環烷基，其中該C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一至五個氟原子取代。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m1 係 0、1、或 2；

m2 係 0、1、或 2；及

m3 係 0。

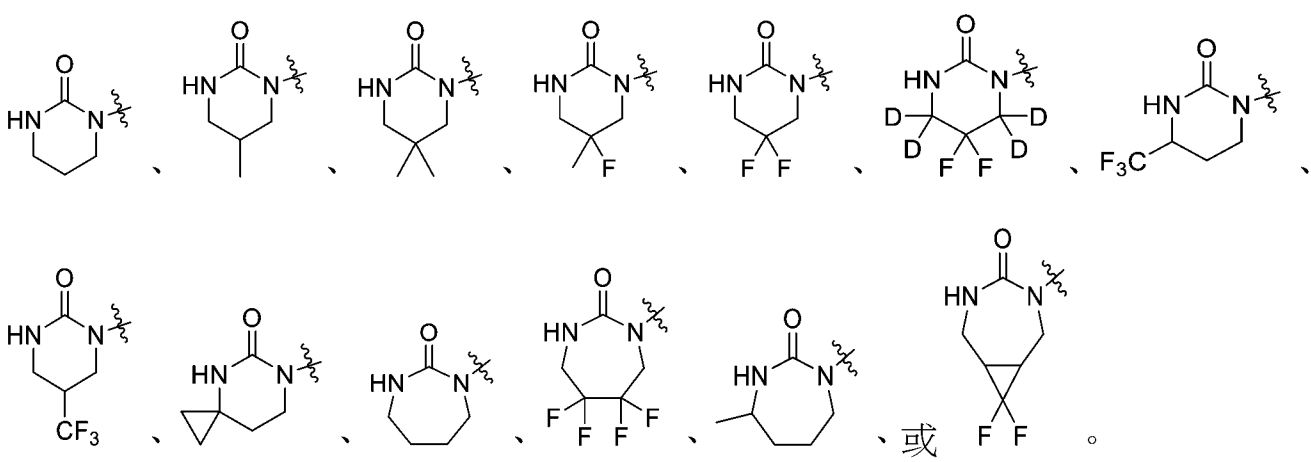
【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m1 係 0；

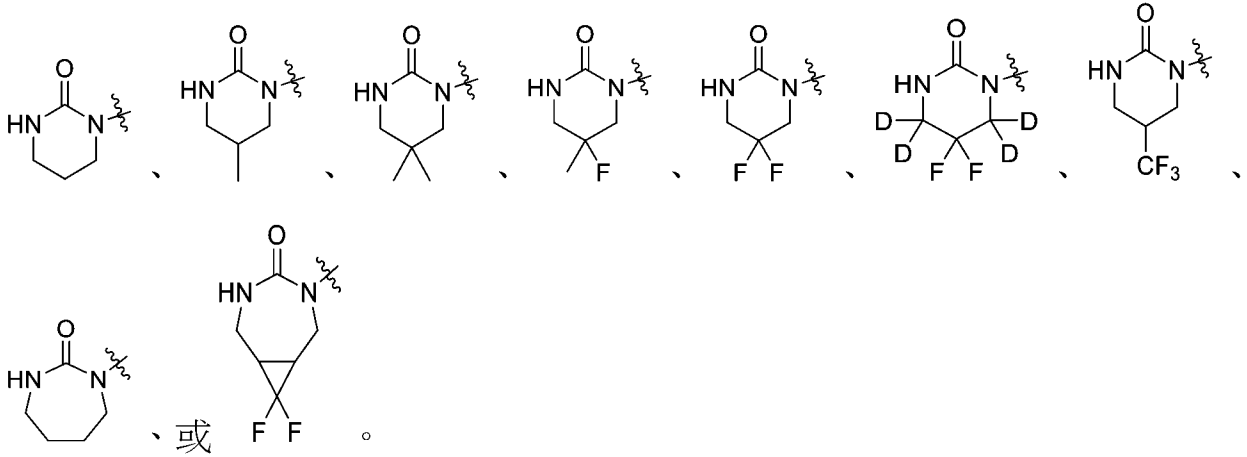
m2 係 0、1、或 2；及

m3 係 0。

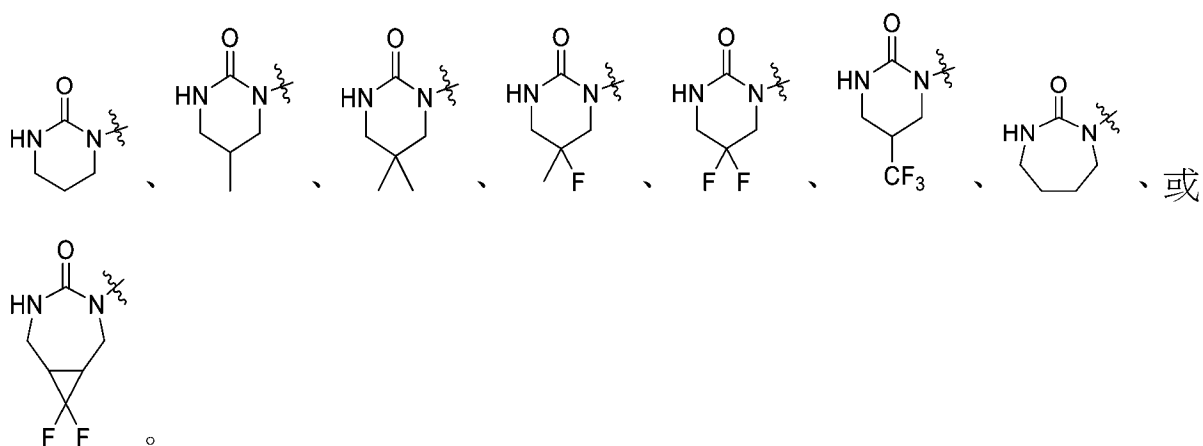
【請求項15】 如請求項1至5、10、或13中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



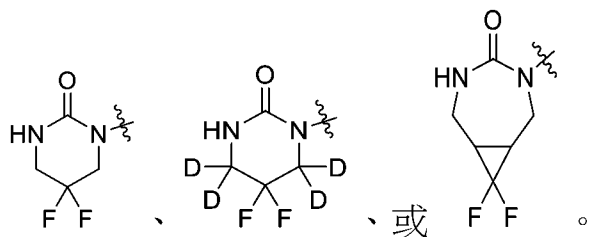
【請求項16】 如請求項1至15中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



【請求項17】 如請求項1至16中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



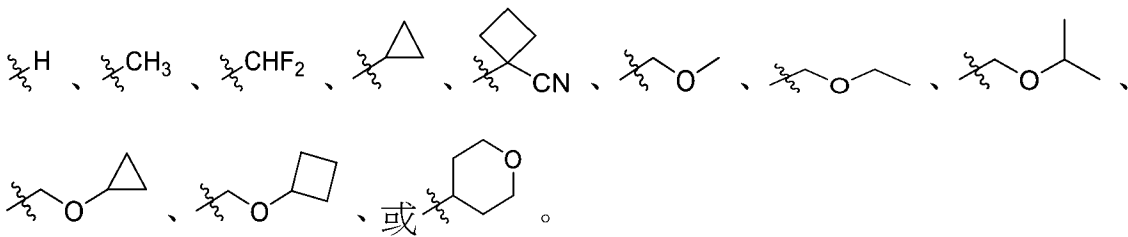
【請求項18】 如請求項1至16中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係：



