



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201600516 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：104105226

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D491/113(2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/21 中國大陸

201410058355.6

2015/02/06 中國大陸

201510064617.4

(71)申請人：常州寅盛藥業有限公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

四川大學(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳曙輝(CN)；朱文元(CN)；王建非(CN)；黎健(CN)；魏于全(CN)；余洛汀(CN)；陶鑫(CN)

(74)代理人：楊長峯；李國光；張仲謙

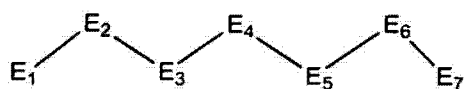
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 132 頁

(54)名稱

作為丙肝病毒抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其製藥用途

(57)摘要

本發明公開了一系列作為丙型肝炎病毒(HCV)抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其組合物，並涉及其在製備治療慢性丙型肝炎病毒感染藥物中的應用。具體地，本發明涉及作為 NS5A 抑制劑的系列化合物及其組合物和製藥用途。



(I)



申請日: 104.2.16

201600516

【發明摘要】

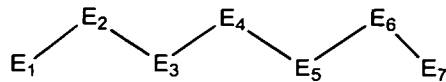
IPC分類:

【中文發明名稱】作為丙肝病毒抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其製藥用途

【中文】

本發明公開了一系列作為丙型肝炎病毒（HCV）抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其組合物，並涉及其在製備治療慢性丙型肝炎病毒感染藥物中的應用。具體地，本發明涉及作為 NS5A 抑制劑的系列化合物及其組合物和製藥用途。

【特徵化學式】



(I)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為丙肝病毒抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其製藥用途

【技術領域】

【0001】 本發明涉及作為丙型肝炎病毒（HCV）抑制劑的噻吩或其變體衍生物及其組合物，並涉及其在製備治療慢性丙型肝炎病毒感染藥物中的應用。具體地，本發明涉及作為NS5A抑制劑的系列化合物及其組合物和製藥用途。

【先前技術】

【0002】 HCV是主要的人類病原體之一，估計全球慢性HCV感染者約1.7億，為人免疫缺陷病毒1型感染人數的5倍。慢性HCV感染者會發展成嚴重的進行性肝病，包括肝硬化和肝細胞癌。因此，慢性HCV感染是全球患者因肝病而死亡的主要原因。

【0003】 目前，標準的慢性 HCV感染療法是採用 α -干擾素和利巴韋林與近兩年來批准的其中的一個直接作用抗病毒（DAA）藥物的聯合用藥。療效雖較之前的 α -干擾素和利巴韋林聯合用藥明顯提高，但仍對部分慢性HCV感染者無效，而且病毒可產生抗藥性。加之 α -干擾素和利巴韋林有明顯的副反應。因此，新的有效的治療慢性HCV感染的藥物是目前迫切需要的。

【0004】 HCV是單鏈正鏈RNA病毒。屬黃病毒科 (Flaviviridae family) 單獨的一個屬內。黃病毒科的所有成員都是含正鏈RNA基因組的有包膜病毒粒子，該基因組通過單個不間斷開放閱讀框(ORF)的翻譯，編碼所有已知的病毒特異性蛋白。

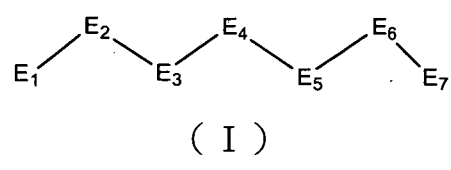
【0005】 HCV基因組的核苷酸和所編碼的氨基酸序列存在相當多的異質性。已經鑒定出至少6個主要的基因型，50多個亞基因型。HCV的主要基因型在全球的分佈不同，雖然進行了大量基因型對發病機制和治療作用的研究，但仍不清楚 HCV遺傳異質性的臨床重要性。

【0006】 HCV RNA基因組長度約為9500個核苷酸，具有單個開放閱讀框，編碼單個約3000個氨基酸的多聚蛋白。在感染細胞中，該多聚蛋白在多個位點上被細胞蛋白酶和病毒蛋白酶切割，產生結構和非結構(NS)蛋白。就 HCV 而言，成熟非結構蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)的形成是通過兩種病毒蛋白酶實現的。一般認為第一種(NS2)是金屬蛋白酶，在NS2-NS3接點進行切割；第二個蛋白酶是包含在NS3(本文中亦稱為 NS3蛋白酶) N端區域的絲氨酸蛋白酶，它介導NS3下游所有的後續切割，在NS3-NS4A切割位點為順式，在NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位點則為反式。NS4A蛋白似乎有多種功能，起NS3蛋白酶輔因數的作用，並可能協助NS3和其他病毒複製酶組分進行膜定位。NS3蛋白還顯示出核苷三磷酸酶和RNA解旋酶活性。NS4B和NS5A兩個蛋白的功能尚未完全清楚，但對HCV的複製起著重要的作用。NS4B是一個穿膜蛋白，參與病毒複製複合體的形成。NS5A是一個磷酸化蛋白，參與病毒RNA的複製和病毒顆粒的形成。NS5B (亦稱 HCV聚合酶)是參與 HCV基因組RNA複製的依賴於RNA的RNA聚合酶。

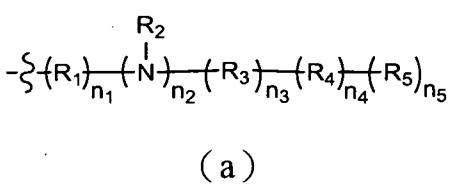
【0007】 WO2013095275、WO2012122716、CN102863428A等文獻各自報導了一系列作為HCV抑制劑的化合物，其活性、溶解性等方面的效果有待改善。

【發明內容】

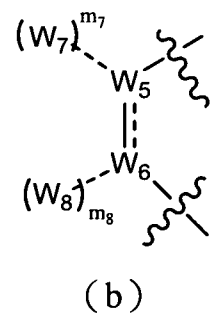
【0008】 本發明實施例之態樣係關於一種式(I)所示之化合物或其藥學上可接受的鹽，



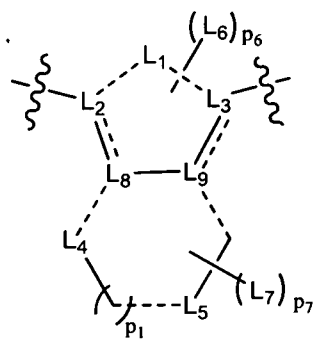
其中，E₁、E₇分別獨立地代表式(a)所示之結構單元，



其中，R₁選自 C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂、C (R_{1a}) (R_{1b}) ；
R₃選自 C (R_{3a}) (R_{3b})、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂；R₄選自兩位以上被取代的[鏈烴基、雜鏈烴基、鏈烴雜基、環烴基、雜環基、環雜基]；R₂、R₅、R_{1a}、R_{1b}、R_{3a}、R_{3b}分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN 或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；R_{1a}與 R_{1b}、R_{3a}與 R_{3b}選擇性地共同形成一個選擇性地被取代的 3~6 員環烷基；n₁或 n₄分別獨立地選自 0 或 1;n₂選自 0、1、2、3、4、5 或 6;n₃選自 0、1、2、3、4、5 或 6；n₅選自 1、2、3 或 4;當 n₁、n₂、n₃或 n₄為 0 時，相應結構單元表示僅起連接作用的單鍵；E₂、E₆分別獨立地選自 -C(=O)N(R_{6a})C(R_{6b})(R_{6c})、CH₂、單鍵、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂或者式(b)所示之結構單元，

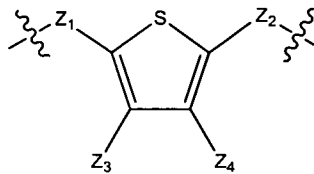


R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基或烷氧基； W_5 、 W_6 分別獨立地代表 C、N、選擇性地被取代的 $[CH_2$ 、 CH 、 NH 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ；
 W_7 、 W_8 分別獨立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或選擇性地被取代的 $[OH$ 、 SH 、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]， W_7 與 W_8 之間、 W_7 與 W_7 之間、 W_8 與 W_8 之間選擇性地連接成環； m_7 、 m_8 選自 0、1、2； E_3 、 E_5 分別獨立地選自 CH_2 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式 (c) 所示之結構單元；

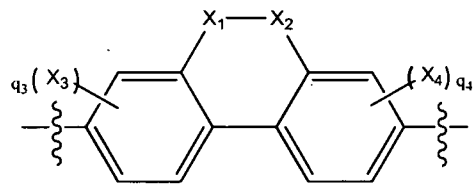


(c)

L_1 分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的 $[NH$ 、 CH 、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或單鍵； L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_5 、 L_8 、 L_9 分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的 $[NH$ 、 CH 、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ； L_6 、 L_7 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或選擇性地被取代的 $[OH$ 、 SH 、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； p_1 、 p_6 、 p_7 分別獨立地選自選自 0、1、2、3、4、5 或 6； E_4 選自式 (d) 或 (e) 所示之結構單元，



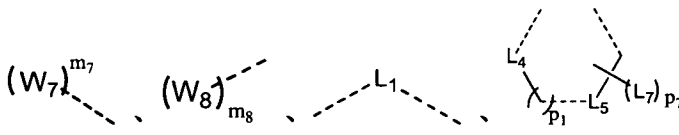
(d)



(e)

其中， Z_1 、 Z_2 、 X_1 、 X_2 分別獨立地選自單鍵、O、S、C=O、C=S、S=O、S(=O)₂或選擇性地被取代的[CH₂、NH、PH、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； Z_3 、 Z_4 、 X_3 、 X_4 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]， Z_3 與 Z_4 之間選擇性地連接成環； q_3 、 q_4 分別獨立地選自0、1、2或3；

【0009】 =====表示單鍵或雙鍵； -----代表單鍵、雙鍵或者不成鍵，當

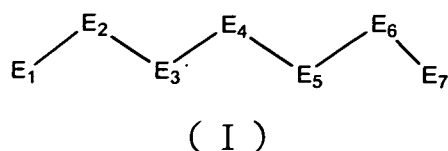
 中的-----代表不成鍵時該結構單元不存在；選擇性地，該化合物或其藥學上可接受的鹽包含一個或多個掌性中心。

【圖式簡單說明】

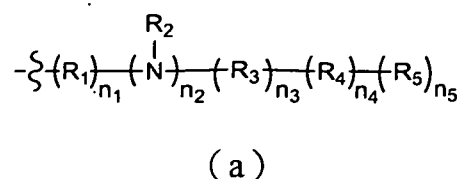
【0010】 無。

【實施方式】

【0011】 本發明的目的在於提供式(I)所示之化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中， E_1 、 E_7 分別獨立地代表式(a)所示之結構單元，



【0012】 其中， R_1 選自 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(R_{1a})(R_{1b})$ ； R_3 選自 $C(R_{3a})(R_{3b})$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ； R_4 選自兩位以上被取代的[鏈烴基、雜鏈烴基、鏈烴雜基、環烴基、雜環基、環雜基]；

【0013】 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN或選擇性地被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；

【0014】 n_1 或 n_4 分別獨立地選自0或1；

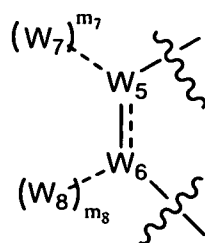
【0015】 n_2 選自0、1、2、3、4、5或6；

【0016】 n_3 選自0、1、2、3、4、5或6；

【0017】 n_5 選自1、2、3或4；

【0018】 當 n_1 、 n_2 、 n_3 或 n_4 為0時，相應結構單元表示僅起連接作用的單鍵；

【0019】 E_2 、 E_6 分別獨立地選自 $-C(=O)N(R_{6a})C(R_{6b})(R_{6c})$ 、 CH_2 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式(b)所示之結構單元，



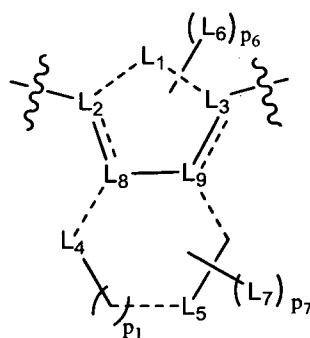
(b)

【0020】 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基或烷氧基；

【0021】 W_5 、 W_6 分別獨立地代表C、N、選擇性地被取代的 $[CH_2$ 、CH、NH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ；

【0022】 W_7 、 W_8 分別獨立地代表H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或選擇性地被取代的 $[OH$ 、SH、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]，地 W_7 與 W_8 之間、 W_7 與 W_7 之間、 W_8 與 W_8 之間選擇性地連接成環； m_7 、 m_8 選自0、1、2；

【0023】 E_3 、 E_5 分別獨立地選自 CH_2 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式(c)所示之結構單元；

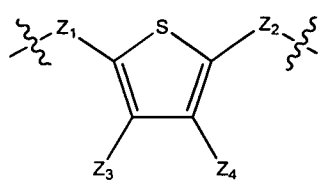


(c)

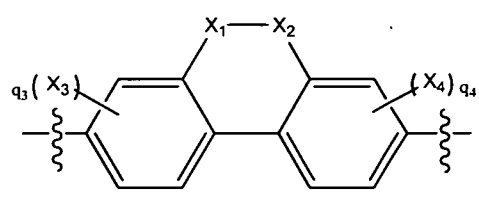
【0024】 L_1 分別獨立地選自C、N、選擇性地被取代的 $[NH$ 、CH、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或單鍵；

【0025】 L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_5 、 L_8 、 L_9 分別獨立地選自C、N、選擇性地被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

【0026】 L_6 、 L_7 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； p_1 、 p_6 、 p_7 分別獨立地選自選自0、1、2、3、4、5或6； E_4 選自式(d)或(e)所示之結構單元，



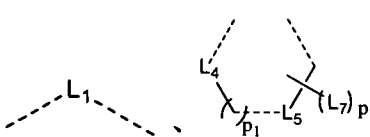
(d)



(e)

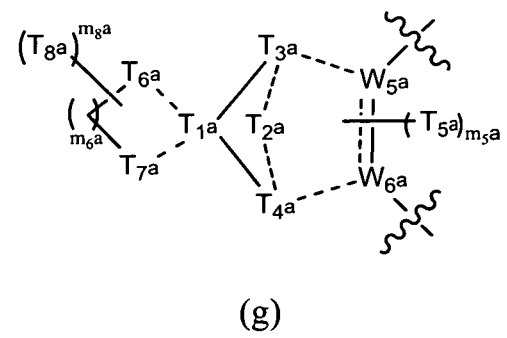
【0027】 其中， Z_1 、 Z_2 、 X_1 、 X_2 分別獨立地選自單鍵、O、S、C=O、C=S、S=O、S(=O)₂或選擇性地被取代的[CH₂、NH、PH、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； Z_3 、 Z_4 、 X_3 、 X_4 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]， Z_3 與 Z_4 之間選擇性地連接成環；

【0028】 q_3 、 q_4 分別獨立地選自0、1、2或3；

=====表示單鍵或雙鍵；-----代表單鍵、雙鍵或者不成鍵，當 $(W_7)^{m_7}$ 、 $(W_8)^{m_8}$ 、
 中的-----代表不成鍵時該結構單元不存在；

【0029】 選擇性地，該化合物或其藥學上可接受的鹽包含一個或多個掌性中心。

【0030】 優選地，上述結構單元（b）的子結構單元如式(g)所示，



【0031】 其中， T_{1a} 分別獨立地選自C、N、選擇性地被取代的[CH₂-CH₂、CH=CH、CH₂、CH、NH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

【0032】 T_{2a} 、 T_{3a} 、 T_{4a} 分別獨立地選自C、N、選擇性地被取代的[CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、CH、NH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

【0033】 T_{5a} 選自H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；
 m_{5a} 選自0、1、2、3、4、5或6；

【0034】 W_{5a} 、 W_{6a} 分別獨立地代表C、N、選擇性地被取代的[CH₂、NH、CH、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

【0035】 T_{6a} 、 T_{7a} 分別獨立地選自O、S、選擇性地被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、單鍵、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

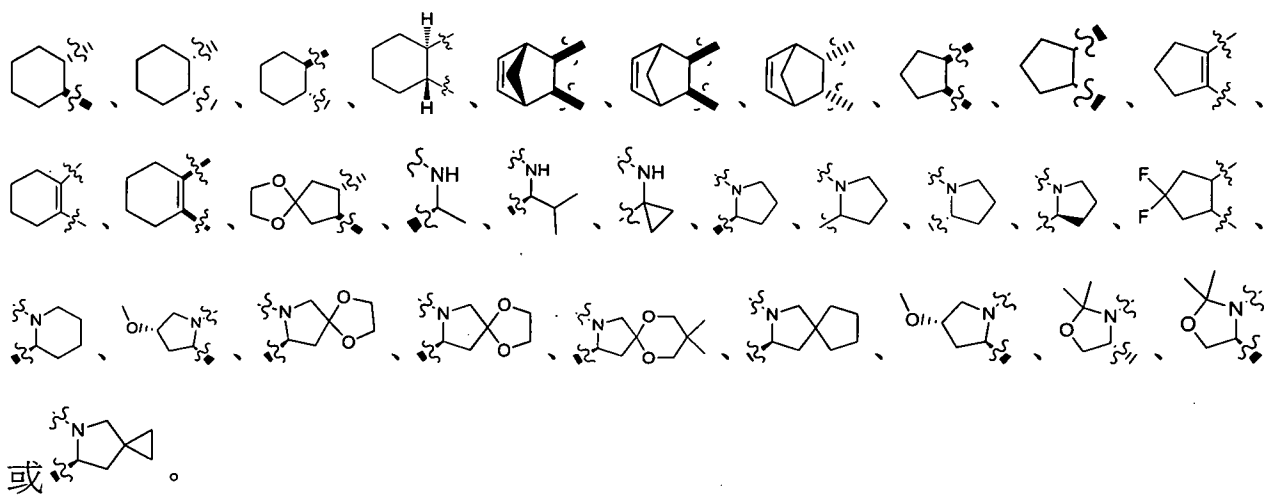
【0036】 T_{8a} 選自H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； m_{6a} 選自0、1、2或3，當 m_{6a} 為0時，相應結構單元代表僅起連接作用的單鍵；

【0037】 m_{8a} 選自0、1、2、3、4、5或6；=====表示單鍵或雙鍵；-----代表單鍵、雙鍵或者不成鍵，當

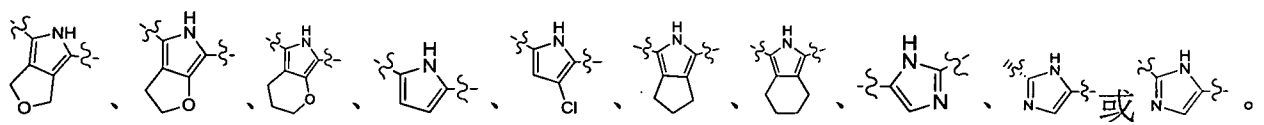
中的-----代表不成鍵時該結構單元及其附屬結構單元不存在， T_{1a} 、 T_{2a} 兩側的-----不同時為雙鍵。