【請求項19】 如請求項1至4、或10至18中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或四氫吡喃基，其中該-C₍₁₋₃₎烷基係未經取代或經一至六個氟原子取代，且其中該-C₍₃₋₅₎環烷基係未經取代或經一個-CN基團取代。

【請求項20】 如請求項1至7、或10至19中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₁₋₃₎烷基、或-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基。

【請求項21】 如請求項1至5、或10至19中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係：

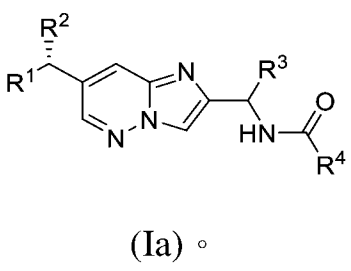


【請求項22】 如請求項1至21中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、環丙基、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、或-CH₂-O-環丙基。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H、環丙基、-CH₂OCH₃、或-CH₂-O-環丙基。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係-CH₂OCH₃、或-CH₂-O-環丙基。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Ia之化合物：



【請求項26】 如請求項1至4、或10至25中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₅₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋

5)環烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-CH₃、-C₍₅₋₆₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂，其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

【請求項27】 如請求項1至4、6、7、或10至25中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₆₎烷基、或-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、其各自係未經取代或經一至六個氟原子取代。

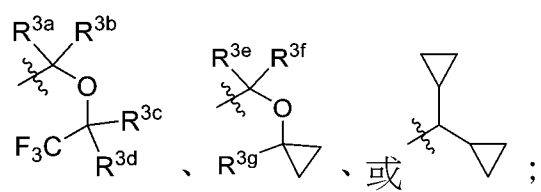
【請求項28】 如請求項1至4、6、7、或10至25中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₆₎烷基、-C₍₁₋₄₎烷基-O-C₍₁₋₄₎烷基、-C₍₁₋₃₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、或環己基，其各自係經一至六個氟原子取代或未經取代。

【請求項29】 如請求項1至3、或10至25中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₃₋₅₎環烷基-CF₃、經二個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎環烷基、或-CH(C₍₃₋₅₎環烷基)₂。

【請求項30】 如請求項1至3、6、7、或10至25中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₅₎烷基、-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、或環己基，其中該-C₍₁₋₅₎烷基係經一個-CF₃取代且其中該環己基係經二個氟原子取代。

【請求項31】 如請求項1、3、6、7、10至25、29、或30中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係-C₍₁₋₆₎烷基-O-C₍₁₋₅₎烷基-CF₃、或環己基，其中該環己基係經二個氟原子取代。

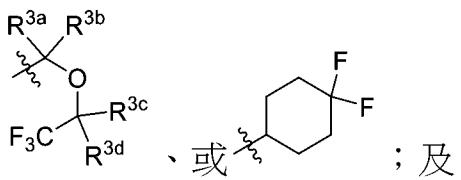
【請求項32】 如請求項1至4、10至26、或29中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經二至三個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎烷基、經二個氟原子取代之-C₍₅₋₆₎環烷基、



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃；
R^{3e}、及 R^{3f} 各自獨立地係 H、或-CH₃；
R^{3g} 係 H、或-CF₃。

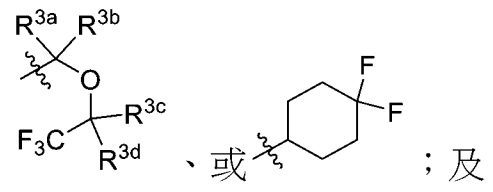
【請求項33】 如請求項1至8、10至30、或32中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經一個CF₃取代之-C₍₅₎烷基。

【請求項34】 如請求項1至4、6至8、10至25、28、或30中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係經一個-CF₃取代之-C₍₁₋₅₎烷基、



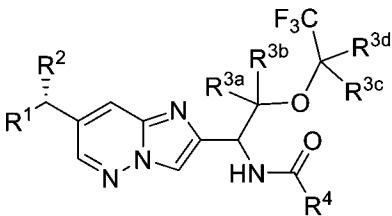
R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

【請求項35】 如請求項1至8、10至26、28至32、或34中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

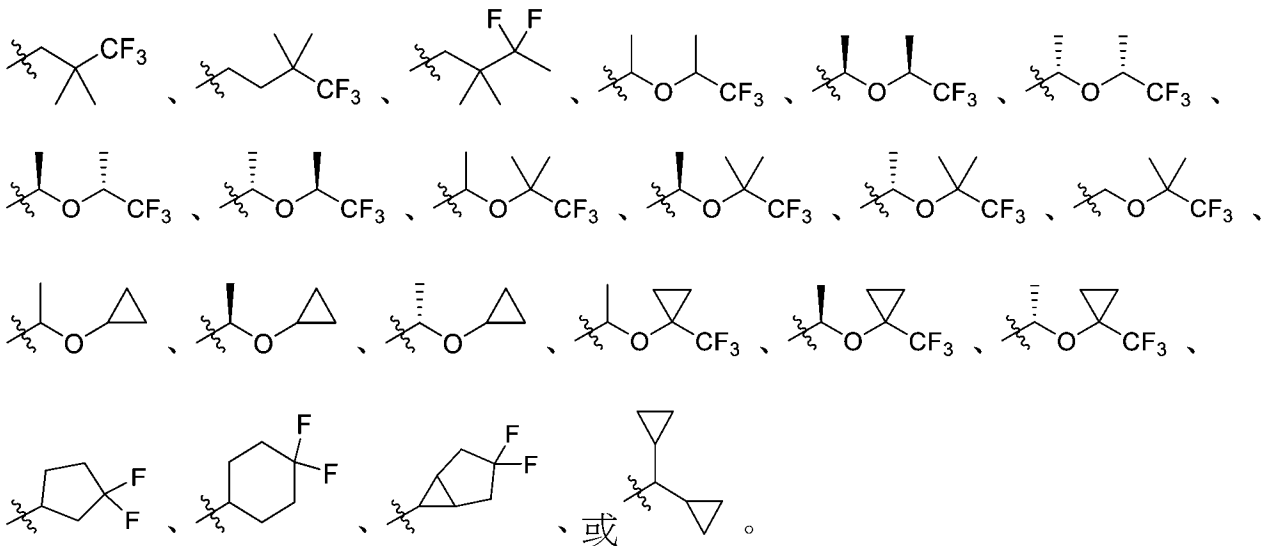
【請求項36】 如請求項1至32、34、或35中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Ic-1之化合物：



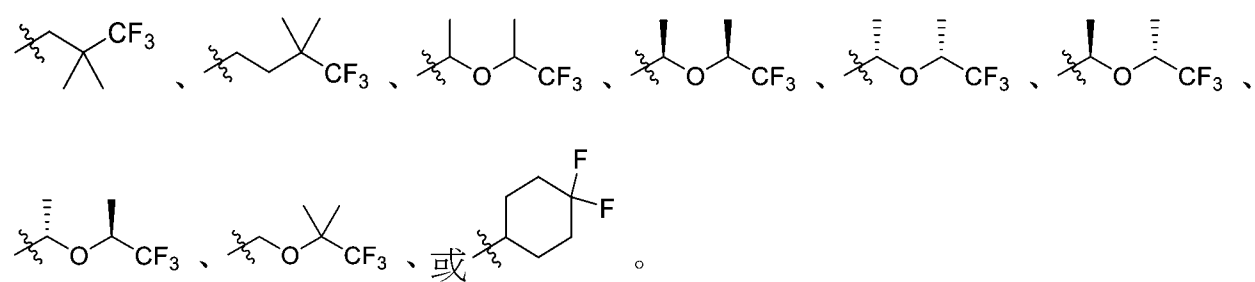
(Ic-1) ,

其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、及 R^{3d} 各自獨立地係 H、或-CH₃。

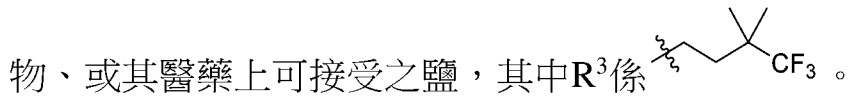
【請求項37】 如請求項1至4、6至26、29、或32中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係：



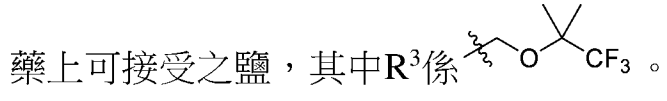
【請求項38】 如請求項1至8、9至26、28至30、32、34、或37中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係：



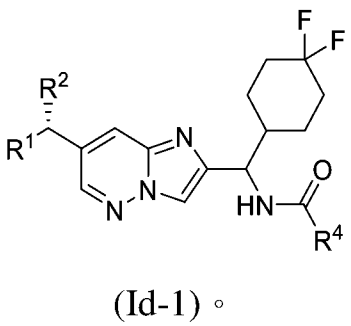
【請求項39】 如請求項1至30、32至34、37、或38中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係



【請求項40】 如請求項1至32、或34至38中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係



【請求項41】 如請求項1至26、28至32、34、35、37、或38中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係式Id-1之化合物：



(Id-1)。

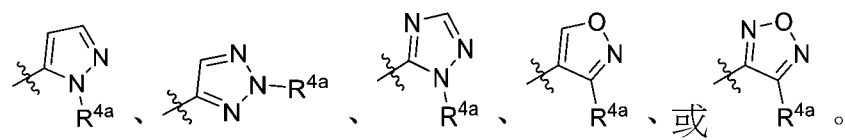
【請求項42】 如請求項1至41中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係5員雜芳基，其包含一至三個選自O及N之雜原子，其中該5員雜芳基係未經取代或經一至二個R^{4a}基團取代。

【請求項43】 如請求項1至42中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁唑

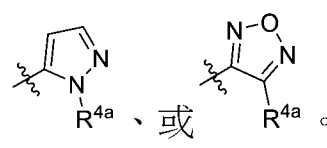
基、異𠵼唑基、1,2,3-𠵼二唑基、1,2,4-𠵼二唑基、1,2,5-𠵼二唑基、或1,3,4-𠵼二唑基，其各自係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代。

【請求項44】 如請求項1至43中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、異𠵼唑基、或1,2,5-𠵼二唑基，其各自係未經取代或經一至二個 R^{4a} 基團取代。

【請求項45】 如請求項1至44中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：



【請求項46】 如請求項1至45中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：

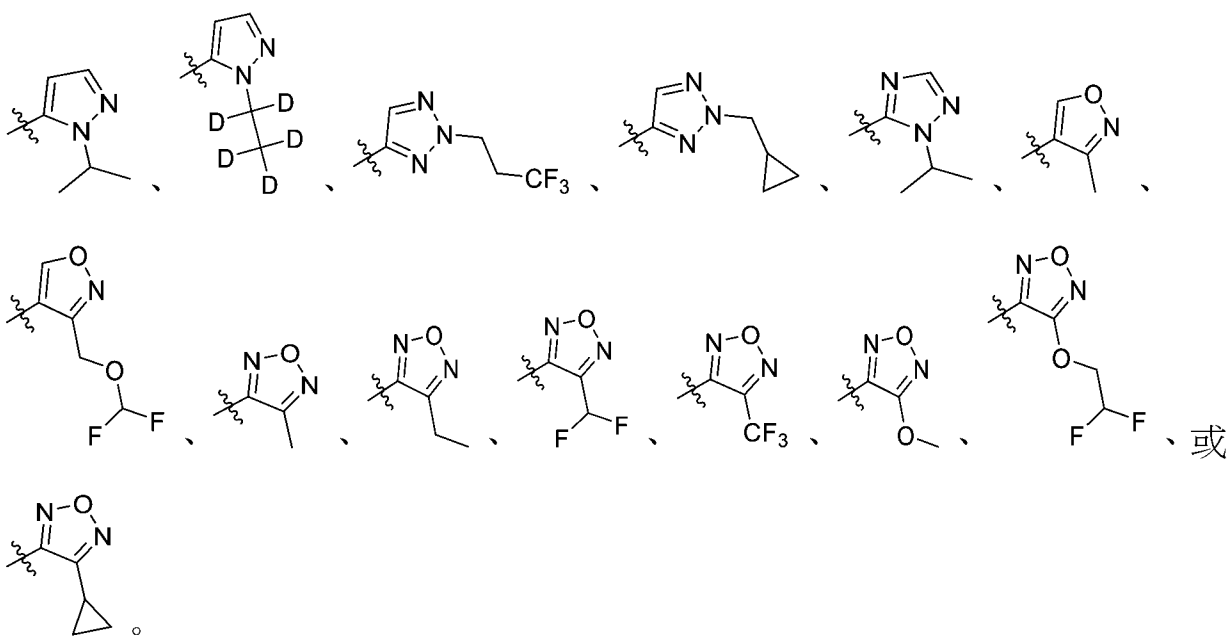


【請求項47】 如請求項1、3、6、7、或10至46中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{4a} 係- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、或- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基，其中該- $C_{(1-4)}$ 烷基、- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、- $C_{(1-4)}$ 烷基- $O-C_{(1-4)}$ 烷基、及- $C_{(0-2)}$ 烷基- $C_{(3-4)}$ 環烷基係未經取代或經一至六個獨立地選自下列之取代基取代：氟、- CH_3 、 CD_3 、- CD_2CD_3 、- CH_2F 、- CHF_2 、及- CF_3 。

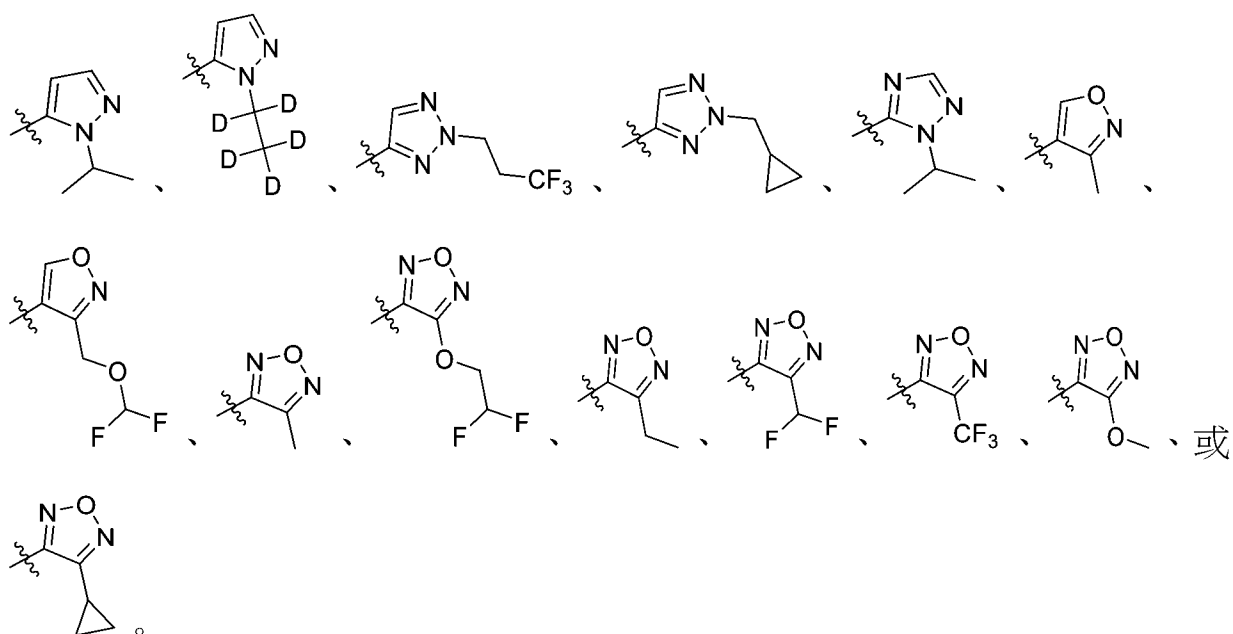
【請求項48】 如請求項1至47中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、乙基、異丙基、-CD₂CD₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CHF₂、-CH₂OCHF₂、環丙基、或-CH₂-環丙基。