【0038】 優選地，上述式(g)所示之子結構單元係選自：

【0039】 優選地，上述式(g)所示之子結構單元係選自：

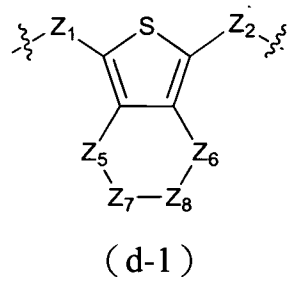


【0040】 優選地，上述式 (c) 所示之結構單元係選自：



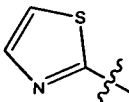
【0041】 優選地，上述式 (d) 所示之結構單元的子結構單元如式 (d-1)

所示：

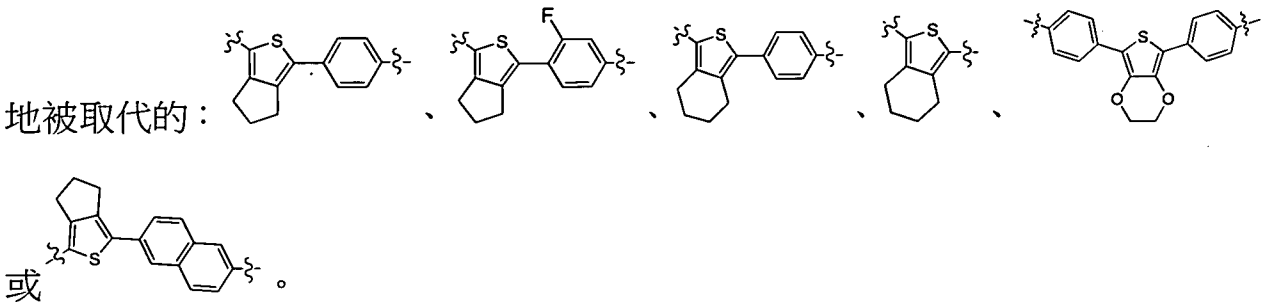


【0042】 其中，Z₁、Z₂分別獨立地選自單鍵、O、S、C=O、C=S、S=O、S (=O)₂或選擇性地被取代的[CH₂、NH、PH、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；和Z₅、Z₆、Z₇、Z₈分別獨立地選自選擇性地被取代的[CH₂-CH₂、CH=CH、CH₂、CH、NH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S (=O)、S (=O)₂，Z₅、Z₆、Z₇、Z₈不能四項同時為單鍵。

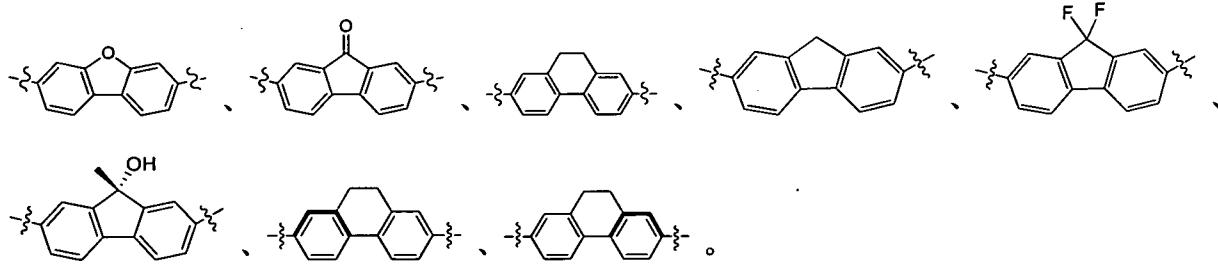
【0043】 優選地，上述Z₁、Z₂分別獨立地選自選擇性地被取代的下述基團：

苯基、、聯苯基、萘基、環戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五環基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4*H*-吡喃基、吡啶基、呋啶基、1,4-二氧六環基、嗎啉基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基或喹喔啉基。

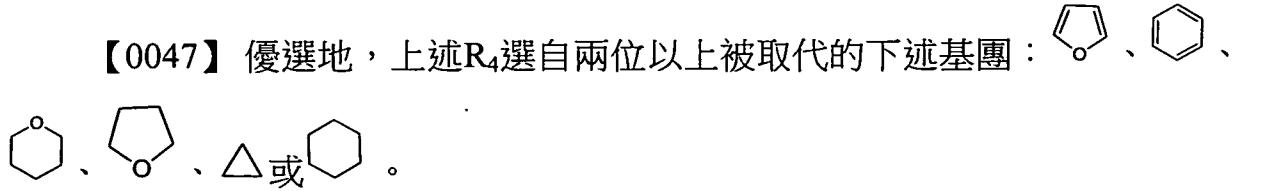
【0044】 優選地，上述式 (d-1) 所示之結構單元的子結構單元選自選擇性



【0045】 優選地，上述式 (e) 所示之結構單元的子結構單元選自：



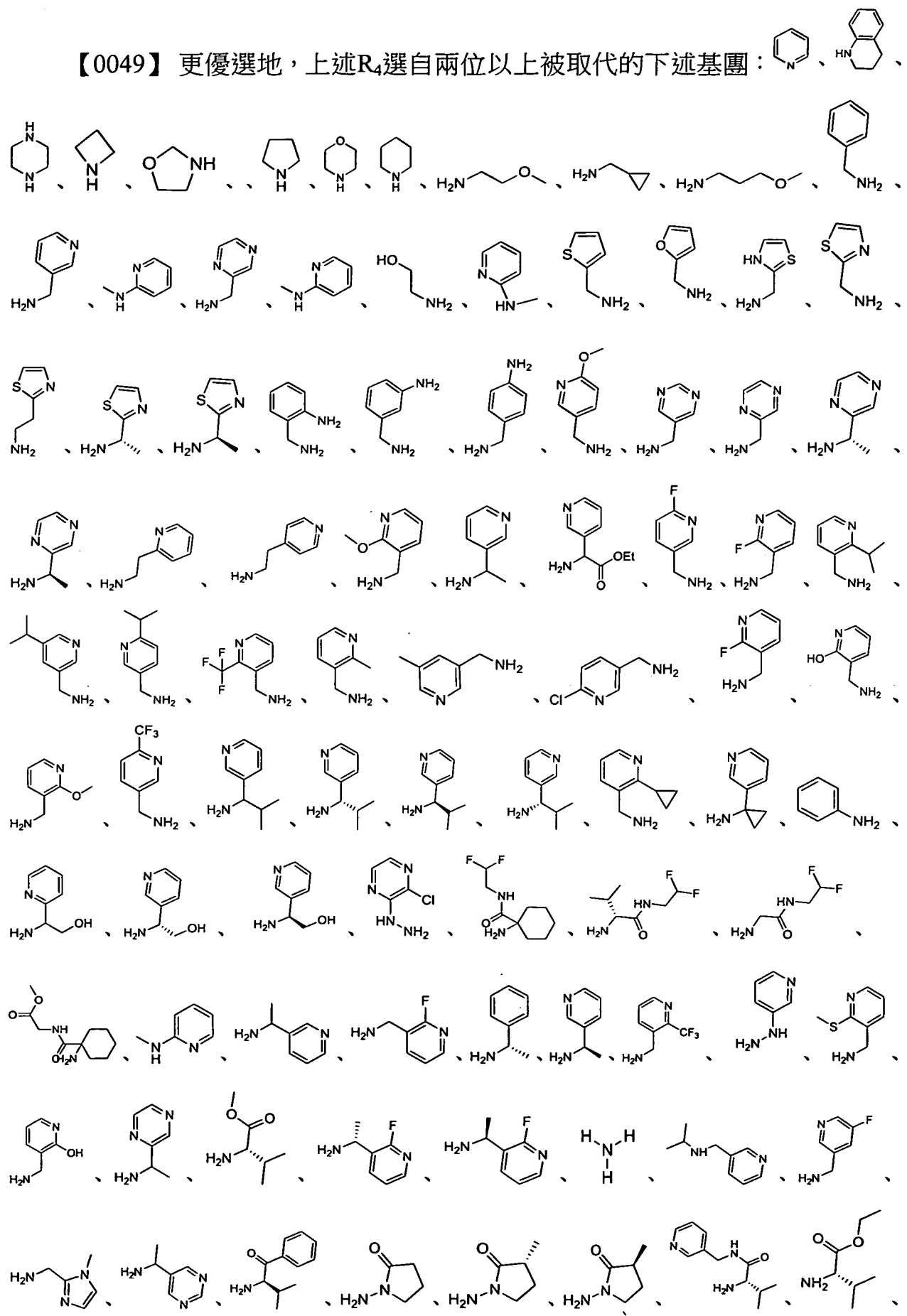
【0046】 優選地，上述R₄選自兩位以上被取代的3~10員環基或雜環基或環雜基，所述雜原子或雜原子團選自N、O、S、S (=O) 或S (=O)₂。

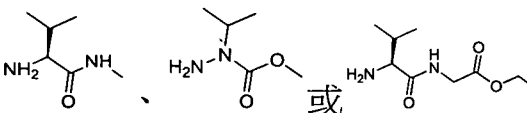


【0048】 優選地，上述R₄選自兩位以上被取代的下述基團：

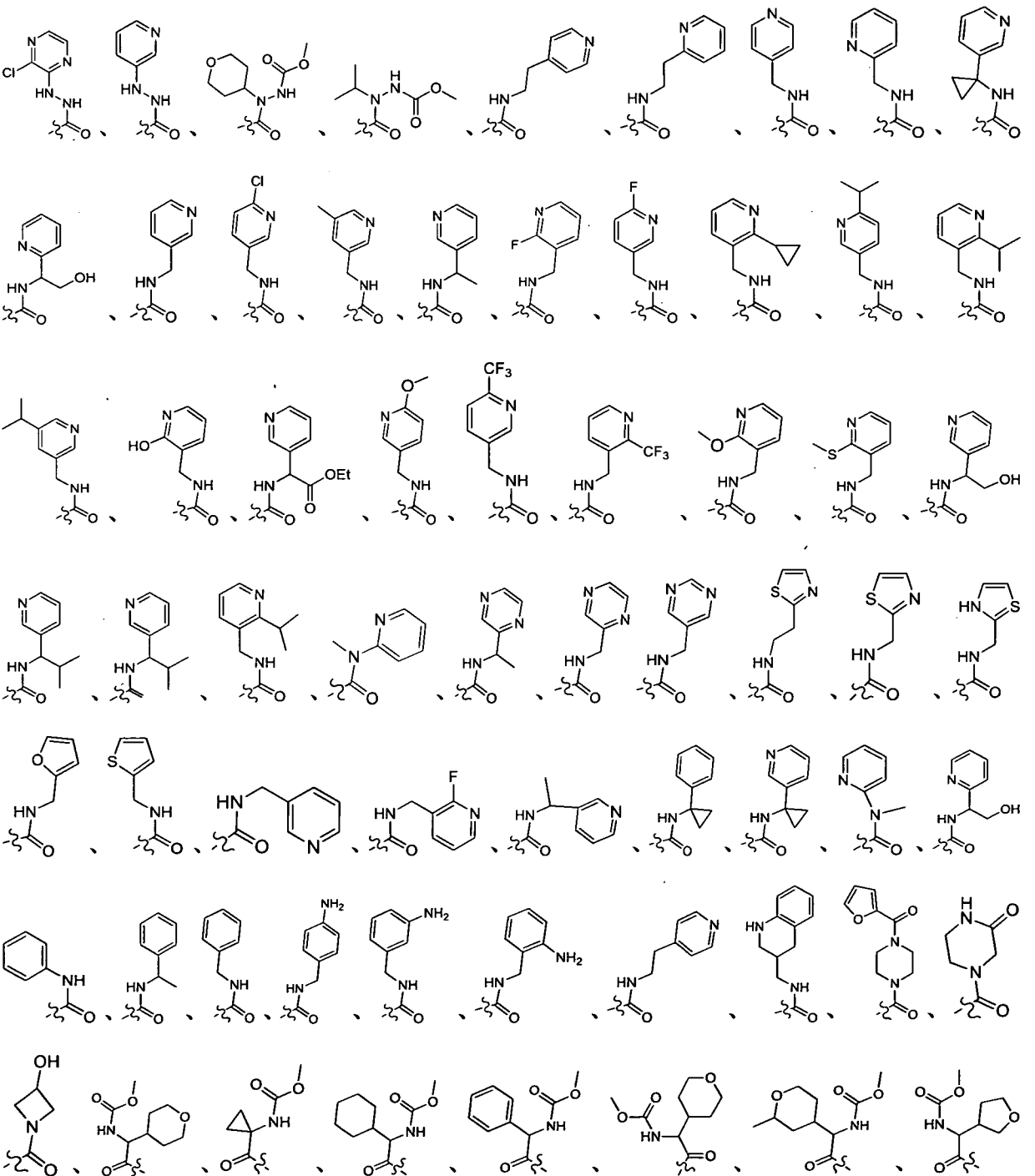


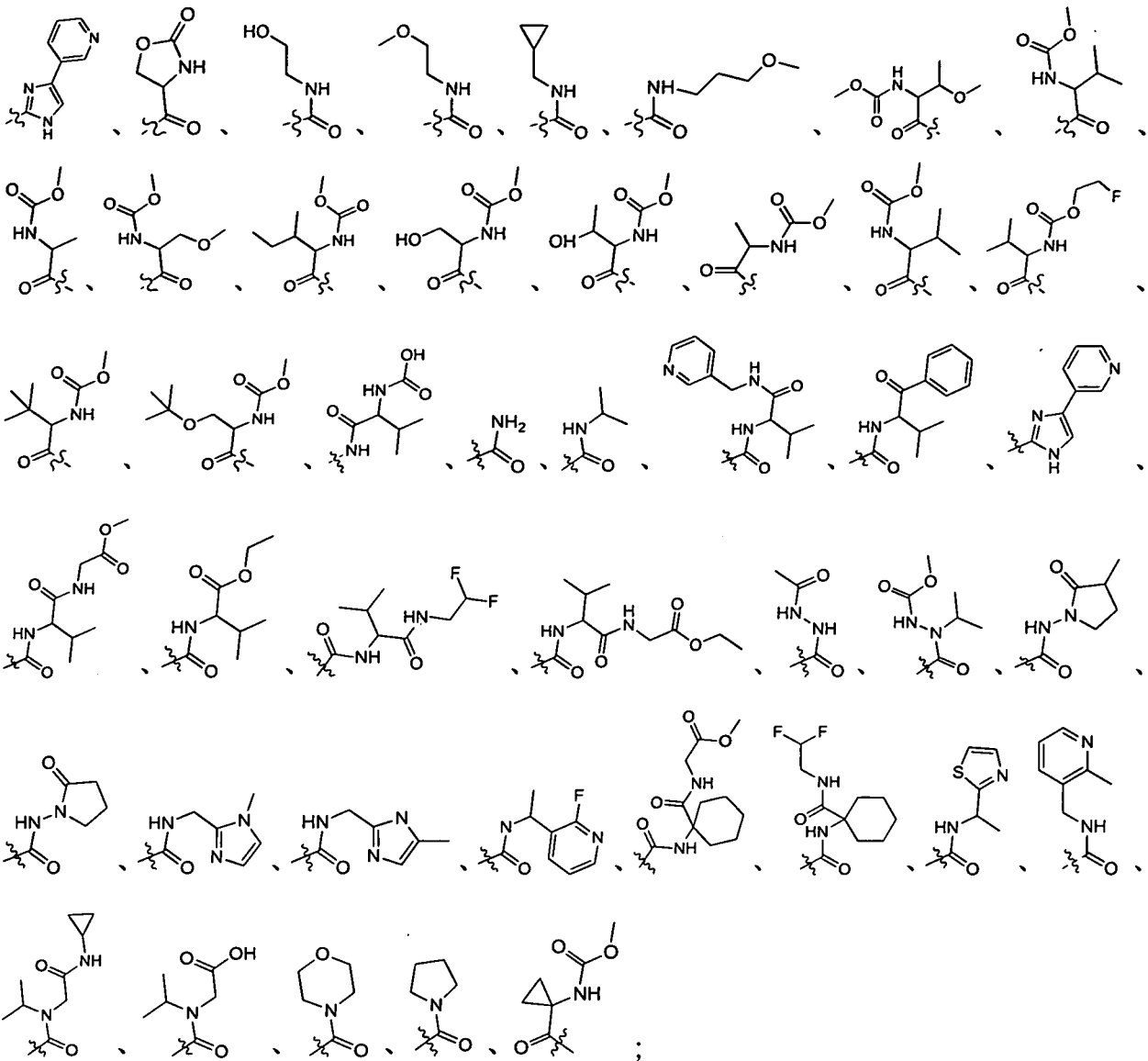
【0049】更優選地，上述R₄選自兩位以上被取代的下述基團：



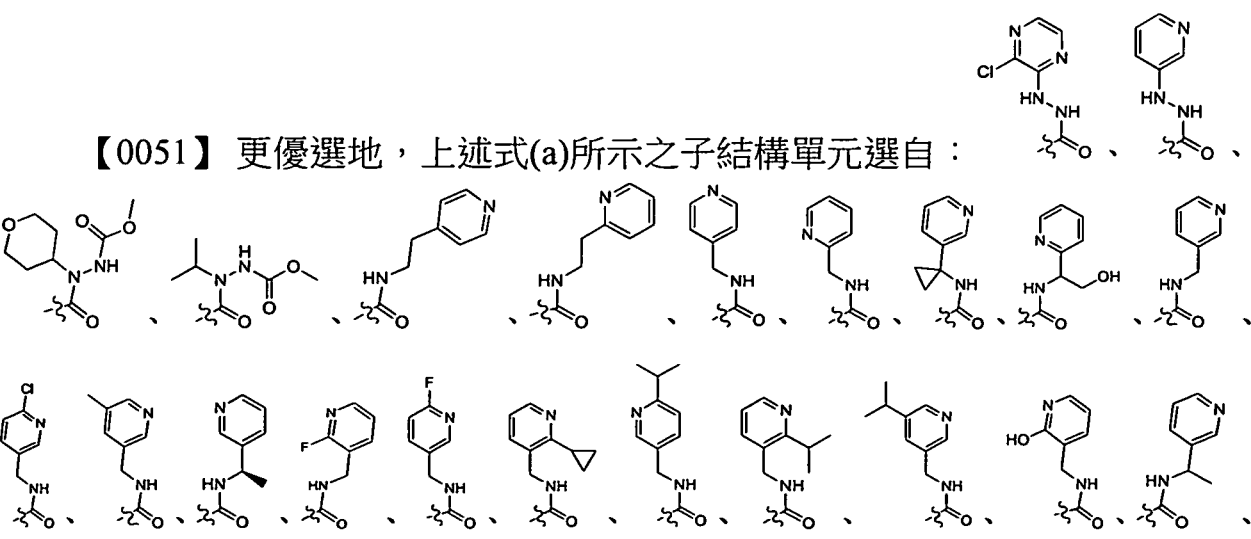
，進一步優選地，當R₄選自上述基團時，R₁為C=O，R₅為H，n₁、n₄和n₅為1，n₂和n₃為0，R₁與R₄形成醯胺鍵。