【請求項49】 如請求項1至48中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a}係甲基、異丙基、-CD₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-CH₂OCHF₂、環丙基、或-CH₂-環丙基。

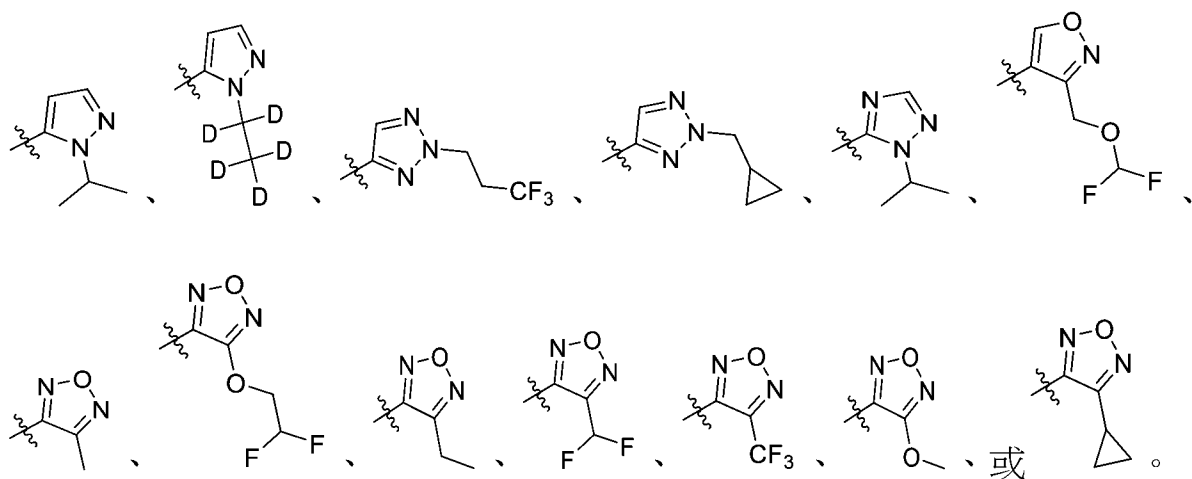
【請求項50】 如請求項1至45、47、或48中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係：



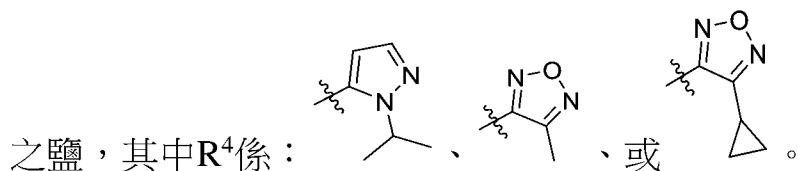
【請求項51】 如請求項1至45、47、48、或50中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁴係：



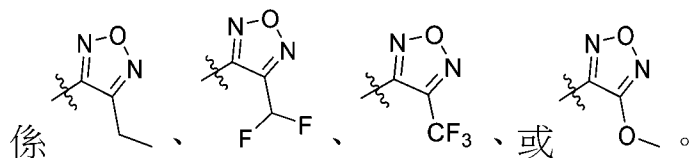
【請求項52】 如請求項1至45、47、48、50、或51中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係：



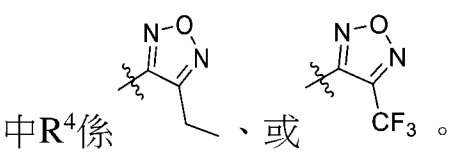
【請求項53】 如請求項1至52中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受



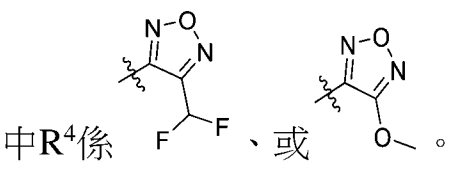
【請求項54】 如請求項1至48、或50至52中任一項所述之化合物，其中R⁴



【請求項55】 如請求項1至48、50至52、或54中任一項所述之化合物，其



【請求項56】 如請求項1至48、50至52、或54中任一項所述之化合物，其

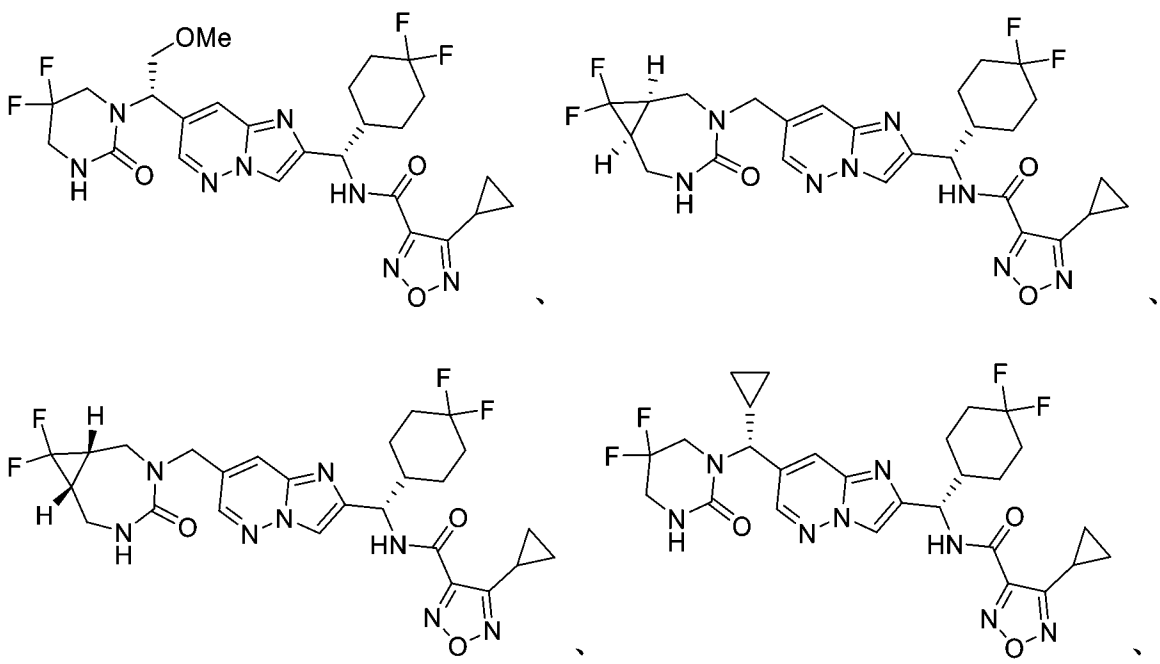


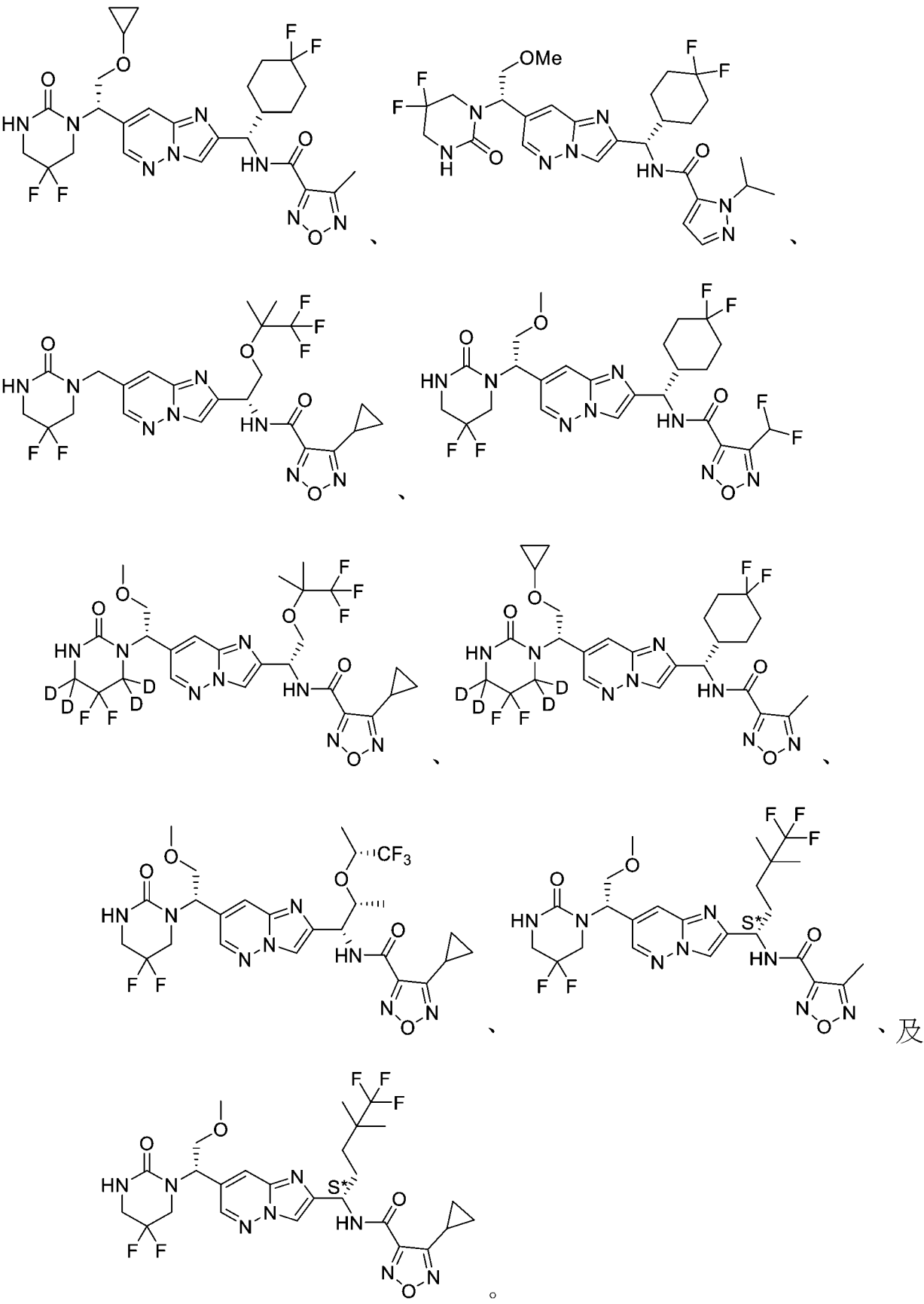
【請求項57】 如請求項1或2所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、或表1F中之結構。

【請求項58】 如請求項1、2、6、或57中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自表1A、表1B、或表1C中之結構。

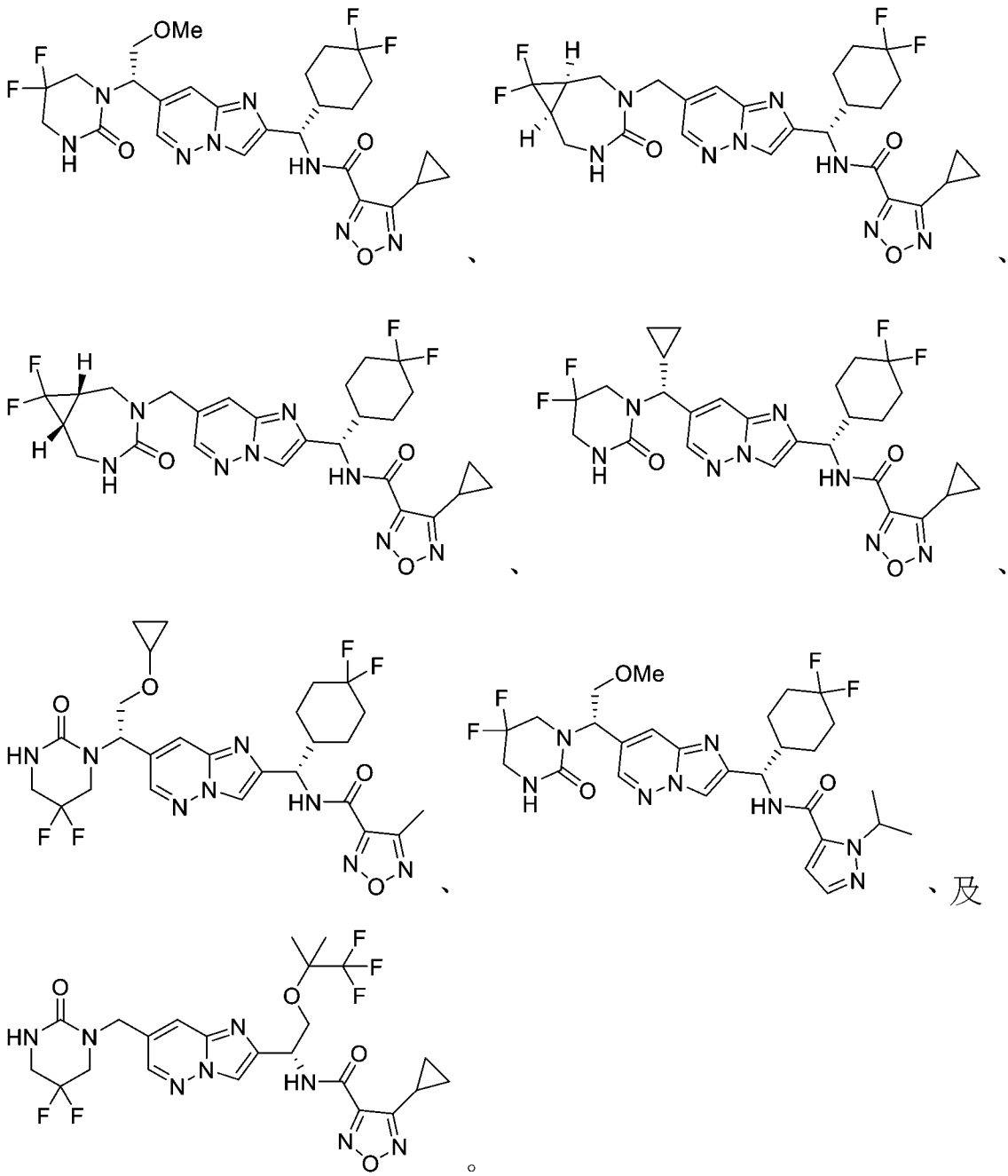
【請求項59】 如請求項1、2、6、57、或58中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自表1A及表1B中之結構。