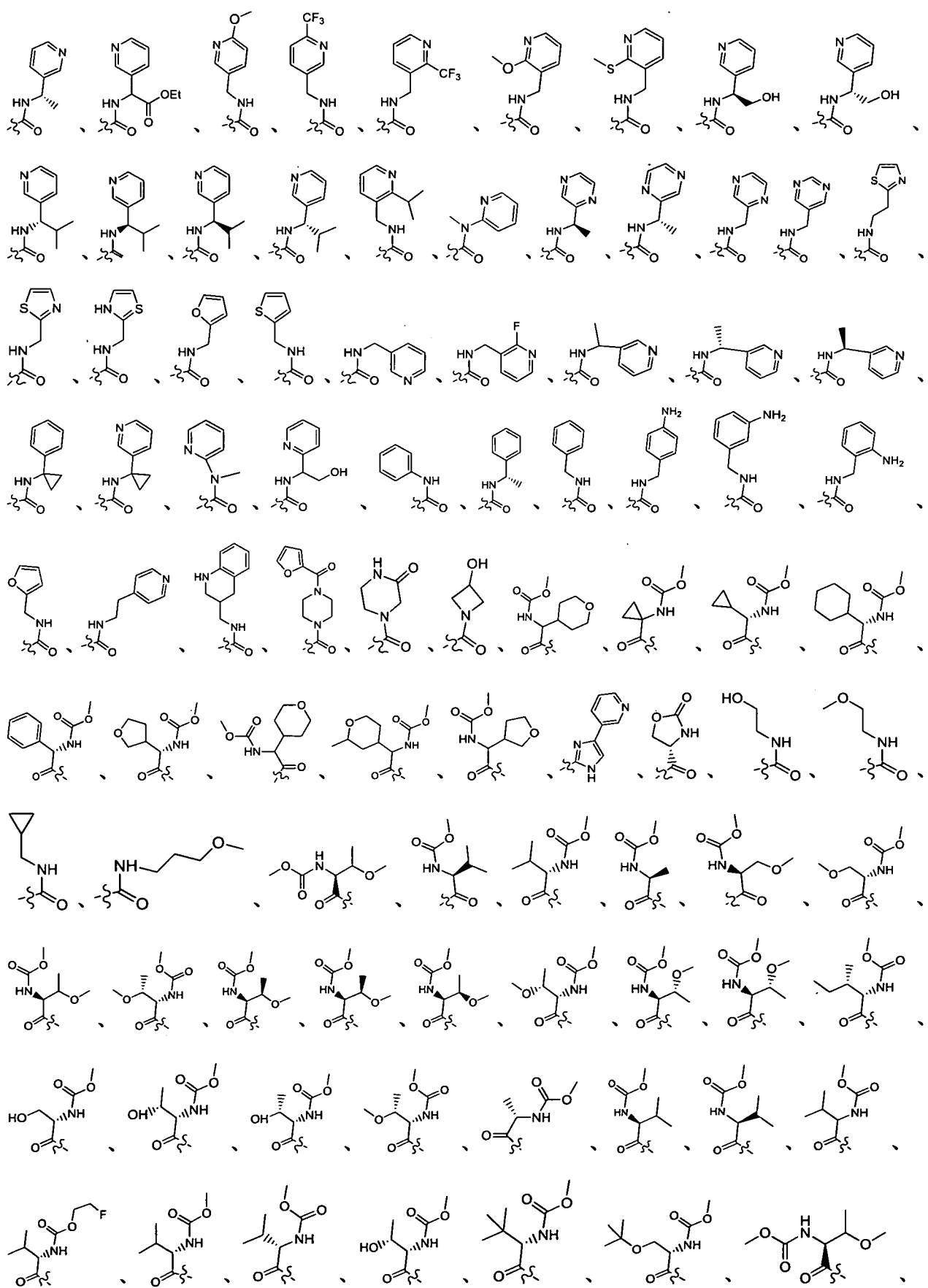
【0050】 優選地，上述式(a)所示之子結構單元係選自：



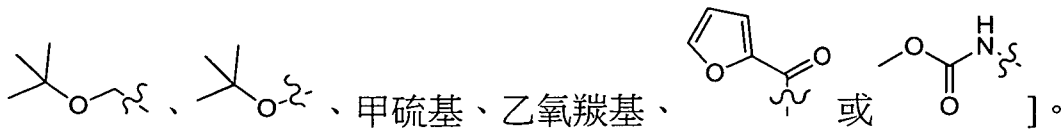


【0051】更優選地，上述式(a)所示之子結構單元選自：



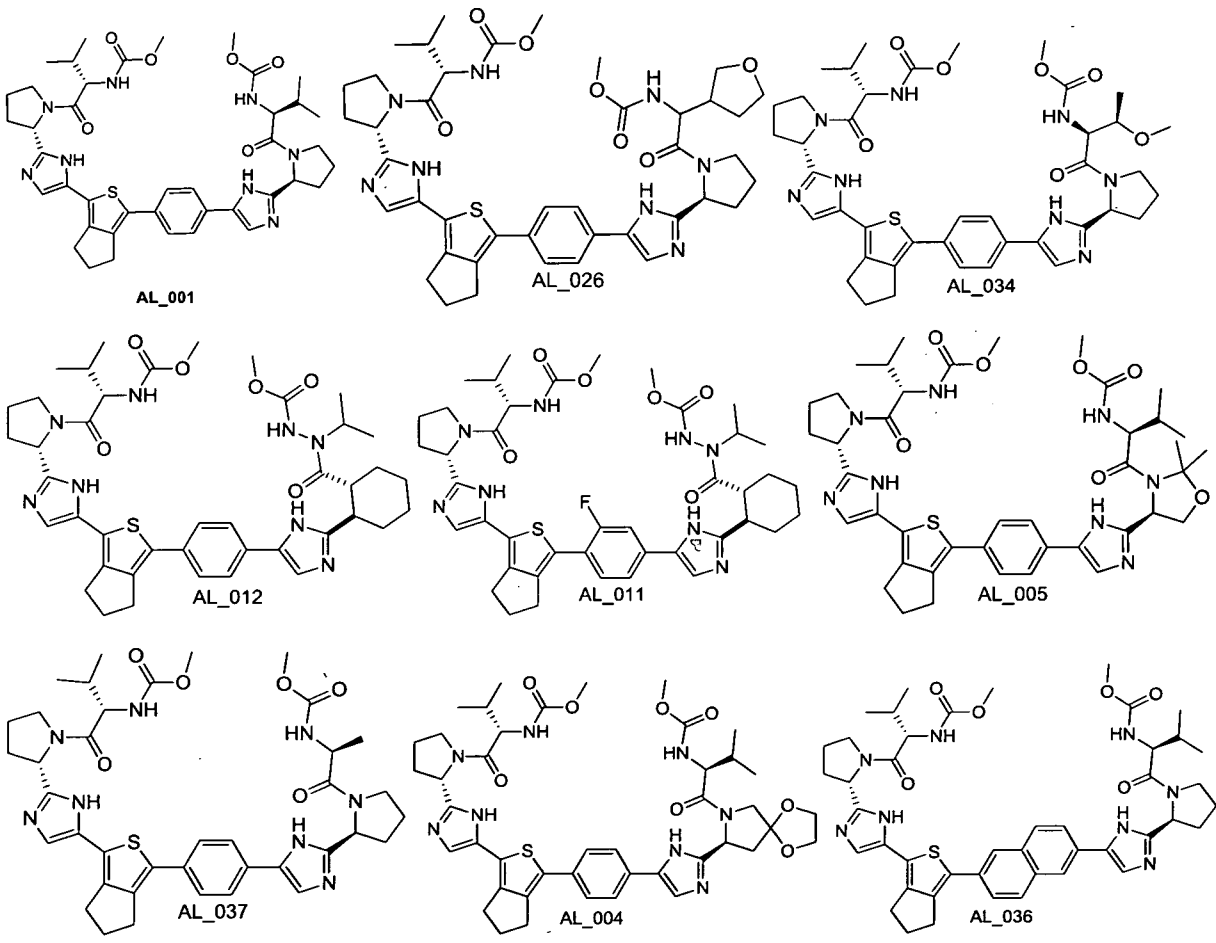


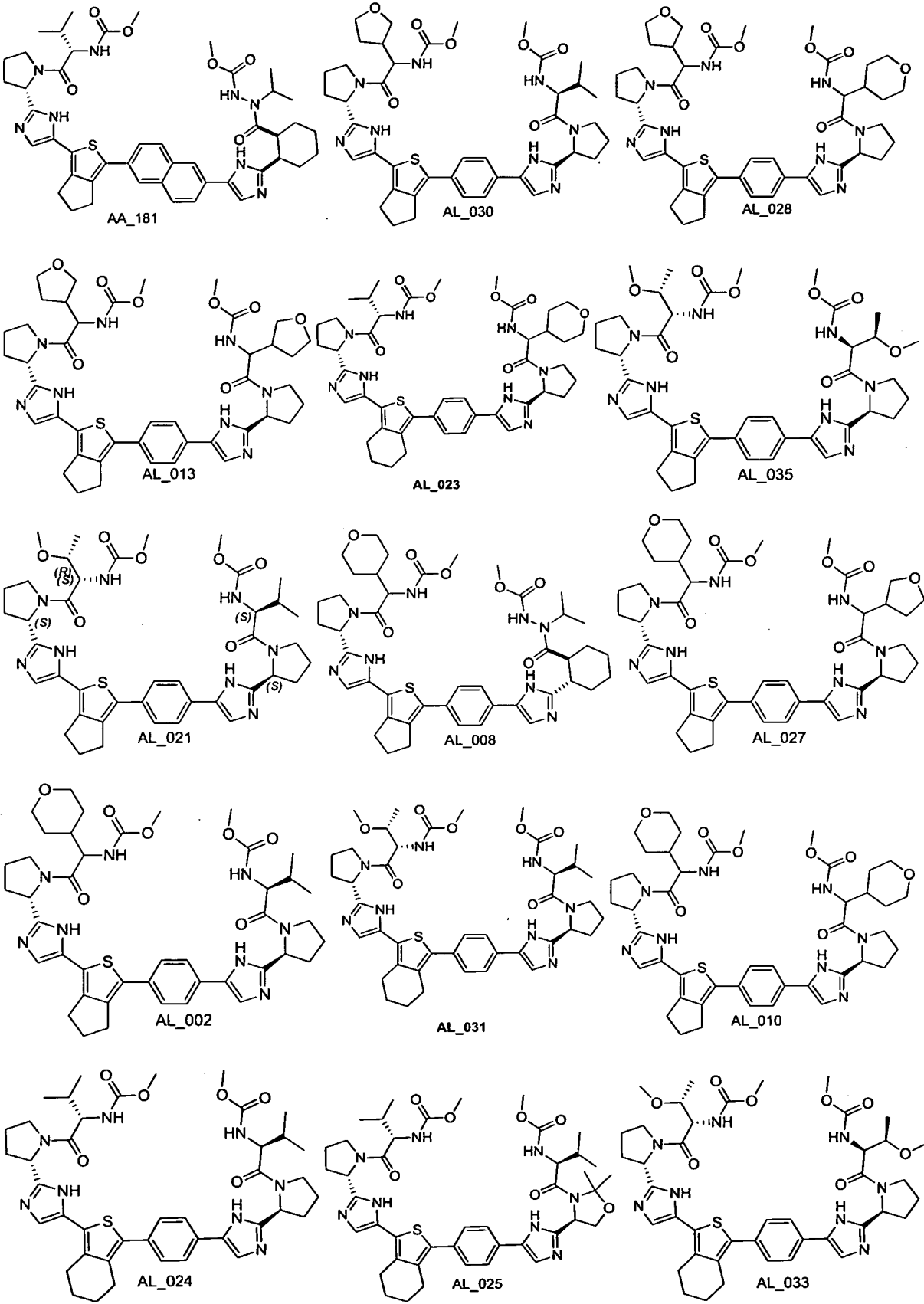
(OH)、-CH(OH)CH₃、甲氧基、甲氧甲基、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、

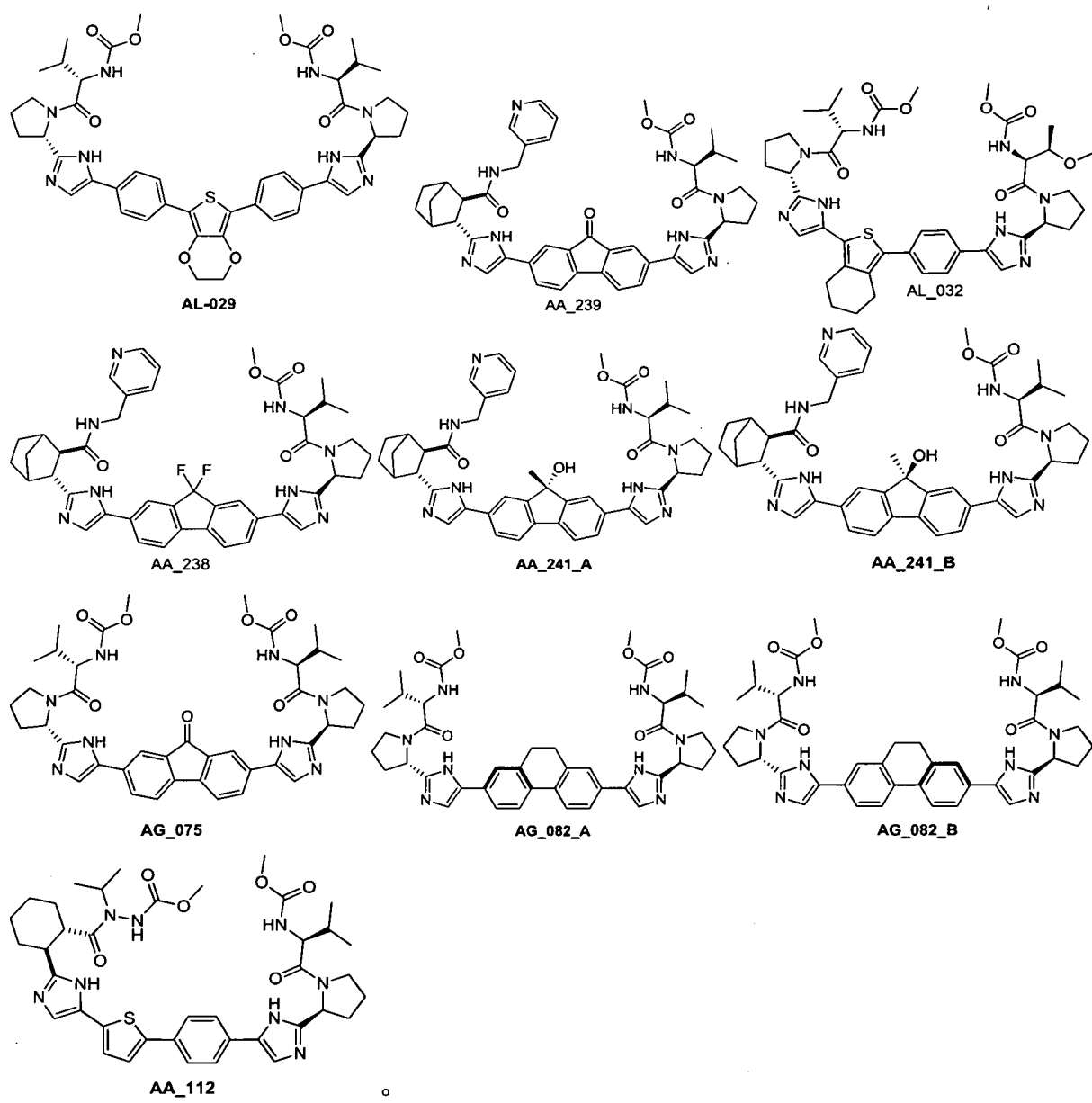


【0055】 優選地，上述取代用的取代基選自F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基和/或雜烴基雜基]。

【0056】 優選地，式(I)所示之化合物係選自：







【0057】 優選地，上述烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基係選自選擇性地被取代的[C₁₋₁₂烴基、C₁₋₁₂雜烴基、C₁₋₁₂烴雜基、C₁₋₁₂烴雜基C₁₋₁₂烴基、-C₁₋₁₂OH、-C₀₋₁₂COOH、-OC₁₋₁₂COOH、-C₁₋₁₂CN、-C₀₋₁₂CONH₂、-C₀₋₁₂OC₁₋₁₂、-C₀₋₁₂CO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂COO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂O (O=) C C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂S(=O) C₁₋₁₂或-C₀₋₁₂S(=O)₂ C₁₋₁₂]，其中，上述基團本身以芳香環、雜芳環、脂肪環、雜脂肪環、脂肪鏈和/或雜脂肪鏈的形式存在，且所述芳香環、雜芳環、脂肪環、雜脂肪環、脂肪鏈和/或雜脂肪鏈的數目、成環原子及其數目、環與環或者環與鏈或者鏈與鏈之間的連接方

式在化學上可穩定實現的前提下是任意的，雜原子或雜原子團分別獨立地選自 O、S、N、S(=O)和/或S(=O)₂，雜原子或雜原子團的數目在化學上可穩定實現的前提下是任意的。

【0058】 優選地，上述取代用取代基選自F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、鹵代或羥代或胺代或未被取代的C₁₋₆烷基或雜烷基或烷雜基，雜原子或雜原子團分別獨立地選自C₁₋₆烷代或未被取代的-CONH-、-CO₂-、C₁₋₆烷代或未被取代的-NH-、-O-、-S-、C₁₋₆烷代或未被取代的-C=NH、-C=O、-C=S、S(=O)和/或S(=O)₂，取代基、雜原子或雜原子團的數目在化學上可穩定實現的前提下是任意的

【0059】 優選地，上述取代用取代基係選自鹵素、OH、SH、NH₂、PH₂、CN、=O、=S、CF₃、-OCF₃、-OCH₃。

【0060】 術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、銨、有機氨或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氫根，磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯

磺酸、檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；還包括氨基酸（如精氨酸等）的鹽，以及如葡萄糖醛酸等有機酸的鹽（參見Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)）。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0061】 優選地，以常規方式使鹽與鹼或酸接觸，再分離母體化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母體形式與其各種鹽的形式不同之處在於某些物理性質，例如在極性溶劑中的溶解度不同。

【0062】 本文所用的“藥學上可接受的鹽”屬於本發明化合物的衍生物，其中，通過與酸成鹽或與鹼成鹽的方式修飾所述母體化合物。藥學上可接受的鹽的實例包括但不限於：鹼基比如胺的無機酸或有機酸鹽、酸根比如羧酸的鹼金屬或有機鹽等等。藥學上可接受的鹽包括常規的無毒性的鹽或母體化合物的季銨鹽，例如無毒的無機酸或有機酸所形成的鹽。常規的無毒性的鹽包括但不限於那些衍生自無機酸和有機酸的鹽，所述的無機酸或有機酸選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫根、碳酸、檸檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸鹽、羥基、羥萘、羥乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、對氨基苯磺酸、硫酸、單寧、酒石酸和對甲苯磺酸。