【請求項60】 如請求項57或58所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自由下列所組成之群組的結構：

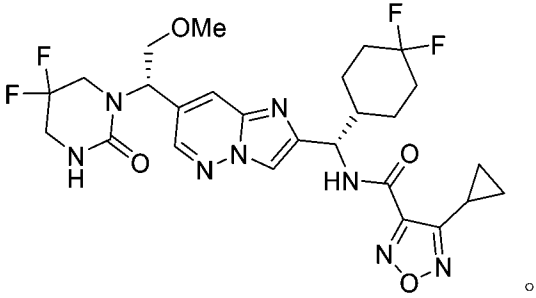




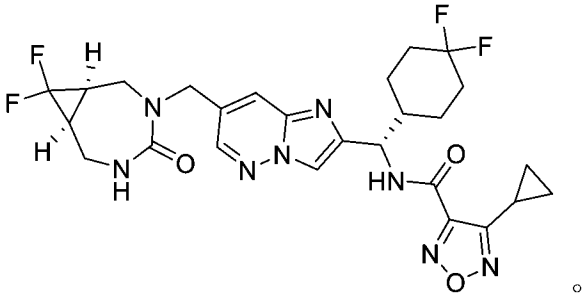
【請求項61】 如請求項57至60中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自由下列所組成之群組的結構：



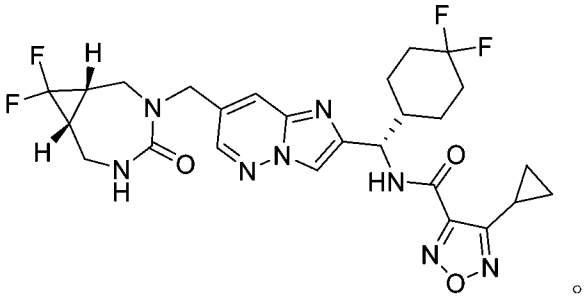
【請求項62】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



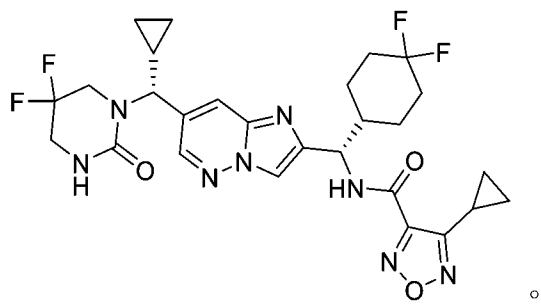
【請求項63】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



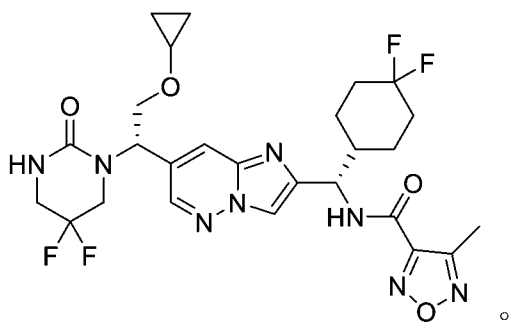
【請求項64】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



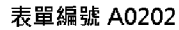
【請求項65】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【請求項66】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



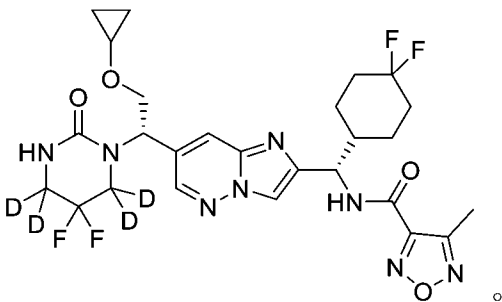
【請求項67】 如請求項60或請求項61所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



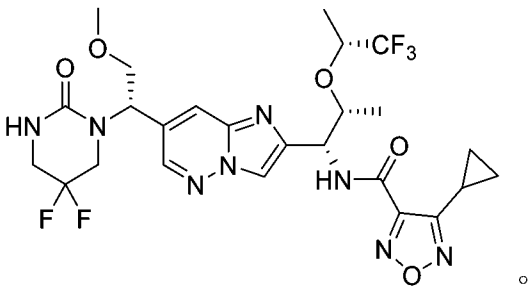
1123019793-0

【請求項69】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：

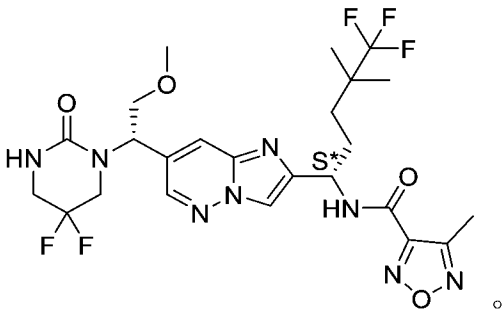
【請求項70】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



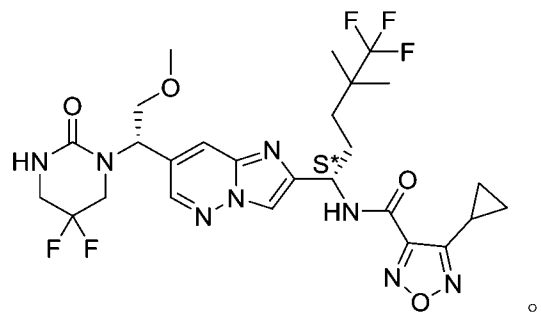
【請求項71】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



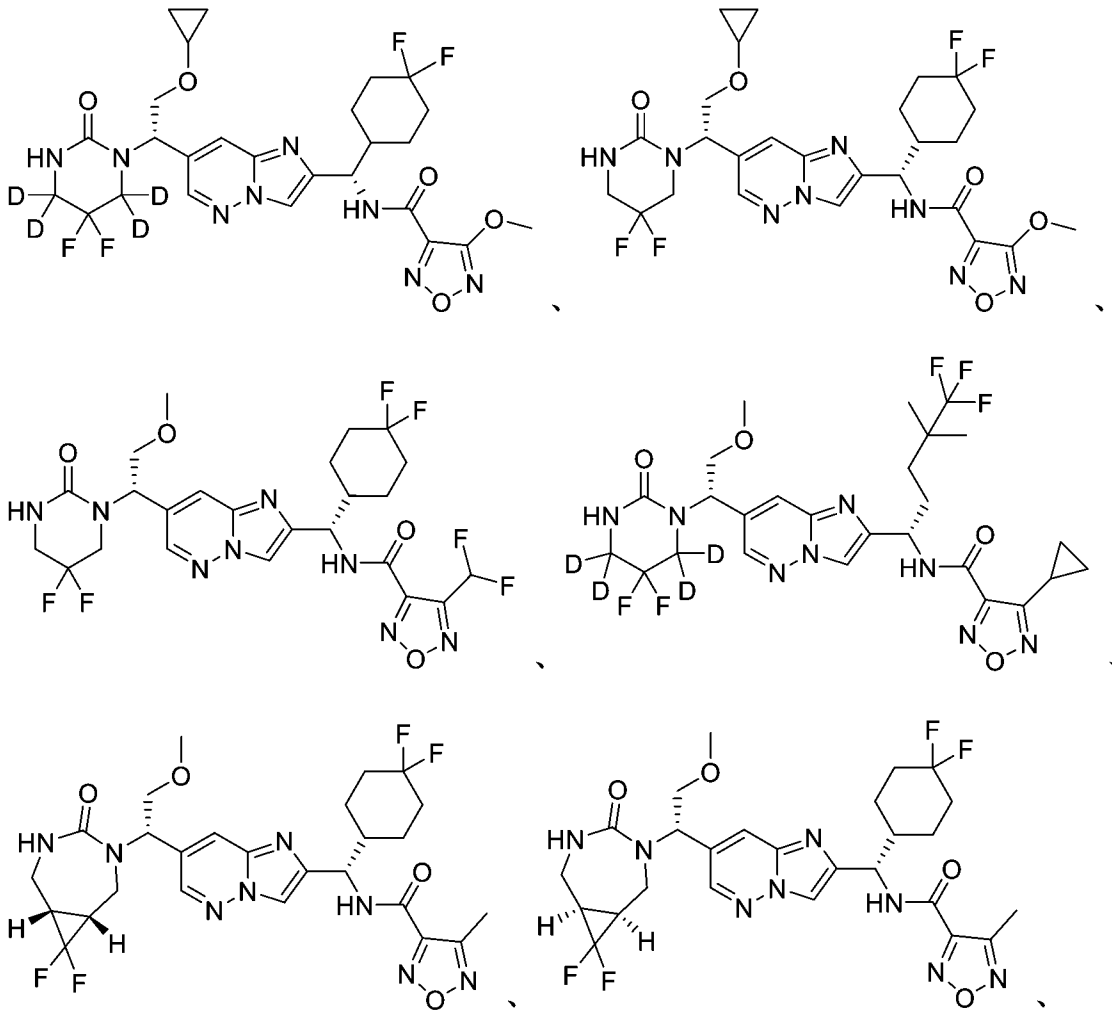
【請求項72】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：