【0063】 本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的

鹼或酸反應來製備。一般地，優選醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水介質。

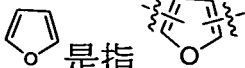
【0064】除了鹽的形式，本發明所提供的化合物還存在前藥形式。本文所描述的化合物的前藥容易在生理條件下發生化學變化從而轉化成本發明的化合物。此外，前體藥物可以在體內環境中通過化學或生化方法被轉換為本發明的化合物。

【0065】本發明的某些化合物可以以非溶劑化形式或者溶劑化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化的形式相當，都包含在本發明的範圍之內。本發明的某些化合物可以以多晶或無定形形式存在。

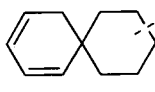
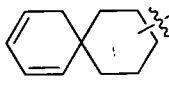
【0066】本發明的某些化合物可以具有不對稱碳原子（光學中心）或雙鍵。外消旋體、非鏡像異構物、幾何異構物和單個的異構物都包括在本發明的範圍之內。

【0067】除非另有規定，術語“被取代的”是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。當取代基為酮基（即=O）時，意味著兩個氫原子被取代。酮取代不會發生在芳香基上。術語“選擇性地被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，並且取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

【0068】術語“兩位以上被取代的”係特別應用，實為二價連結基，“兩位以上被取代的”基團是指該基團可通過自身的兩個原子分別連接到分子的其餘部分。例如，兩位以上被取代的

是指 。

【0069】除非另有規定，當任何變數（例如R）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被0-2個R所取代，則所述基團可以選擇性地至多被兩個R所取代，並且每種情況下的R都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0070】除非另有規定，當一個基團或者取代基的鍵可以交叉連接到一個環上的兩個原子時，這種基團或者取代基可以與這個環上的任意原子相鍵合。當所列舉的基團或者取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到化學結構通式中包括但未具體提及的化合物時，這種基團或者取代基可以通過其任何原子相鍵合。基團或者取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。例如，結構單元  或  表示其可在環己基或者環己二烯上的任意一個位置發生取代。

【0071】除非另有規定，術語“烴基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、苯基等等）本身或者作為另一取代基的一部分表示直鏈的、支鏈的或環狀的烴原子團或其組合，可以是完全飽和的、單元或多元不飽和的，可以是單取代、二取代或多取代的，可以包括二價或多價原子團，具有指定數量的碳原子（如C₁-C₁₀表示1至10個碳）。所述烴基包括脂肪烴基和芳香烴基，所述脂肪烴基包括鏈狀和環狀，具體包括但不限於烷基、烯基、炔基，所述芳香烴基包括但不限於6-12員的芳香烴基，例如苯、萘等。在一些實施例中，術語“烷基”表示直鏈的或支鏈的原子團或它們的組合，可以是完全飽和的、單元或多元不飽和的，可以包括二價和多價原子團。飽和烴原子團的實例包括但不限於甲基、

乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、仲丁基、異丁基、環己基、（環己基）甲基、環丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子團的同系物或異構物。不飽和烷基具有一個或多個雙鍵或三鍵，其實例包括但不限於乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-（丁二烯基）、2,4-戊二烯基、3-（1,4-戊二烯基）、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高級的同系物和異構物。

【0072】除非另有規定，所述雜烴基、雜環基、烴雜基、環雜基、雜烴基、雜基、雜環基雜基是指特定基團上含有雜原子或雜原子團，雜原子或雜原子團包括但不限於N、NH、被取代或者被保護的NH、O、S、S(=O)、S(=O)₂，所謂雜烴基、雜環基是通過碳原子與分子其餘部分相連接，即雜原子可以位於該基團的任何內部位置（除該基團附著于分子其餘部分的位置之外）；所謂烴雜基、環雜基是通過雜原子與分子其餘部分相連接，即雜原子位於該基團附著于分子其餘部分的位置上；所謂雜烴基雜基、雜環基雜基是通過雜原子與分子其餘部分相連接，其中雜原子可以位於該基團的任何內部位置（包括該基團附著于分子其餘部分的位置）。

【0073】除非另有規定，術語“雜烴基”或者其下位概念（比如雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜芳基等等）本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的或環狀的烴原子團或其組合，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在一些實施例中，術語“雜烴基”或者其下位概念（比如雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜芳基等等）本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的烴原子團或其組合物，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在一個典型實施例中，雜原子選自B、O、N和S，其中氮和硫原子選擇性地被氧化，氮雜原

子選擇性地被季銨化。雜原子B、O、N和S可以位於雜烴基的任何內部位置（除該烴基附著于分子其餘部分的位置之外）。實例包括但不限於-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多兩個雜原子可以是連續的，例如-CH₂-NH-OCH₃。

【0074】 除非另有規定，術語“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）屬於慣用表達，是指分別通過一個氧原子、氨基或硫原子連接到分子的其餘部分的那些烷基基團。

【0075】 除非另有規定，術語“環烴基”、“雜環烴基”、“環烴雜基”或者其下位概念（比如環烷基、雜環烷基、環烷雜基、環烯基、雜環烯基、環烯雜基、環炔基、雜環炔基、環炔雜基等等）本身或與其他術語聯合分別表示環化的“烴基”、“雜烴基”或“烴雜基”。環烷基的實例包括但不限於環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基等。雜環基的非限制性實例包括1-（1,2,5,6-四氫吡啶基）、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃吡啶-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基，1-呋喃基和2-呋喃基。

【0076】 除非另有規定，術語“鹵代素”或“鹵素”本身或作為另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，術語“鹵代烷基”意在包括單鹵代烷基和多鹵代烷基。例如，術語“鹵代（C₁-C₄）烷基”意在包括但不僅限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。

【0077】 除非另有規定，術語“芳基”表示多不飽和的芳族烴取代基，可以是單取代、二取代或多取代的，它可以是單環或多環（優選1至3個環），它們

稠合在一起或共價連接。術語“雜芳基”是指含有一至四個雜原子的芳基(或環)。在一個示範性實例中，雜原子選自B、N、O和S，其中氮和硫原子選擇性地被氧化，氮原子選擇性地被季銨化。雜芳基可通過雜原子連接到分子的其餘部分。芳基或雜芳基的非限制性實施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯並噻唑基、嘌呤基、2-苯並咪唑基、5-吡咯基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一個芳基和雜芳基環系的取代基選自下文所述的可接受的取代基。

【0078】 除非另有規定，為簡便起見，芳基在與其他術語聯合使用時（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定義的芳基和雜芳基環。因此，術語“芳烷基”意在包括芳基附著於烷基的那些原子團（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亞甲基）已經被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-（1-萘氧基）丙基等。

【0079】 除非另有規定，“環”表示被取代或未被取代的環烷基、被取代或未被取代的雜環烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的雜芳基。所謂的環包括稠環。環上原子的數目通常被定義為環的員數，例如，“5~7員環”是指環繞排列5~7個原子。除非另有規定，該環選擇性地包含1~3個雜原子。因此，“5~7員環”包括例如苯基吡啶和呋喃基；另一方面，術語“5~7員雜

環烷基環”包括吡啶基和呋啶基，但不包括苯基。術語“環”還包括含有至少一個環的環系，其中的每一個“環”均獨立地符合上述定義。

【0080】除非另有規定，本文所用術語“雜原子”包括碳（C）和氫（H）以外的原子，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、矽（Si）、鍺（Ge）、鋁（Al）和硼（B）等。

【0081】除非另有規定，術語“離去基團”是指可以被另一種官能團或原子通過取代反應（例如親和取代反應）所取代的官能團或原子。例如，代表性的離去基團包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯等；醯氧基，如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等等。

【0082】除非另有規定，術語“保護基”包括但不限於“氨基保護基”、“羥基保護基”或“巰基保護基”。術語“氨基保護基”是指適合用於阻止氨基氮位上副反應的保護基團。代表性的氨基保護基包括但不限於：甲醯基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基（Boc）；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基（Cbz）和9-苄基甲氧羰基（Fmoc）；芳基甲基，如苄基（Bn）、三苯甲基（Tr）、1,1-二-（4'-甲氧基苯基）甲基；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲矽烷基（TBS）等等。術語“羥基保護基”是指適合用於阻止羥基副反應的保護基。代表性羥基保護基包括但不限於：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基）；芳基甲基，如苄基（Bn），對甲氧基苄基（PMB）、9-苄基甲基（Fm）和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲矽烷基（TBS）等等。

【0083】除非另有規定，鹵代烷基的實例包括但不僅限於：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通過氧橋連接的具有特定數目碳原子的上述烷基。C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限於：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和*S*-戊氧基。“環烷基”包括飽和環基，如環丙基、環丁基或環戊基。3-7環烷基包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇環烷基。“鏈烯基”包括直鏈或支鏈構型的烴鏈，其中該鏈上任何的穩定位點上存在一個或多個碳-碳雙鍵，例如乙烯基和丙烯基。

【0084】除非另有規定，術語“鹵”或“鹵素”是指氟、氯、溴和碘。

【0085】除非另有規定，術語“雜環”或“雜環基”意指穩定的單環雜環或雙環雜環，它們可以是飽和的、部分不飽和的或不飽和的（芳族的），它們包含碳原子和1、2、3或4個獨立地選自N、O和S的成環雜原子，其中上述任意雜環可以稠合到一個苯環上形成雙環。

【0086】除非另有規定，雜環化合物的實例包括但不限於：吡啶基、氮環辛四烯基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並巯基呋喃基、苯並巯基苯基、苯並噁唑基、苯並噁唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、噻唑基、4*aH*-噻唑基、噻啉基、苯並二氫吡喃基、色烯基、噌啉基十氫喹啉基、2*H*, 6*H*-1, 5, 2-二噻嗪基、二氫呋喃並[2,3-*b*]四氫呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吡啶基、吡啶基、二氫吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3*H*-吡啶基、isatino基、異苯並呋喃基、吡喃基、異吡喃基、異二氫吡喃基、異噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲二氧基苯基、嗎啉基、蔡啶基、八氫異噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、

1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、異噁唑基、羥吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯並黃嘌呤基、酚噻嗪基、酞嗪基、呱嗪基、呱啶基、呱啶酮基、4-呱啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、噻嗪基、吡啶並噁唑基、吡啶並咪唑基、吡啶並噻唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4*H*-喹啉基、喹啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、異噻唑基噻吩基、噻吩基、噻吩並噁唑基、噻吩並噻唑基、噻吩並咪唑基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕啉基。還包括稠環和螺環化合物。

【0087】除非另有規定，本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0088】除非另有規定，化合物的結構是通過核磁共振(NMR)或/和液相質譜(LCMS)來確定的。NMR位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位提供。NMR的測定是用Bruker AVANCE-400核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0089】除非另有規定，薄層層析矽膠板使用煙臺黃海HSGF254或青島GF254矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是0.4 mm~0.5 mm。

【0090】除非另有規定，柱層析一般使用煙臺黃海矽膠200~300目矽膠為載體。

【0091】除非另有規定，本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，TCI，Alfa，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、北京偶合公司等公司。

【0092】除非另有規定，實施例中無特殊說明，反應能夠均在氬氣氛或氮氣氛下進行。氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氬氣或氮氣氣球。

【0093】除非另有規定，氬氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氬氣氣球。

【0094】除非另有規定，微波反應使用Biotage Initiator 60微波反應器。

【0095】除非另有規定，實施例中無特殊說明時，溶液是指水溶液。

【0096】除非另有規定，實施例中無特殊說明時，反應的溫度為室溫，為20℃~30℃。

【0097】除非另有規定，實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：A：二氯甲烷和甲醇體系；B：正己烷和乙酸乙酯體系；C：石油醚和乙酸乙酯體系；D：丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

【0098】除非另有規定，純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷和甲醇體系；B：石油醚和乙酸乙酯體系；C：二氯甲烷和丙酮體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0099】 下面會通過實施例具體描述本發明，這些實施例並不意味著對本發明的任何限制。

【0100】 除非另有規定，本發明所使用的所有溶劑是市售的，無需進一步純化即可使用。

【0101】 除非另有規定，本發明採用下述縮寫：aq代表水；HATU代表O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；EDC代表N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；m-CPBA代表3-氯過氧苯甲酸；eq代表當量、等量；CDI代表羰基二咪唑；DCM代表二氯甲烷；PE代表石油醚；DIAD代表偶氮二羧酸二異丙酯；DMF代表N,N-二甲基甲酰胺；DMSO代表二甲亞砜；EtOAc代表乙酸乙酯；EtOH代表乙醇；MeOH代表甲醇；CBz代表苄氧羰基，其為一種胺保護基團；BOC代表叔丁基羰基，其為一種胺保護基團；HOAc代表乙酸；NaCNBH₃代表氰基硼氫化鈉；r.t.代表室溫；O/N代表過夜；THF代表四氫呋喃；Boc₂O代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA代表三氟乙酸；DIPEA代表二異丙基乙基胺；SOCl₂代表氯化亞砷；CS₂代表二硫化碳；TsOH代表對甲苯磺酸；NFSI代表N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS代表1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF代表氟化四丁基銨；iPrOH代表2-丙醇；mp代表熔點。

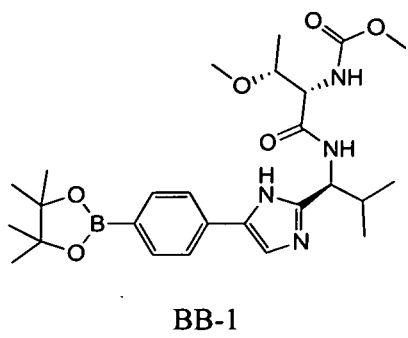
【0102】 除非另有規定，化合物經手工或者ChemDraw®軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【0103】 與現有技術相比，本發明化合物高效、低毒，在活性、半衰期、溶解度和藥代動力學等方面均取得了顯著甚至預料不到的進步，更適合於製藥。

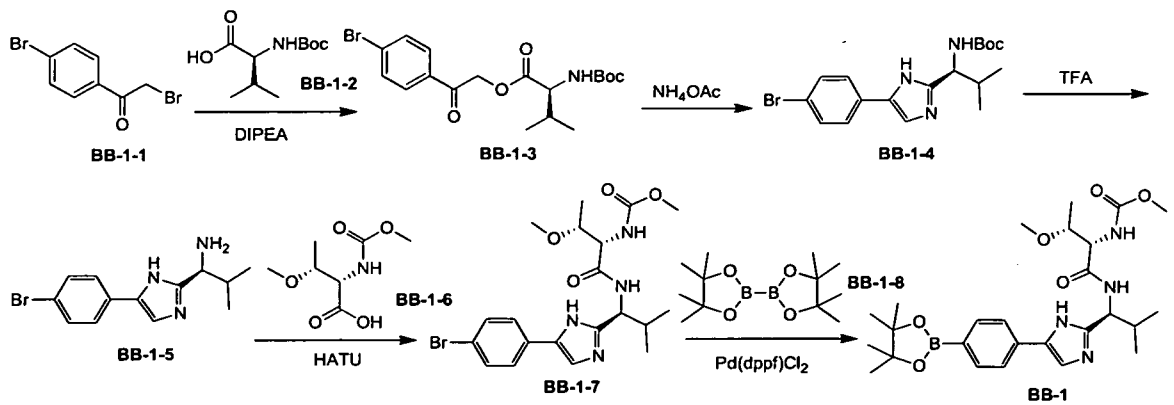
具體實施方式

【0104】 下面通過實施例對本發明進行詳細描述，但並不意味著對本發明任何不利之限制。本文已經詳細地描述了本發明，其中也公開了其具體實施例方式，對本領域的技術人員而言，在不脫離本發明精神和範圍的情況下針對本發明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。

參考例 1：片段 BB-1



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-1-3 的合成

【0105】 將化合物BB-1-1 (1.38g, 5.0mmol) 溶在乙腈(15mL)裡，加入化合物BB-1-2(1.08g, 5.0mmol)，然後逐漸加入DIPEA (0.65g, 5.0mmol)。加完後，上述反應在室溫下攪拌過夜。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用30mL水稀釋並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水

硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-1-3 (2.0g, 9%)。LCMS: m/z , 314.0 (M-100)⁺

步驟 2：化合物 BB-1-4 的合成

【0106】將化合物BB-1-3(2.0g, 4.82mmol)溶於甲苯(40mL)中，加入乙酸鉍(5.6g, 72.44mmol)，將上述反應加熱回流過夜。反應液冷卻後減壓除去溶劑，得到的油狀物用60mL水稀釋並用乙酸乙酯(30mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-1-4 (1.8g, 95%)。LCMS: m/z , 394.1 (M+1)⁺

步驟 3：化合物 BB-1-5 的合成

【0107】將化合物BB-1-4(1.8g, 4.56mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中，上述溶液冷卻至0℃，逐漸滴加三氟乙酸(6mL)，於室溫下攪拌反應5小時。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用飽和碳酸氫鈉溶液中和(pH=8)並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-1-5(1.1g, 82%)。LCMS: m/z , 294.0 (M+1)⁺

步驟 4：化合物 BB-1-7 的合成

【0108】將化合物BB-1-5(588mg, 2.0mmol)溶於二氯甲烷(20mL)，依次加入化合物BB-1-6 (382mg, 2.0mmol)、HATU (912mg, 2.4mmol)和DIPEA (309.6mg, 2.4mmol)，於室溫下攪拌2小時。加入30mL水，將分層後得到的有機相用NaCl

溶液洗滌一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑, EtOAc/PE，3/1）得到標題化合物BB-1-7(510mg, 55%)。