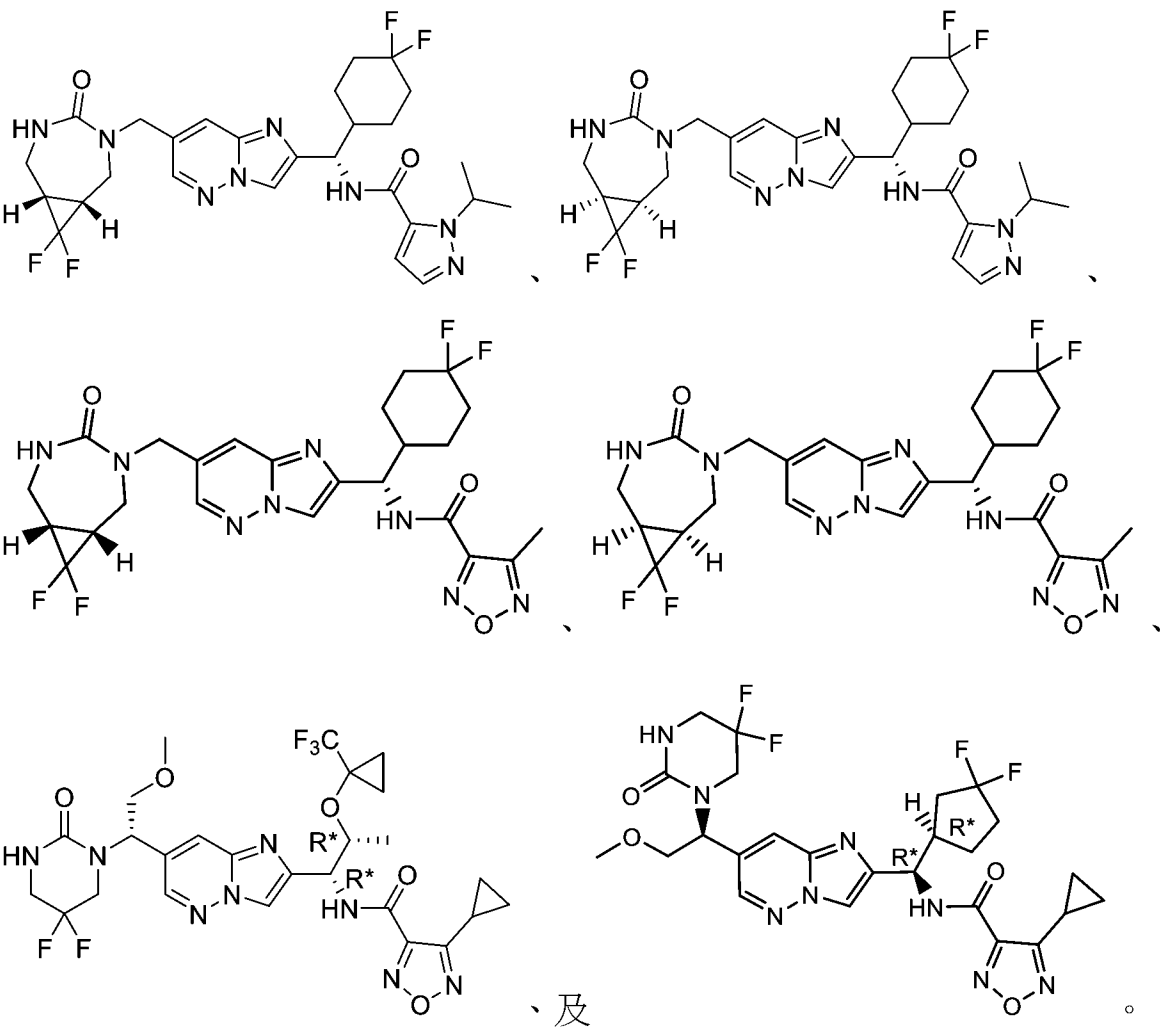


【請求項73】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：

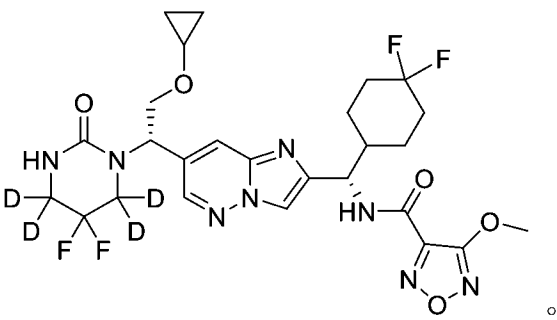


【請求項74】 如請求項60所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自由下列所組成之群組的結構：

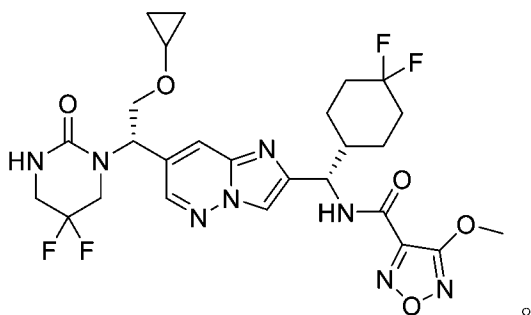




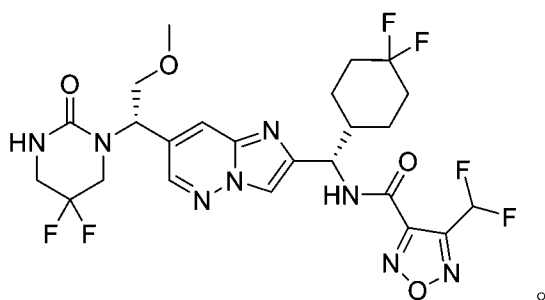
【請求項75】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