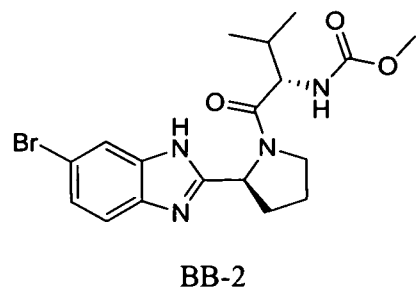
LCMS: m/z, 467.1 (M+1)⁺

步驟 5：化合物 BB-1 的合成

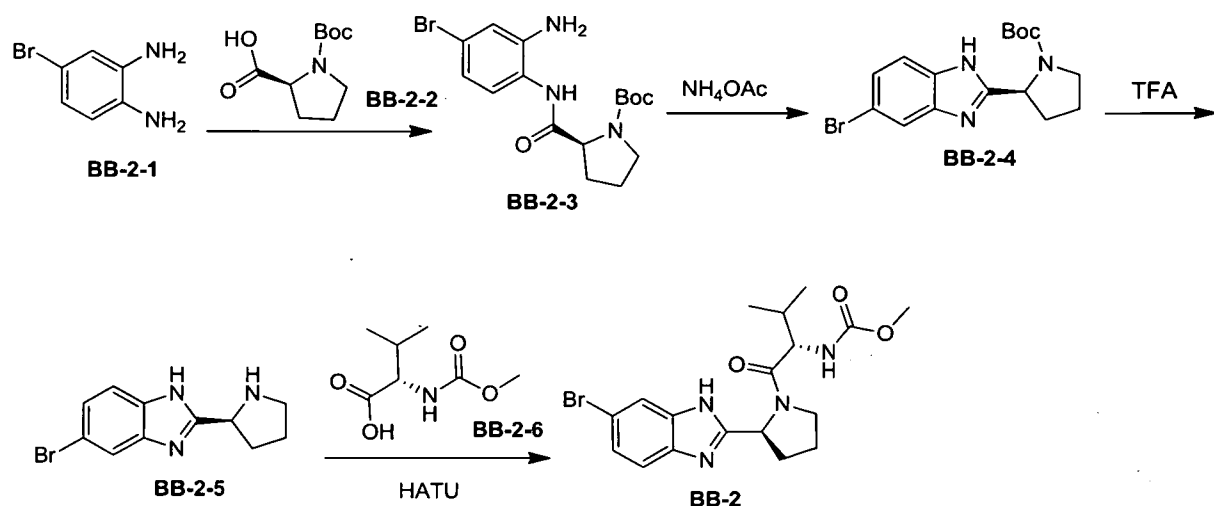
【0109】 將化合物BB-1-7(200mg,0.428mmol)溶於DMF(6mL)，依次加入硼酯BB-1-8（163mg，0.642mmol）、KOAc(84mg, 0.856mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (15mg, 0.02mmol)。用氮氣將空氣置換3次，反應液在氮氣保護下，於110°C反應3小時。反應液冷卻後用水稀釋(30mL)，並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑， EtOAc/PE， 3/1）得到標題化合物BB-1 (70mg, 32%)。

LCMS: m/z, 515.3 (M+1)⁺

參考例 2：片段 BB-2



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-2-3 的合成

【0110】 將化合物BB-2-1(3.74g, 20mmol)溶於DMF(100mL)，依次加入化合物BB-2-2(4.3g, 20mmol)、HATU (8.36g, 22mmol)和DIPEA (3.87g, 30mmol)，於室溫下攪拌5小時。反應液中加入200mL水稀釋，用乙酸乙酯(200mL×2)萃取，分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑濃縮液得到標題化合物BB-2-3(6.1g, 79%)。LCMS: m/z , 384.1 ($M+1$)⁺

步驟 2：化合物 BB-2-4 的合成

【0111】 將化合物BB-2-3(6.0g, 15.63mmol)溶於乙酸(40mL)中，分批加入乙酸銨(12g, 155.6mmol)。將上述反應液加熱至90℃反應3小時。反應液冷卻後用150mL水稀釋並用4N NaOH中和(pH=8)，用乙酸乙酯(50mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物2-4(4.5g, 79%)。LCMS: m/z , 366.1 ($M+1$)⁺

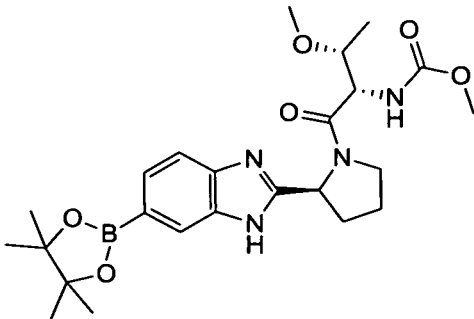
步驟 3：化合物 BB-2-5 的合成

【0112】 將化合物BB-2-4(4.5g, 12.28mmol)溶於二氯甲烷 (45mL) , 上述溶液冷卻至0℃ , 逐漸滴加三氟乙酸 (9mL) , 於室溫下攪拌反應過夜。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑, 得到的油狀物用飽和碳酸氫鈉溶液中中和 (pH=8) 並用乙酸乙酯(50mL×2)萃取, 將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥, 將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-2-5(2.5g, 76.5%)。 LCMS: m/z, 266.0 (M+1)⁺

步驟 4：化合物 BB-2 的合成

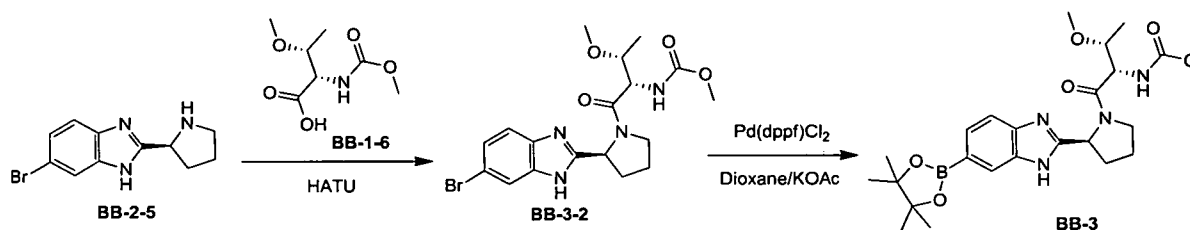
【0113】 將化合物BB-2-5(532mg, 2.0mmol)溶於二氯甲烷(15mL), 依次加入化合物BB-2-6 (385mg, 2.2mmol)、HATU (836mg, 2.2mmol)和DIPEA (368mg, 2.9mmol), 於室溫下攪拌過夜。加入20mL水, 將分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次, 分離到底得到的有機相用無水硫酸鈉乾燥, 將過濾後的濾液減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物, 用製備矽膠板純化分離 (淋洗劑, EtOAc/PE, 3/1) 得到標題化合物BB-2(200mg, 24%)。 LCMS: m/z, 423.1 (M+1)⁺

參考例：片段 BB-3



BB-3

合成路線：



步驟 1：化合物 BB-3-2 的合成

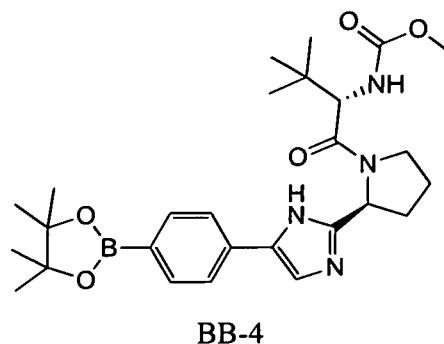
【0114】 將化合物BB-2-5(532mg, 2.0mmol)溶於二氯甲烷(20mL)，依次加入化合物BB-1-6 (420mg, 2.2mmol)、HATU (912mg, 2.4mmol)和DIPEA (388mg, 3.0mmol)，於室溫下攪拌過夜。加入30mL水，將分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次，分離到底得到的有機相用無水硫酸鈉乾燥，將過濾後的濾液減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑, EtOAc/PE, 3/1）得到標題化合物BB-3-2(750mg, 85%)。LCMS: m/z , 439.1 ($M+1$)⁺

步驟 2：化合物 BB-3 的合成

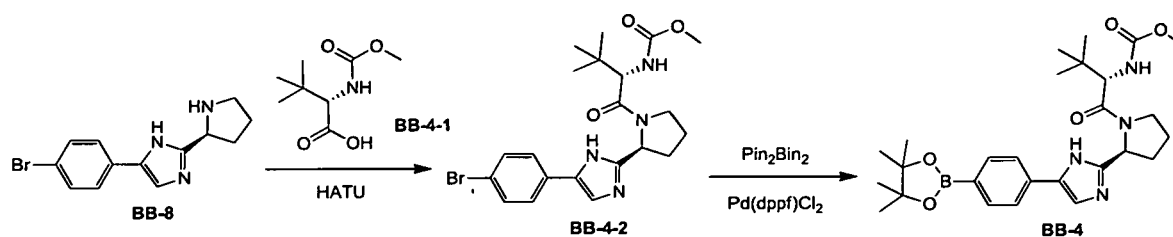
【0115】 將化合物BB-3-2(300mg, 0.68mmol)溶於1,4-二氧六環(6mL)，依次加入雙聯嘧啶醇硼酸酯（258mg, 1.02mmol）、KOAc(135mg, 1.38mmol)和Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.04mmol)。用氬氣將空氣置換3次，反應液在氬氣保護下，於110°C反應3小時。反應液冷卻後用水稀釋(20mL)，並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑，EtOAc/PE, 3/1）得到標題化合物BB-3(235mg, 71%)。

LCMS: m/z , 487.3 ($M+1$)⁺

參考例 4：片段 BB-4



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-4-2 的合成

【0116】 將化合物BB-8(292mg, 1.0mmol)溶於二氯甲烷(6mL)，依次加入化合物BB-4-1 (208mg, 1.1mmol)、HATU (456mg, 1.2mmol)和DIPEA (260mg, 2.0mmol)，於室溫下攪拌過夜。加入30mL水，將分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次，得到的有機相用無水硫酸鈉乾燥，將過濾後的濾液減壓除去溶劑濃縮液得到標題化合物BB-4-2(320mg, 69%)。LCMS: m/z , 463.1 ($M+1$)⁺

步驟 2：化合物 BB-4 的合成

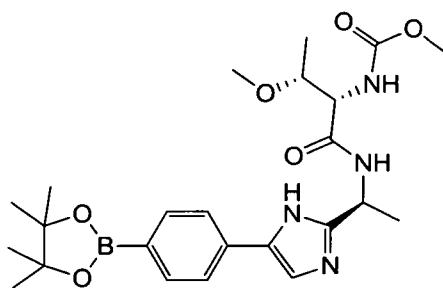
【0117】 將化合物BB-4-2(320mg, 0.69mmol)溶於DMF(10mL)，依次加入雙聯嘧啶醇硼酸酯 (262mg, 1.03mmol)、KOAc(135mg, 1.38mmol)和Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.04mmol)。用氮氣將空氣置換3次，反應液在氮氣保護下，於110°C反應3小時。反應液冷卻後用水稀釋(20mL)，並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，

將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑, EtOAc/PE，1/1）得到標題化合物

BB-4(260mg, 74%)。

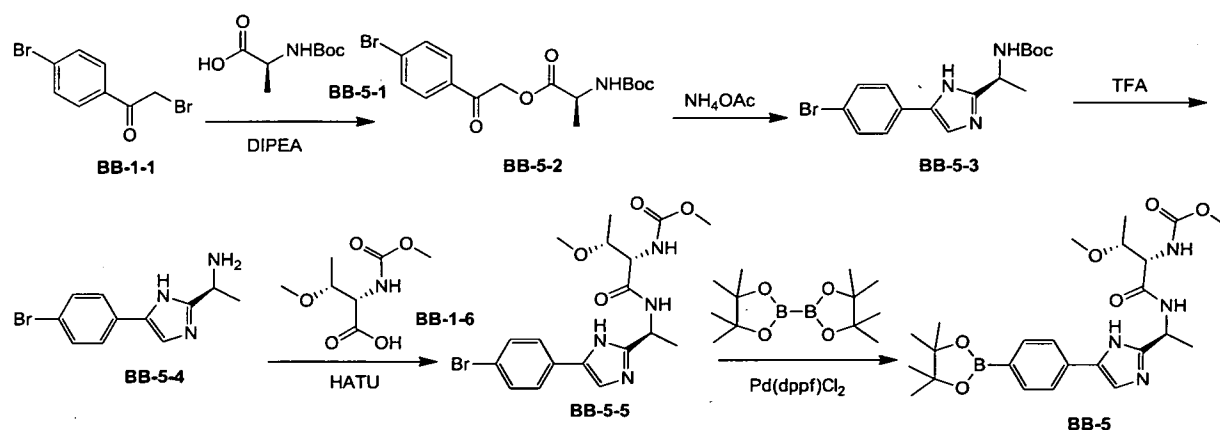
LCMS: m/z, 511.3 (M+1)⁺

參考例 5：片段 BB-5



BB-5

合成路線：



步驟 1：化合物 BB-5-2 的合成

【0118】 將化合物BB-1-1(1.38g, 5.0mmol) 溶在乙腈(15mL) 裡，加入化合物BB-5-1(0.95g, 5.0mmol)，然後逐漸加入DIPEA (0.65g, 5.0mmol)。加完後，上述反應在室溫下攪拌過夜。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用30mL水稀釋並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水

硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-5-2(1.8g, 94%)。LCMS: m/z , 285.0 ($M-100$)⁺

步驟 2：化合物 BB-5-3 的合成

【0119】將化合物BB-5-2(1.8g, 4.66mmol)溶於甲苯(50mL)中，加入乙酸銨(5.39g, 69.91mmol)，將上述反應加熱回流過夜。反應液冷卻後減壓除去溶劑，得到的油狀物用80mL水稀釋並用乙酸乙酯(60mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-5-3(1.6g, 94%)。LCMS: m/z , 366.1 ($M+1$)⁺

步驟 3：化合物 BB-5-4 的合成

【0120】將化合物BB-5-3(1.6g, 4.36mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中，上述溶液冷卻至0℃，逐漸滴加三氟乙酸(6mL)，於室溫下攪拌反應5小時。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用飽和碳酸氫鈉溶液中和(pH=8)並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-5-4(1.0g, 86%)。LCMS: m/z , 266.0 ($M+1$)⁺

步驟 4：化合物 BB-5-5 的合成

【0121】將化合物BB-5-4(532mg, 2.0mmol)溶於二氯甲烷(20mL)，依次加入化合物BB-1-6(382mg, 2.0mmol)、HATU(912mg, 2.4mmol)和DIPEA(516mg, 2.4mmol)，於室溫下攪拌3小時。加入30mL水，將分層後得到的有機相用NaCl

溶液洗滌一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑，EtOAc/PE，3/1）得到標題化合物BB-5-5(400mg, 46%)。

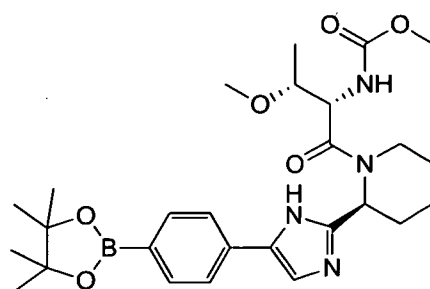
LCMS: m/z, 439.1 (M+1)⁺

步驟 5：化合物 BB-5 的合成

【0122】將化合物BB-5-5(400mg, 0.91mmol)溶於1,4-二氧六環(20mL)，依次加入雙聯嘧啶醇硼酸酯（345mg，1.36mmol）、KOAc(178mg, 1.82mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (35mg, 0.047mmol)。用氮氣將空氣置換3次，反應液在氮氣保護下，110°C反應3小時。反應液冷卻後用水稀釋(30mL)，並用乙酸乙酯(20mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑，EtOAc/PE，2/1）得到標題化合物BB-5(300mg, 68%)。

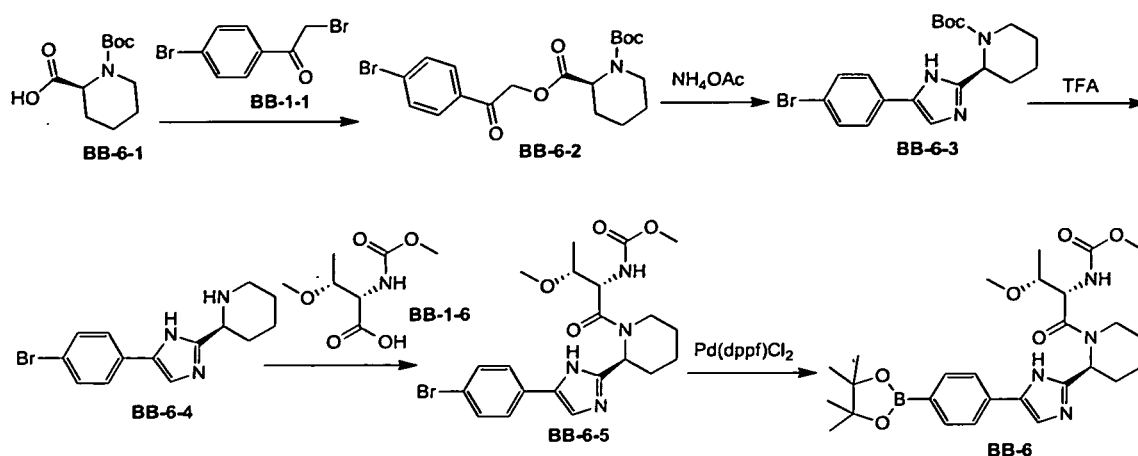
LCMS: m/z, 487.3 (M+1)⁺

參考例 6：片段 BB-6



BB-6

合成路線：



步驟 1：化合物 BB-6-2 的合成

【0123】 將化合物BB-6-1(4.6g, 20mmol) 溶在乙腈(70mL) 裡，加入化合物BB-1-1(5.56g, 20mmol)，然後逐漸加入DIPEA(2.58g, 20mmol)。加完後，上述反應在室溫下攪拌過夜。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用100mL水稀釋並用乙酸乙酯(60mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-6-2(8.4g, 99%)。LCMS: m/z , 326.0 ($\text{M}-100$)⁺

步驟 2：化合物 BB-6-3 的合成

【0124】 將化合物BB-6-2(8.4g, 19.7mmol) 溶於甲苯(120mL)中，加入乙酸鉍(22.9g, 297.4mmol)，將上述反應加熱回流過夜。反應液冷卻後減壓除去溶劑，得到的油狀物用200mL水稀釋並用乙酸乙酯(150mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-6-3(7.8g, 98%)。LCMS: m/z , 406.0($\text{M}+1$)⁺

步驟 3：化合物 BB-6-4 的合成

【0125】將化合物BB-6-3(7.1g, 17.5mmol) 溶解在二氯甲烷 (75mL) 中，上述溶液冷卻至0℃，逐漸滴加三氟乙酸 (30mL)，於室溫下攪拌反應4小時。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用飽和碳酸氫鈉溶液中和 (pH=8) 並用乙酸乙酯(100mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-6-4(5.0g, 93%)。

LCMS: m/z, 306.0(M+1)⁺

步驟 4：化合物 BB-6-5 的合成

【0126】將化合物BB-6-4(305mg, 1.0mmol)溶於二氯甲烷(10mL)，依次加入化合物BB-1-6 (191mg, 1.0mmol)、HATU (456mg, 1.2mmol)和DIPEA(258mg, 2.0mmol)，於室溫下攪拌3小時。加入15mL水，將分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物，用製備矽膠板純化分離 (淋洗劑, EtOAc/PE, 3/1) 得到標題化合物BB-6-5(250mg, 52%)。

LCMS: m/z, 479.0(M+1)⁺

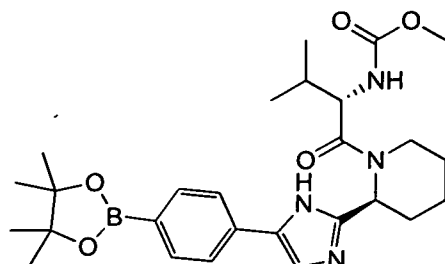
步驟 5：化合物 BB-6 的合成

【0127】將化合物BB-6-5(160mg, 0.33mmol)溶於DMF(4mL)，依次加入雙聯嘧啶醇硼酸酯(129mg, 0.51mmol)、KOAc(65mg, 0.66mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (12mg, 0.016mmol)。用氬氣將空氣置換3次，反應液在氬氣保護下，於110℃反應2小時。反應液冷卻後用水稀釋(10mL)，並用乙酸乙酯(10mL)萃取，將得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠

板純化分離(淋洗劑, EtOAc/PE, 1/1)得到標題化合物BB-6(90mg, 52%)。LCMS:

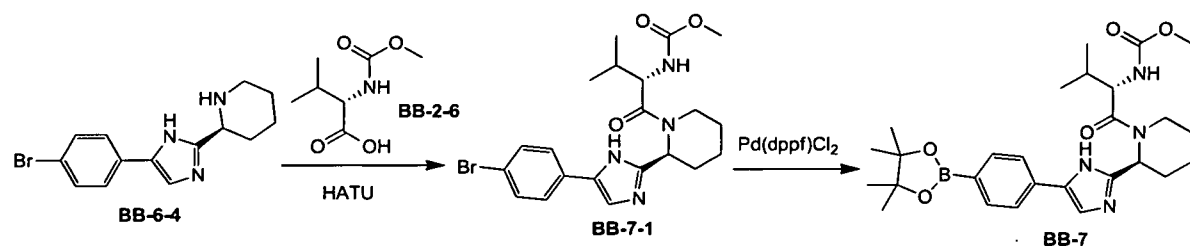
m/z, 527.2(M+1)⁺

參考例 7: 片段 BB-7



BB-7

合成路線:



步驟 1: 化合物 BB-7-1 的合成

【0128】 將化合物BB-6-4(305mg, 1.0mmol)溶於二氯甲烷(10mL), 依次加入化合物BB-2-6 (175mg, 1.0mmol)、HATU (456mg, 1.2mmol)和DIPEA(258mg, 2.0mmol), 於室溫下攪拌3小時。加入15mL水, 將分層後得到的有機相用飽和NaCl溶液洗滌一次, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓除去溶劑濃縮液得到油狀物, 用製備矽膠板純化分離(淋洗劑, EtOAc/PE, 3/1)得到標題化合物7-1(260mg, 56%)。

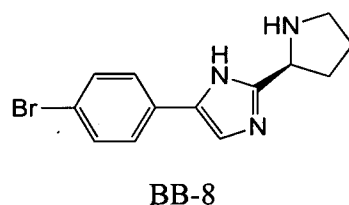
LCMS: m/z, 463.0(M+1)⁺

步驟 2: 化合物 BB-7 的合成

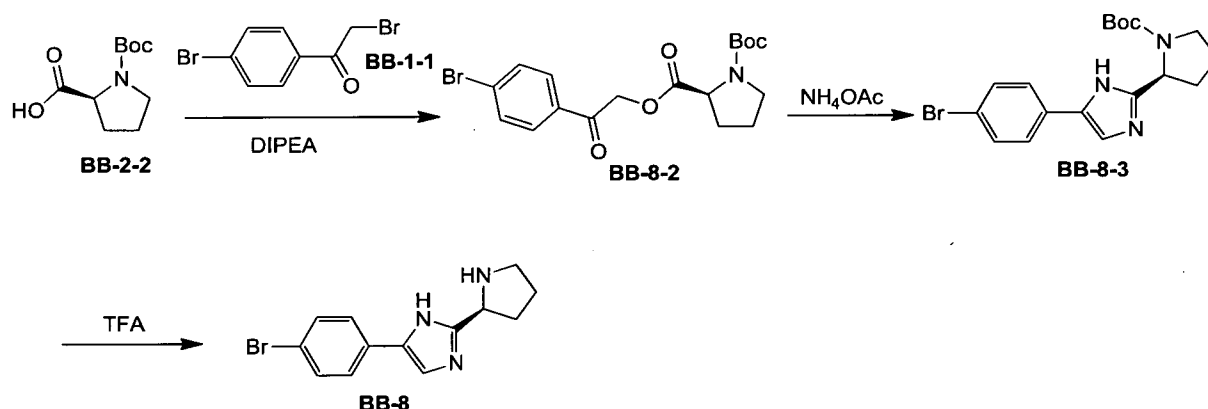
【0129】將化合物BB-7-1(160mg,0.33mmol)溶於DMF(4mL)，依次加入雙聯嘧啶醇硼酸酯(129mg,0.49mmol)、KOAc(65mg, 0.66mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (12mg, 0.016mmol)。用氮氣將空氣置換3次，反應液在氮氣保護下，於110°C反應2小時。反應液冷卻後用水稀釋(10mL)，並用乙酸乙酯(10mL)萃取，將得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到粗品，用製備矽膠板純化分離（淋洗劑, EtOAc/PE，1/1）得到標題化合物BB-7(110mg, 62%)。

LCMS: m/z, 511.2(M+1)⁺

參考例 8：片段 BB-8



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-8-2 的合成

【0130】將化合物BB-2-2(2.15g, 10mmol)溶在乙腈(40mL)裡，加入化合物BB-1-1(2.78g, 10mmol)，然後逐漸加入DIPEA(1.29g, 10mmol)。加完後，上述反應在室溫下攪拌過夜。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用

50mL水稀釋並用乙酸乙酯(30mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-8-2(3.9g, 95%)。LCMS: m/z, 312.0 (M-100)⁺

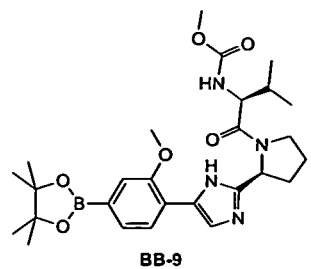
步驟 2：化合物 BB-8-3 的合成

【0131】 將化合物BB-8-2(3.9g, 9.47mmol)溶於甲苯(70mL)中，加入乙酸鉍(7.3g, 94.8mmol)，將上述反應加熱回流過夜。反應液冷卻後減壓除去溶劑，得到的油狀物用50mL水稀釋並用乙酸乙酯(40mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-8-3(3.2g, 86%)。LCMS: m/z, 392.1(M+1)⁺

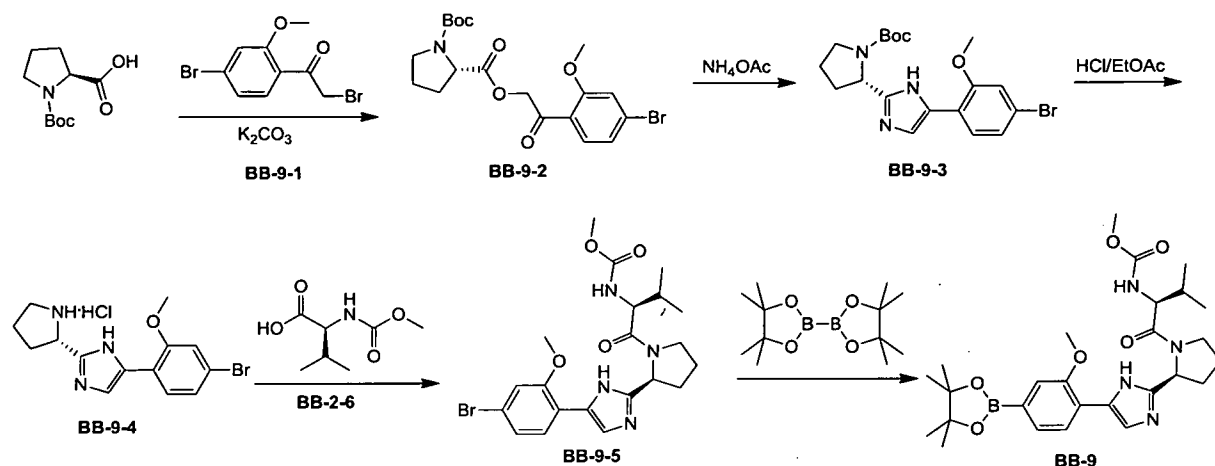
步驟 3：化合物 BB-8 的合成

【0132】 將化合物BB-8-3(3.0g, 7.65mmol)溶解在二氯甲烷(60mL)中，上述溶液冷卻至0℃，逐漸滴加三氟乙酸(20mL)，於室溫下攪拌反應5小時。用旋轉蒸發儀將反應液減壓除去溶劑，得到的油狀物用飽和碳酸氫鈉溶液中和(pH=8)並用乙酸乙酯(40mL×2)萃取，將2次得到的有機相合併用無水硫酸鈉乾燥，將過濾得到的濾液減壓除去溶劑得到標題化合物BB-8(2.2g, 99%)。LCMS: m/z, 292.0(M+1)⁺

參考例 9：片段 BB-9



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-9-2 的合成

【0133】 將化合物N-Boc-L-脯氨酸 (4.30 g, 20mmol) 與碳酸鉀 (3.86 g, 27.97 mmol) 懸浮於乙腈 (100 ml) 中，於室溫下加入化合物BB-9-1 (3.31 g, 10.75 mmol)。於室溫攪拌4小時，TLC檢測反應完畢後，旋乾溶劑後得到目標化合物 BB-9-2 (白色固體，1.26 g，產率14%)。產物無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 343.7 [M-Boc+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-9-3 的合成

【0134】 室溫下，將化合物BB-9-2 (0.80 g, 1.81 mmol) 溶於甲苯 (50 ml)，加入醋酸銨 (7.67 g, 99.61 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水 (30 ml) 淬滅反應，以乙酸乙酯(50 ml×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→純乙酸乙酯) 得到目標化合物BB-9-3 (白色粉末，0.29 g，產率38%)。MS m/z : 422.0 [M+H]⁺

步驟 3：化合物 BB-9-4 的合成

【0135】室溫下，將化合物BB-9-3 (5.00 g, 11.84 mmol)加入氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA, 4 mol/L, 20 mL)中，於室溫攪拌2小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，得到白色固體中間體BB-9-4。產品無需純化，直接應用於下一步。

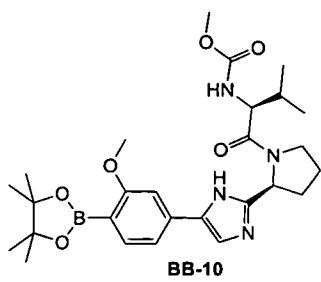
步驟 4：化合物 BB-9-5 的合成

【0136】室溫下，將上述白色固體中間體BB-9-4(0.242 g, 0.67 mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 0.18 g, 0.94 mmol)、二異丙基乙基胺(0.31 g, 2.39 mmol)溶於DMF(3 ml)，加入HATU(0.39 g, 1.02 mmol)。於室溫攪拌3小時，TLC檢測反應完畢後，加入水(10 ml)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 ml×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-9-5 (黃色固體，0.22 g，產率68%)。MS m/z : 481.0 $[M+H]^+$

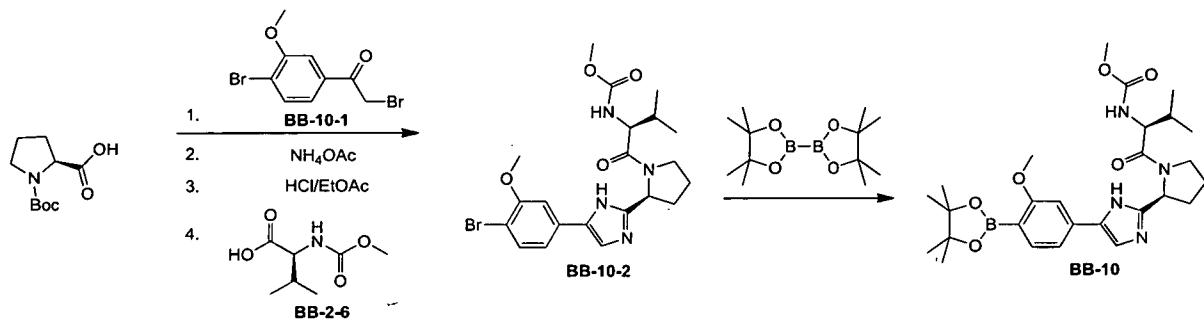
步驟 5：化合物 BB-9 的合成

【0137】室溫下，將化合物BB-9-5 (0.22 g, 0.46 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.14 g, 0.55 mmol)溶於二氧六環 (4 ml)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(0.09 g, 0.93 mmol)和Pd (dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol)。微波120°C反應45分鐘，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫、過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-9(0.17 g，產率70%)。MS m/z : 527.1 $[M+H]^+$

參考例 10：片段 BB-10



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-10-2 的合成

【0138】 化合物BB-10-2可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟1~4製備。LCMS

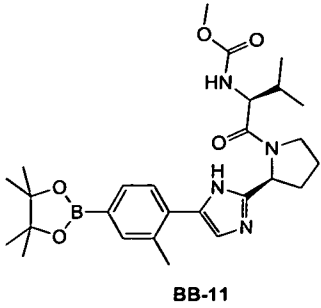
m/z: 479.1 [M+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-10 的合成

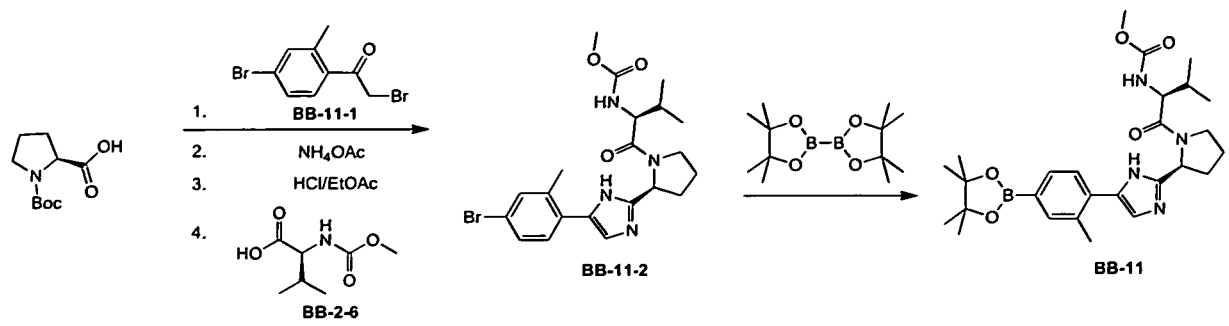
【0139】 化合物BB-10可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟5製備。LCMS *m/z*:

527.1 [M+H]⁺

參考例 11：片段 BB-11



合成路線：



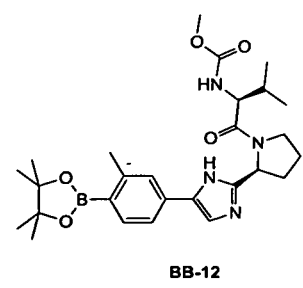
步驟 1：化合物 BB-11-2 的合成

【0140】 化合物BB-11-2可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟1~4製備。MS m/z : 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

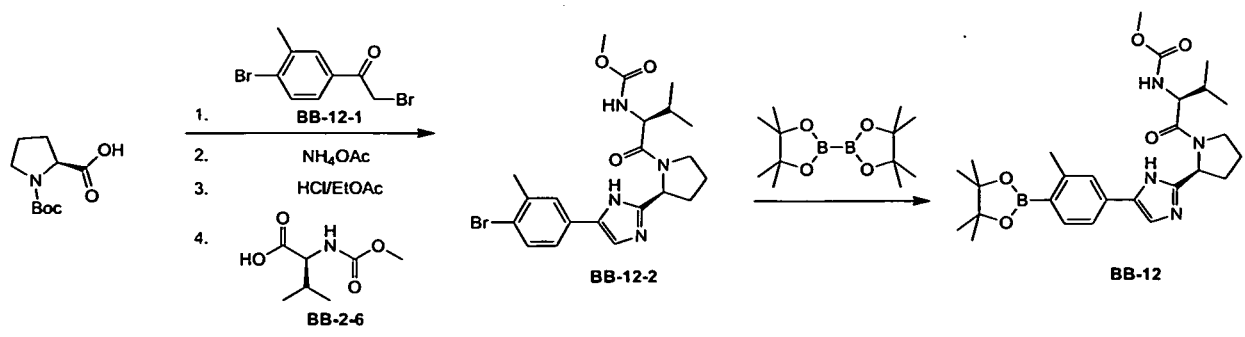
步驟 2：化合物 BB-11 的合成

【0141】 化合物BB-11可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟5製備。MS m/z : 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

參考例 12：片段 BB-12



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-12-2 的合成

【0142】 化合物BB-12-2可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟1~4製備。LCMS

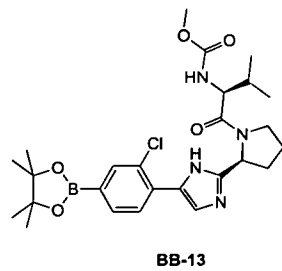
m/z: 464.9 [M+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-12 的合成

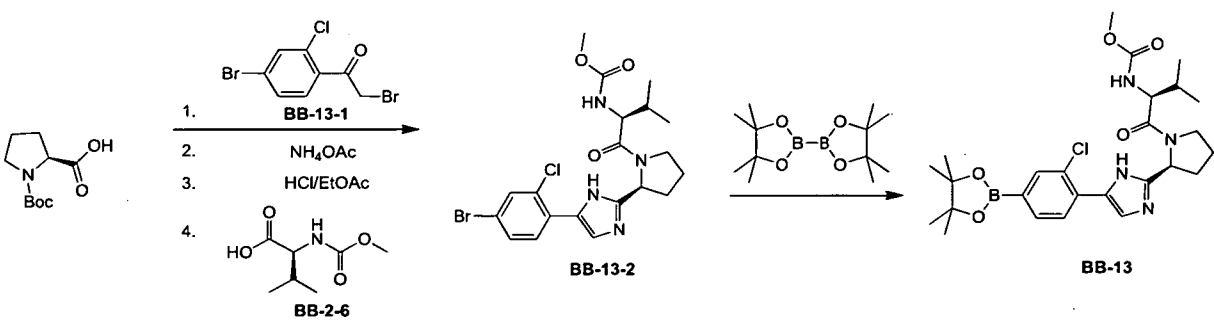
【0143】 化合物BB-12可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟5製備。LCMS *m/z*:

488.0 [M+Na]⁺

參考例 13：片段 BB-13



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-13-2 的合成

【0144】 化合物BB-13-2可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟1~4製備。MS

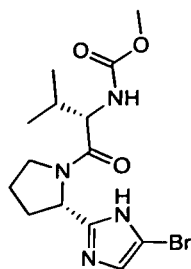
m/z: 485.1 [M+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-13 的合成

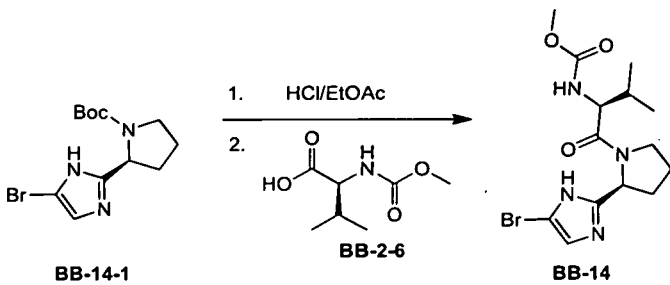
【0145】 化合物BB-13可根據參考例9 (BB-9)的合成步驟5製備。MS m/z :