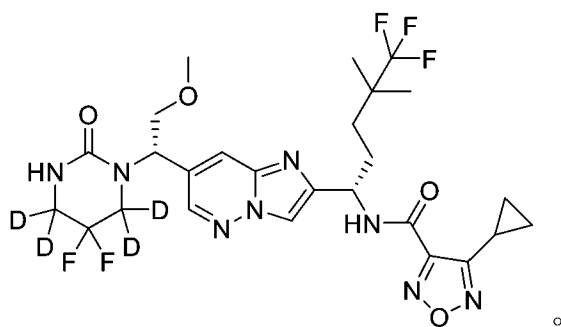
【請求項76】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



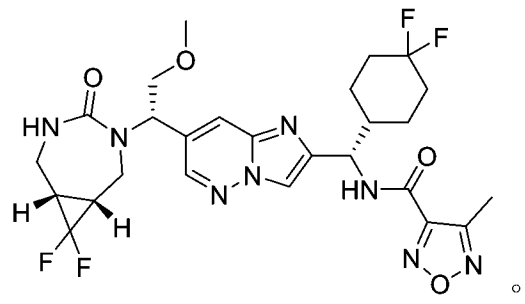
【請求項77】 如請求項60或74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



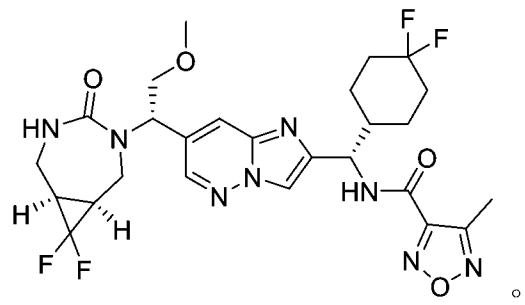
【請求項78】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



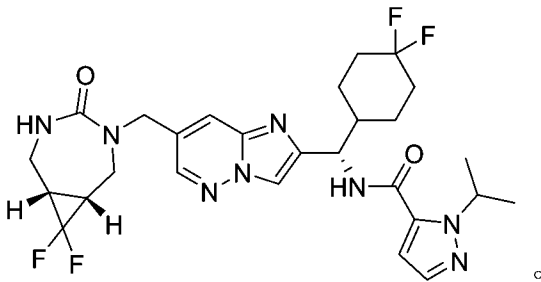
【請求項79】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



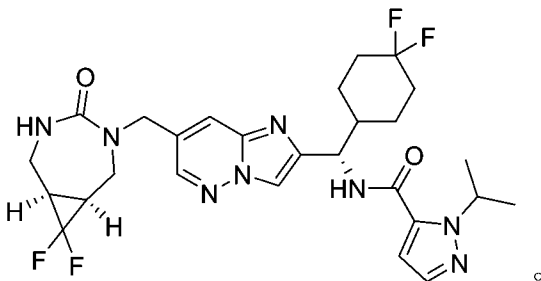
【請求項80】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



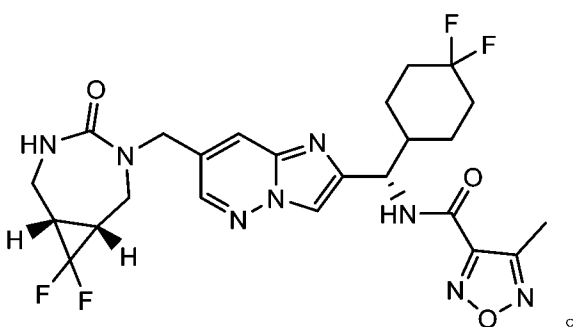
【請求項81】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



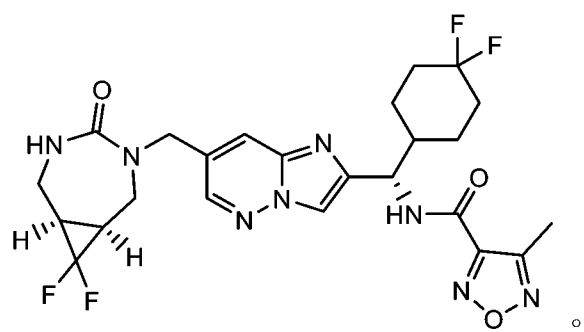
【請求項82】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



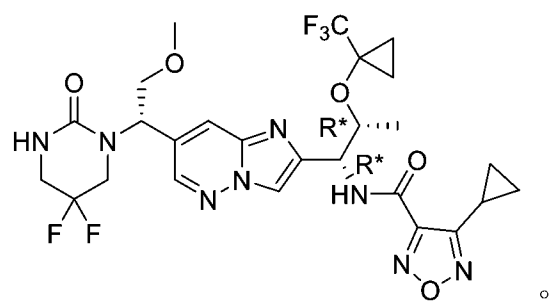
【請求項83】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



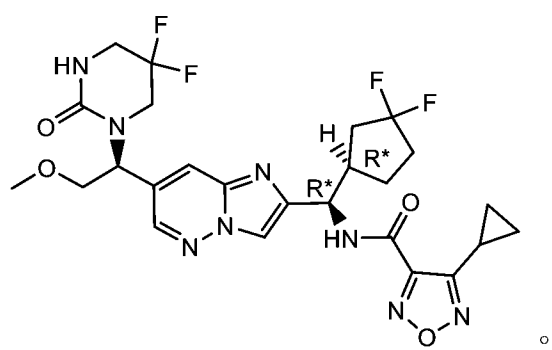
【請求項84】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【請求項85】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【請求項86】 如請求項74所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有下列結構：



【請求項87】 一種醫藥組成物，其包含如前述請求項中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體。

【請求項88】 一種醫藥組成物，其藉由組合如請求項1至86中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體製成。

【請求項89】 如請求項87或請求項88所述之醫藥組成物、或其醫藥上可接受之鹽，其係口服投予。

【請求項90】 如請求項89所述之醫藥組成物、或其醫藥上可接受之鹽，其係以錠劑或膠囊之形式投予。

【請求項91】 一種用於製造醫藥組成物之方法，其包含將如請求項1至86中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體組合。

【請求項92】 一種用於治療及/或改善IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病之方法，其包含向其有需要之對象投予治療有效量的如請求項1至86中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項93】 如請求項92所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係選自由下列所組成之群組：乾癬(psoriasis)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、化膿性汗腺炎(Hidradenitis suppurativa)、大疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid)、異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、白斑症(vitiligo)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、氣喘、葡萄膜炎(uveitis)、慢性阻塞性肺病

(chronic obstructive pulmonary disorder)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、及全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)。

【請求項94】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係乾癬。

【請求項95】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係乾癬性關節炎。

【請求項96】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係類風濕性關節炎。

【請求項97】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係僵直性脊椎炎。

【請求項98】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係化膿性汗腺炎。

【請求項99】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係大疱性類天疱瘡。

【請求項100】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係異位性皮膚炎。

【請求項101】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係白斑症。

【請求項102】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係多發性硬化症。

【請求項103】 如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係全身性紅斑性狼瘡。

【請求項104】如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係氣喘。

【請求項105】如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係葡萄膜炎。

【請求項106】如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係慢性阻塞性肺病。

【請求項107】如請求項93所述之方法，其中該IL-17A介導之發炎症候群、病症、或疾病係多發性骨髓瘤。

【請求項108】如請求項92至107中任一項所述之方法，其中如請求項1至34中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係口服投予。

【請求項109】如請求項92至108中任一項所述之方法，其中如請求項1至34中任一項所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽係以錠劑或膠囊之形式投予。

【請求項110】一種化合物，其如本文中所述。

【請求項111】一種方法，其如本文中所述。