531.2 $[M+H]^+$

參考例 14：片段 BB-14



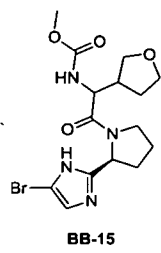
合成路線：



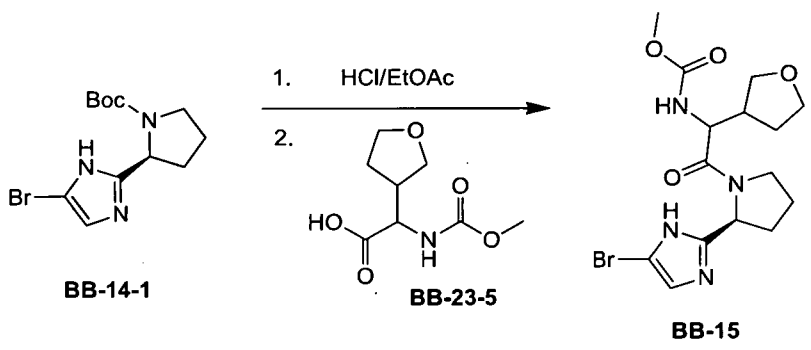
步驟 1：BB-14 的合成

【0146】 將BB-14-1 (600 mg, 1.90 mmol)溶於乙酸乙酯 (5 mL)，加入氯化氫/乙酸乙酯溶液 (HCl/EA, 4 mol/L, 20 mL)，於室溫攪拌3小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑得到白色固體中間體 (410 mg)。將上述白色固體中間體(410 mg, 1.63 mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 399 mg, 2.09 mmol)、二異丙基乙基胺(735 mg, 5.70 mmol)溶於DMF (10 mL)，加入HATU(1.08 g, 2.84 mmol)。於室溫攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後，加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-14 (白色固體，306 mg，產率43.2%)。MS m/z : 374.9 $[M+H]^+$

參考例 15：片段 BB-15



合成路線：

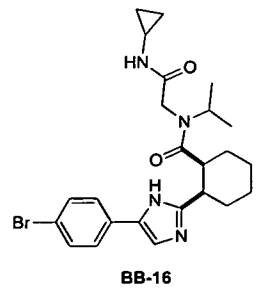


步驟 1：化合物 BB-15 的合成

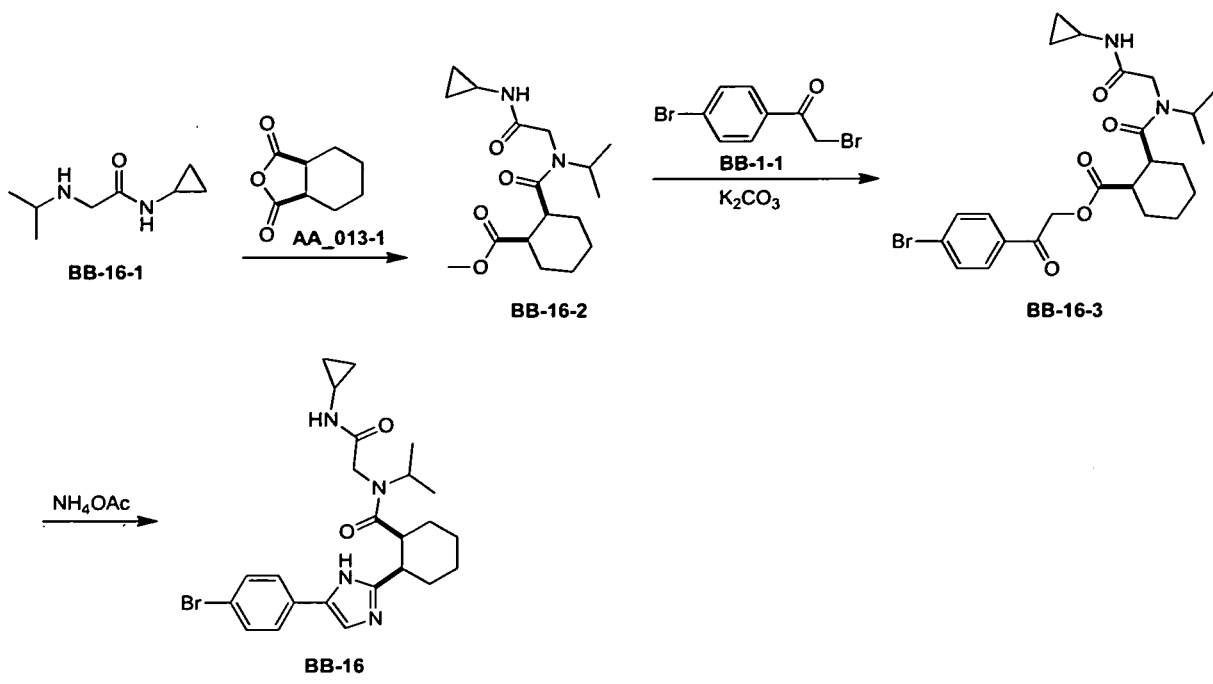
【0147】 化合物BB-15可根據參考例14 (BB-14)的合成步驟1製備。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.90 (s, 1 H), 5.23-5.22 (m, 1 H), 4.58-4.40 (m, 1 H), 4.13-3.88 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.21-3.20 (m, 2 H), 2.88-2.51 (m, 2 H), 2.16-2.07 (m, 3 H), 1.97-1.79 (m, 2 H).

參考例 16：片段 BB-16



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-16-2 的合成

【0148】 室溫下，將化合物BB-16-1(4.1 g, 26.2 mmol)溶於四氫呋喃 (20 mL)，在氮氣保護下加入順式-1,2-環己烷二羧酸酐(AA_013-1, 2.0 g, 13.0 mmol)。於室溫攪拌6小時，TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，得到目標化合物BB-16-2 (無色膠狀物，3.5 g, 產率 83.2%)。產品無需純化，直接應用於下一步。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.78 (s, 1 H), 5.23-5.22 (m, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 3.06-3.03 (m, 1 H), 2.78-2.60 (m, 2 H), 2.08 (brs, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.65-1.51 (m, 2 H), 1.27-1.23 (m, 4 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6 H) , 0.80-0.63 (m, 2 H), 0.58-0.57 (m, 2 H)

步驟 2：化合物 BB-16-3 的合成

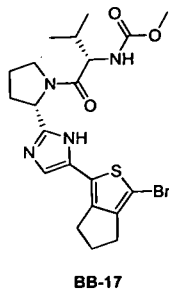
【0149】 將化合物BB-16-2 (3.5 g, 10.79 mmol) 與碳酸鉀(3.1 g, 22.5 mmol) 懸浮於DMF(25 mL)中，於室溫下加入2,4'-二溴苯乙酮(BB-1-1, 3.1 g, 11.2

mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入水(20 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 4:1→1:4)得到目標化合物 BB-16-3 (4.8 g, 產率87.8%)。MS m/z : 530.7 $[M+Na]^+$

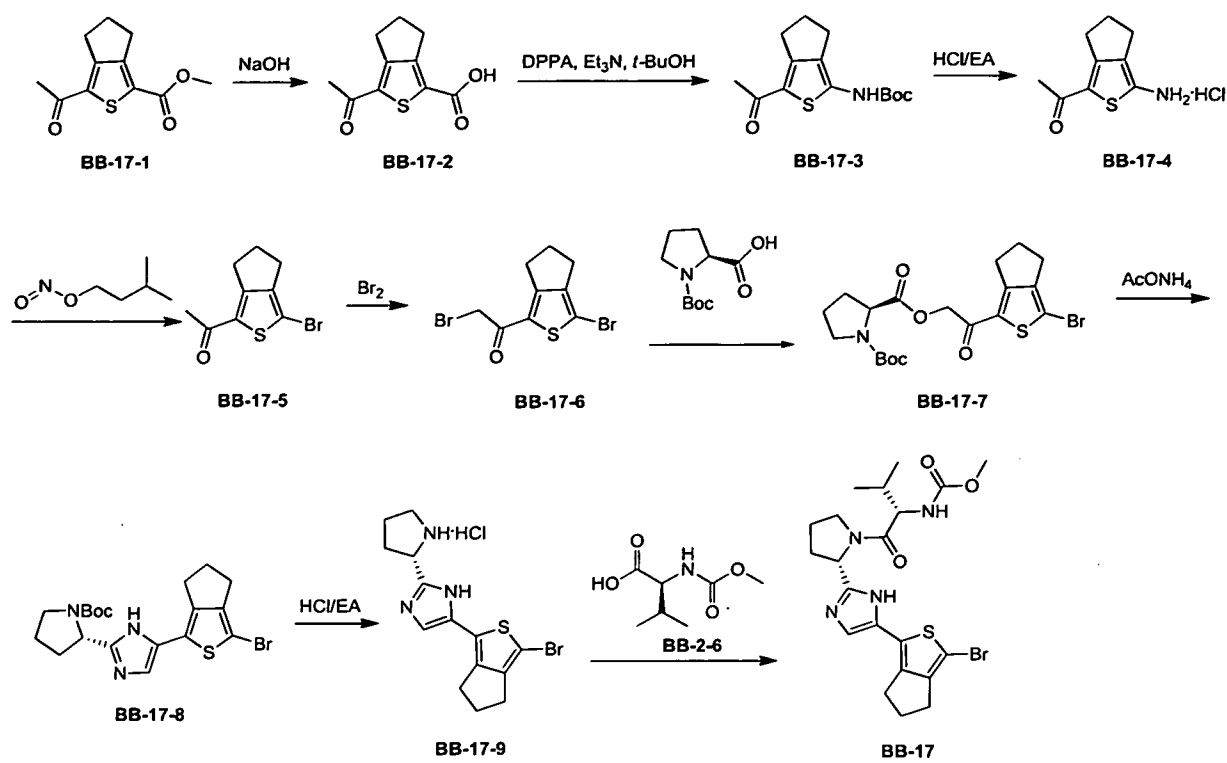
步驟 3：化合物 BB-16 的合成

【0150】室溫下，將化合物BB-16-3(1.50 g, 2.96 mmol)溶於甲苯(200 mL)，加入醋酸銨(11.88 g, 154.09 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(30 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-16 (淡黃色粉末, 0.95 g, 產率66.0%)。MS m/z : 489.3 $[M+H]^+$

參考例 17：片段 BB-17



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-17-2 的合成

【0151】 室溫下，將化合物BB-17-1(5 g, 22.3 mmol)溶于甲醇/水(15 mL/15 mL)混合溶劑中，加入氫氧化鈉(1.8 g, 45 mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(52 mL)萃取。水相用6 N鹽酸調節pH值至1~2，收集析出的固體，乾燥後得到目標化合物BB-17-2（白色固體，4.0 g，產率85%）。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2 H)

步驟 2：化合物 BB-17-3 的合成

【0152】 將化合物BB-17-2(5 g 23.8 mmol)、三乙胺(4.8 g, 47.6 mmol)溶于叔丁醇(50 mL)，加入DPPA (9.8 g, 35.6 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌

過夜，TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯 (200 mL)，依次用水(50 mL×3)、飽和食鹽水(50 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑後得到目標化合物BB-17-3 (白色固體，5 g，產率75%)。產品無需純化，直接應用於下一步。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.91 (s, 1H), 2.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.42-2.39 (m, 5 H), 1.52 (s, 9 H)

步驟 3：化合物 BB-17-4 的合成

【0153】 將化合物BB-17-3(5 g, 17.8 mmol)溶於乙酸乙酯(30 mL)，加入氫化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA , 4 M, 20 mL)，於室溫攪拌3小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑得到目標化合物BB-17-4 (白色固體，3.6 g, 收率 93%)。產品無需純化，直接應用於下一步。

^1H NMR ($\text{Methanol-}d_4$ 400 MHz): δ 3.10-3.06 (m, 2 H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.59-2.56 (m, 5 H)

步驟 4：化合物 BB-17-5 的合成

【0154】 室溫下，將化合物BB-17-4(2.9 g, 13.32 mmol)、亞硝酸異戊酯(2.3 g, 19.64 mmol)溶於乙腈(20 mL)，加入溴化銅 (3.3 g, 14.8 mmol)。在氮氣保護下於室溫攪拌3小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(30 mL×4)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→10:1)得到目標化合物BB-17-5(深褐色固體，1.6 g，產率49%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H)
2.5-2.45 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H)

步驟 5：化合物 BB-17-6 的合成

【0155】 將化合物BB-17-5(1.0 g, 4.08 mmol)溶於冰醋酸 (10 mL)。滴加液溴(653 mg, 4.09 mmol)的冰醋酸(1 mL)溶液。於室溫攪拌過夜，LCMS檢測反應完畢後加入叔丁基甲醚(100 mL)，依次用水(30 mL×5)、飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑後得到目標化合物BB-17-6 (深褐色固體, 1.2 g, 產率91%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 324.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 6：化合物 BB-17-7 的合成

【0156】 將N-Boc-L-脯氨酸(400 mg, 1.856 mmol)與碳酸鉀(510 mg, 3.7 mmol)懸浮於DMF(5 mL)中，於室溫攪拌10分鐘，然後加入化合物BB-17-6 (600 mg, 1.85 mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入乙酸乙酯 (100 mL)，依次用水(20 mL×4)、飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→5:1)得到目標化合物BB-17-7 (644mg, 產率76%)。MS m/z : 359.9 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

步驟 7：化合物 BB-17-8 的合成

【0157】 室溫下，將化合物BB-17-7(650 mg, 1.42 mmol)溶於甲苯(50 mL)，加入醋酸銨(1.1 g, 14.3 mmol)。在氮氣保護下升溫至120 °C，攪拌過夜，TLC檢

測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(30 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 5:1→1:1)得到目標化合物BB-17-8 (淡黃色粉末，349 mg, 產率56%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.94 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.81-2.76 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 2.44-2.39 (m, 2 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.98-1.91 (m, 1 H), 1.90-1.56 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H). MS m/z : 439.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 8：化合物 BB-17-9 的合成

【0158】 將化合物BB-17-8(600 mg, 1.37 mmol)溶於乙酸乙酯(10 mL)，冷卻至0℃，滴加氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA , 4 mol/L, 10 mL)，在0℃下攪拌1小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，得到目標化合物BB-17-9(黃色固體，510 mg，產率99.4%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 339.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 9：化合物 BB-17 的合成

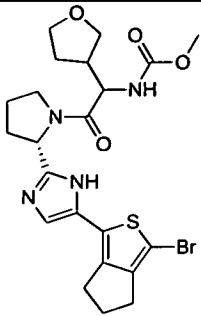
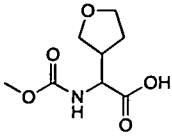
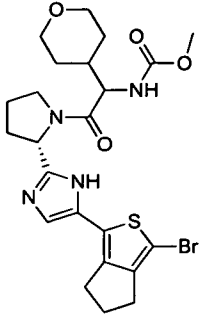
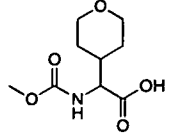
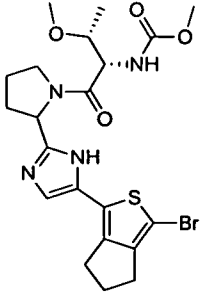
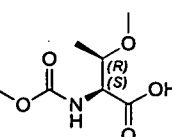
【0159】 室溫下，將化合物BB-17-9(573 mg, 1.53mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 323 mg, 1.69 mmol)、二異丙基乙基胺(594 mg, 4.60 mmol)溶於DMF (10 mL)，加入HATU(746 mg, 1.96 mmol)。於室溫攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後，加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1

→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-17 (黃色固體，317 mg，產率41.9%)。MS *m/z*:

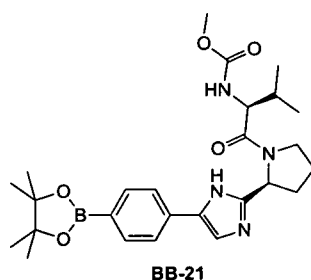
497.1 [M+H]⁺

參考例 18~20

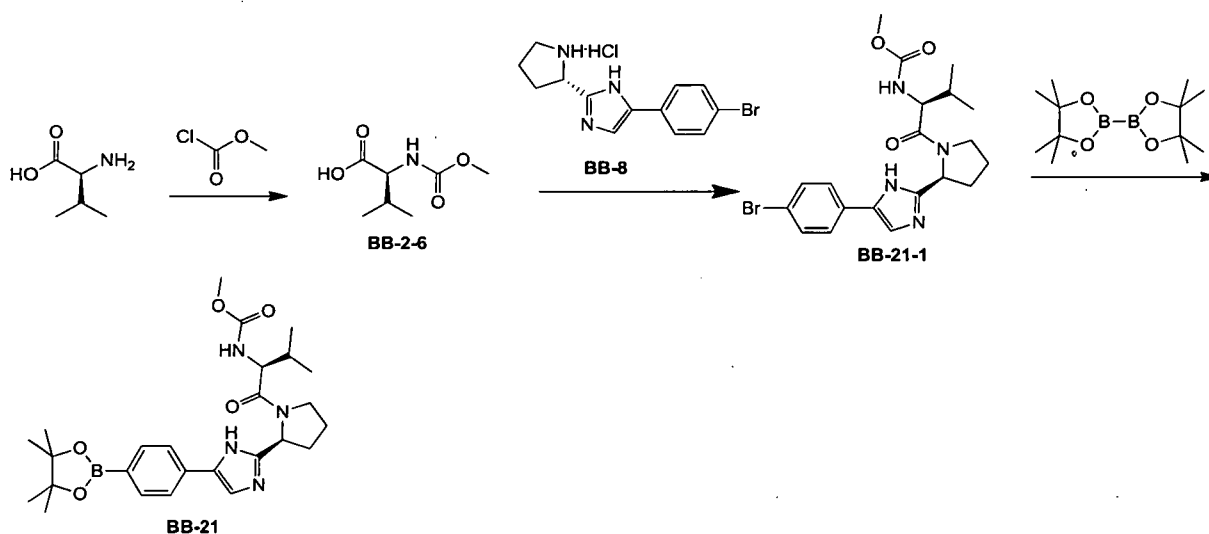
表 1：以化合物 BB-17-9 為原料，按照參考例 17 中步驟 9 的合成方法，分別得到下表中的化合物 BB-18、BB-19、BB-20。

參考例:	結構	合成子	MS <i>m/z</i>	片段
參考例 18		 BB-23-5	525.0 [M+H] ⁺	BB-18
參考例 19		 BB-24-1	539.0 [M+H] ⁺	BB-19
參考例 20		 BB-1-6	513.0 [M+H] ⁺	BB-20

參考例 21：片段 BB-21



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-2-6 的合成

【0160】 將L-纈氨酸(100 g, 751 mmol)加入氫氧化鈉溶液(2 mol/L, 535 mL)中。冰浴冷卻至5°C以下，滴加氯甲酸甲酯(118.13 g, 1.25 mmol)，並於室溫攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後，冰浴冷卻至5°C以下，滴加濃鹽酸調節pH值至5左右，收集析出的固體，用水(100 mL)洗滌，乾燥後得到目標化合物BB-2-6(白色固體，141 g，產率98.2%)。產品無需純化，直接應用於下一步。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=4.4 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 1.01 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)

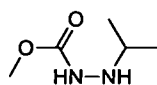
步驟 2：化合物 BB-21-1 的合成

【0161】 將EDC·HCl (26.3 g, 136.9 mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 17.6 g, 92.05 mmol)、二異丙基乙胺(35.4 g, 274.4 mmol)溶于無水二氯甲烷 (500 mL)，於室溫攪拌10分鐘後加入化合物BB-8 (參考例8，30 g, 102.7 mmol)，並在氮氣保護下於室溫攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後，加入水(20 mL)淬滅反應，有機相用10%的鹽酸洗滌至pH值為5~6，然後再用飽和食鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液減壓除去溶劑得到化合物BB-21-1 (灰色泡沫狀固體，35 g，收率76%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 449.0[M + H]⁺

步驟 3：化合物 BB-21 的合成

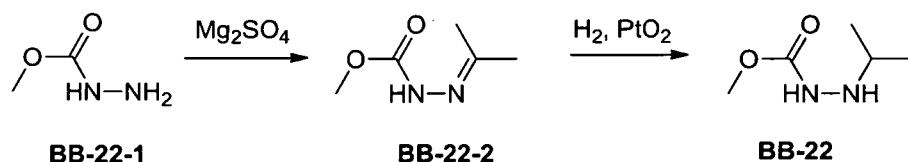
【0162】 室溫下，將化合物BB-21-1(80 g, 178 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(90 g, 354 mmol)溶於二氧六環(600 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(35 g, 357 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(13 g, 1.78 mmol)。反應液在氮氣保護下加熱至90°C並攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫。過濾後，濾液旋乾溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→8:1)得到目標化合物 BB-21 (灰色固體，70 g，收率80%)。MS m/z : 519.1 [M + Na]⁺

參考例 22：片段 BB-22



BB-22

合成路線：



步驟 1：化合物 BB-22-2 的合成

【0163】室溫下，將肼基甲酸甲酯(BB-22-1, 3 g, 33 mmol)溶於丙酮(30 mL)，在氮氣保護下加入無水硫酸鎂(8 g, 67 mmol)，反應體系升溫至回流並攪拌2小時。TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫。過濾後，濾液旋乾溶劑後得到目標化合物BB-22-2（白色固體，3.8 g, 產率87.8%）。產品無需純化，直接應用於下一步。

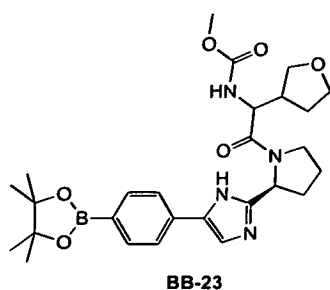
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.82 (brs, 3 H), 2.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 3 H), 1.85 (s, 3 H)

步驟 2：化合物 BB-22 的合成

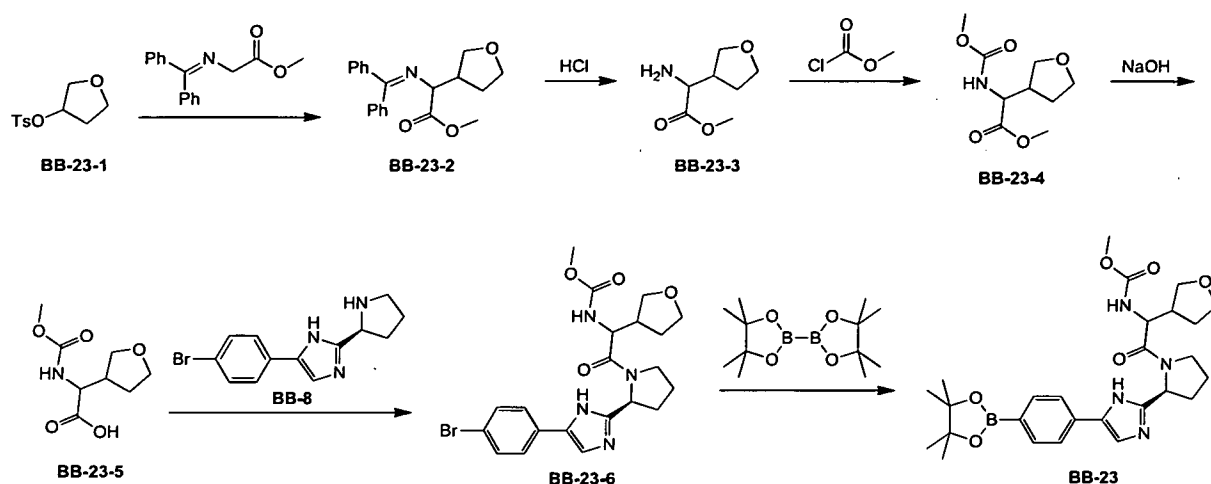
【0164】室溫下，將化合物BB-22-2(3 g, 23.1 mmol)溶於乙酸乙酯/冰醋酸(30 mL/3 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入二氧化鉑(0.3 g)。在50°C及50 psi 氫氣壓下反應12小時，冷卻至室溫。過濾後，濾液旋乾溶劑後得到目標化合物BB-22（無色油狀物，2.9 g，產率95.1%）。產品無需純化，直接應用於下一步。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.62 (s, 3 H), 3.25 (brs, 1 H), 1.04 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H)

參考例 23：片段 BB-23



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-23-2 的合成

【0165】室溫下，將3-甲苯磺醯四氫呋喃(BB-23-1, 3 g, 12.4 mmol)，二苯亞甲基甘氨酸甲酯(1.49 g, 5.88 mmol)溶於甲苯(30 mL)，在氮氣保護下慢慢滴加 LiHMDS (1 mol/L in THF, 7.1 mL, 7.1 mmol)。在氮氣保護下加熱至100℃，攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(20 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 35:1→5:1)得到目標化合物BB-3-2 (橙黃色油狀物，1.52 g, 產率80%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.67-7.65 (m, 2 H), 7.48-7.36 (m, 6 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 4.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.94-3.92 (m, 1 H), 3.79-3.46 (m, 5 H), 3.64-3.46 (m, 1 H), 3.05-3.01 (m, 1 H), 2.07-2.02 (m, 1 H), 1.81-1.61 (m, 1 H)

步驟 2：化合物 BB-23-3 的合成

【0166】室溫下，將化合物BB-23-2(12.2 g, 37.8 mmol)溶於四氫呋喃(100 mL)，慢慢滴加鹽酸(2 mol/L, 75.5 mL, 151 mmol)，於室溫攪拌4小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑後用石油醚(50 mL×3)洗滌，向體系中加入氫氧化鈉調節pH值至8~9，然後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液旋乾溶劑得到目標化合物BB-23-3（橙黃色油狀物，3.2 g, 產率53.4%）。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.73-3.68 (m, 5 H), 3.37 (dd, $J = 20.8$, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.52-2.46 (m, 1 H), 1.99-1.96 (m, 1 H), 1.78-1.77 (m, 1 H)

步驟 3：化合物 BB-23-4 的合成

【0167】室溫下，將化合物BB-23-3(2.88 g, 18.1 mmol)溶於二氯甲烷(50 mL)，加入二異丙基乙基胺(7.0 g, 54.3 mmol)，然後滴加氯甲酸甲酯(1.88 g, 19.9 mmol)，並在室溫攪拌4小時。TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→2:1)得到目標化合物BB-23-4（黃色油狀物，2.8 g, 產率71.2%）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.38 (brs, 1 H), 4.42-4.38 (m, 1 H), 3.92-3.90 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75-3.68 (m, 6 H), 2.71-2.67 (m, 1 H), 2.08-1.81 (m, 2 H)

步驟 4：化合物 BB-23-5 的合成

【0168】室溫下，將化合物BB-23-4(3.25 g, 15.0 mmol)溶于甲醇/水 (100 mL/100 mL)混合溶劑中，加入氫氧化鈉(1.2 g, 30.0 mmol)。反應體系升溫至75 °C，攪拌3小時，TLC檢測反應完畢後用2 N鹽酸調節pH值至1~2，以乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液旋乾溶劑得到目標化合物BB-23-5 (橙黃色油狀物，2.9 g, 產率95.4%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 5.60 (dd, $J = 26.4, J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.40 (brs, 1 H), 3.99-3.89 (m, 2 H), 3.79-3.72 (m, 5 H), 2.80-2.77 (m, 1 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 1.92-1.80 (m, 1 H)

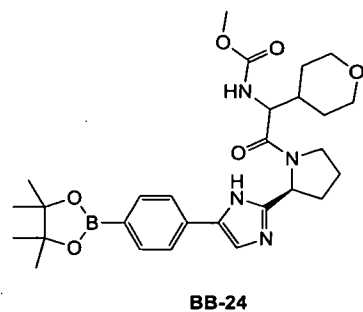
步驟 5：化合物 BB-23-6 的合成

【0169】室溫下，將化合物BB-23-5(550 mg, 2.71 mmol)、BB-8(400 mg, 1.37 mmol)、二異丙基乙基胺(763mg, 5.91 mmol)溶於DMF (10 mL)，加入HATU (958 mg, 2.52mmol)。於室溫攪拌3小時，TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10:1→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-2-6 (黃色固體，540mg, 產率82.5%)。MS m/z : 476.8[M+H]⁺

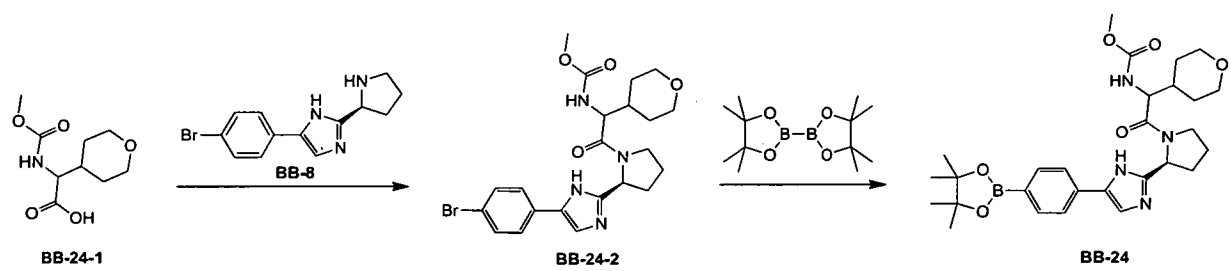
步驟 6：化合物 BB-23 的合成

【0170】化合物BB-23可根據參考例21 (BB-21)的合成步驟3製備。MS m/z : 525.0[M+H]⁺

參考例 24：片段 BB-24



合成路線：



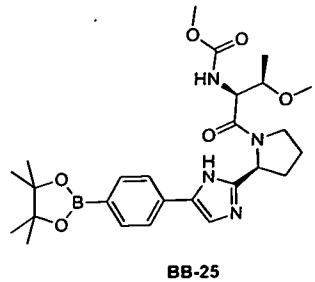
步驟 1：化合物 BB-24-2 的合成

【0171】 化合物BB-24-2可根據參考例23 (BB-23)的合成步驟5製備。 MS m/z : 492.9 [M+H]⁺

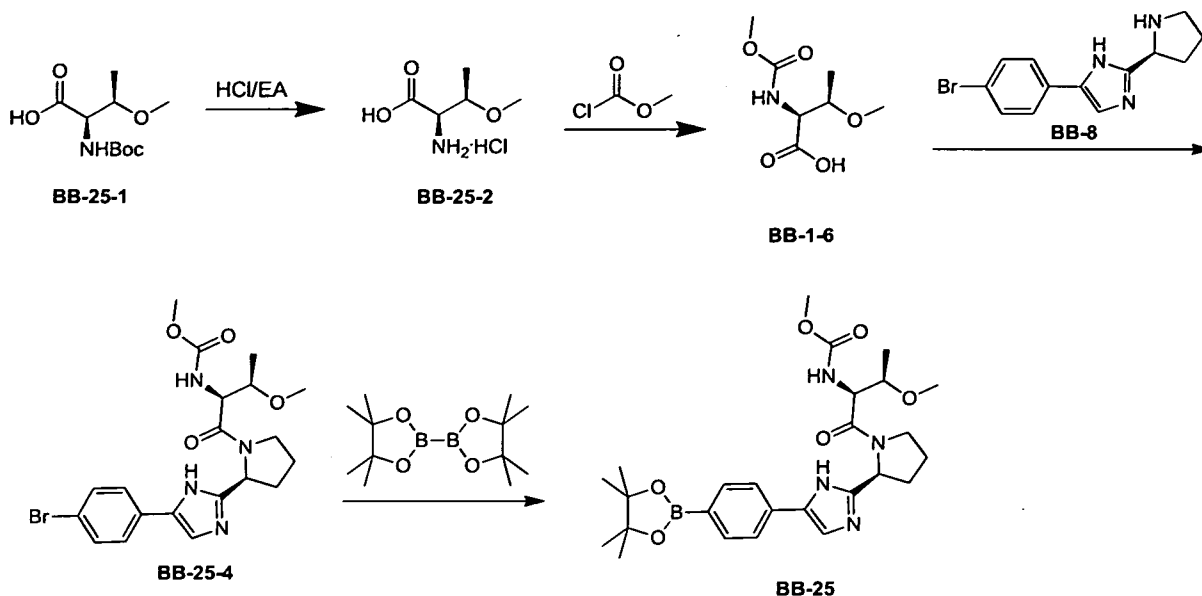
步驟 2：化合物 BB-24 的合成

【0172】 化合物BB-24可根據參考例21 (BB-21)的合成步驟3製備。 MS m/z : 539.2[M+H]⁺

參考例 25：片段 BB-25



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-25-2 的合成

【0173】 將化合物BB-25-1 (18.0 g, 77.2mmol) 溶於乙酸乙酯 (50 mL) , 加入鹽酸乙酸乙酯溶液(4 mol/L, 50mL) , 於室溫攪拌2小時, TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑, 得到目標化合物BB-25-2(淡黃色, 13.0 g, 產率100%)。產品無需純化, 直接應用於下一步。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37 (brs, 3H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.20 (d, J =6.4Hz, 3H)

步驟 2：化合物 BB-25-3 的合成

【0174】 將氫氧化鈉 (12.2 g, 305mmol) 溶于200 mL水中, 冷卻到0℃ , 加入化合物BB-25-2 (13.0 g, 76.6 mmol) 。待其完全溶解後, 滴加氯甲酸甲酯 (7.2 g, 76.2 mmol) 。滴加完畢, 於室溫攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後加入1N鹽酸調節pH值到3, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3) 。合併有機相, 用飽和食鹽水洗

滌，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液減壓除去溶劑，得到化合物BB-25-3（白色固體，8.0 g，產率54.8%）。產品無需純化，直接應用於下一步。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (brs, 1H), 7.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)

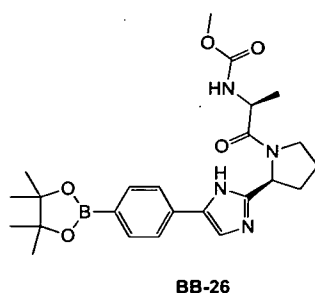
步驟 3：化合物 BB-25-4 的合成

【0175】 化合物BB-25-4可根據參考例23 (BB-23)的合成步驟5製備。MS m/z : 465.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

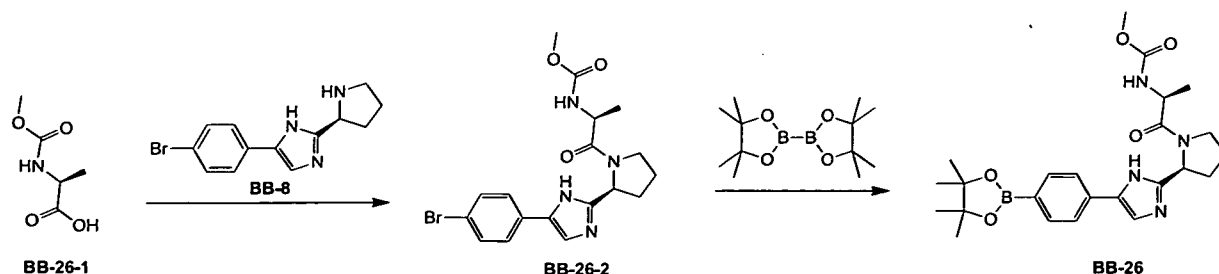
步驟 4：化合物 BB-25 的合成

【0176】 化合物BB-25可根據參考例21 (BB-21)的合成步驟3製備。MS m/z : 513.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

參考例 26：片段 BB-26



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-26-2 的合成

【0177】 化合物BB-26-2可根據參考例23 (BB-23)的合成步驟5製備。MS

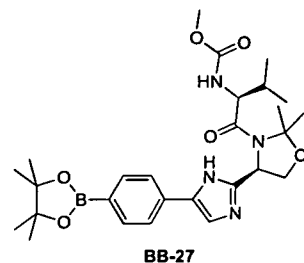
m/z : 422.9[M+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-26 的合成

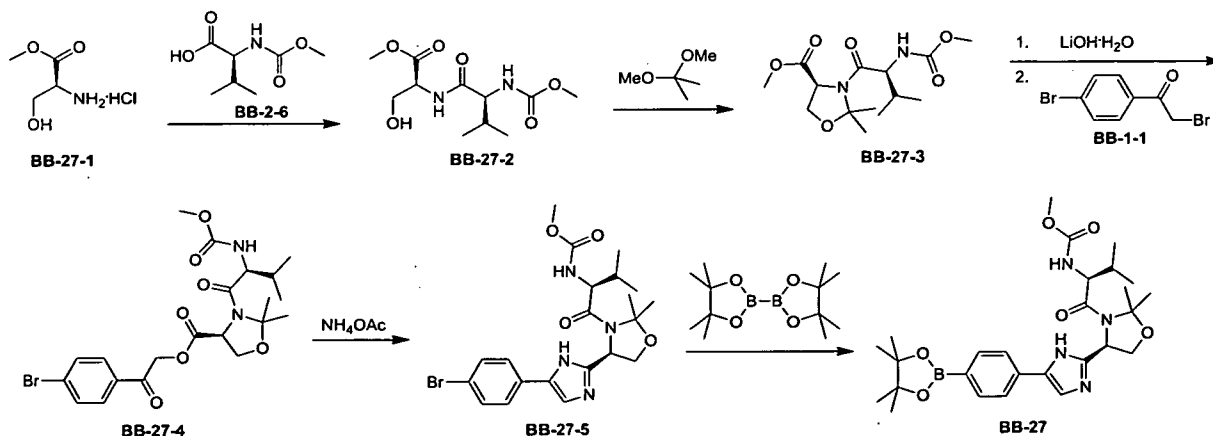
【0178】 化合物BB-26可根據參考例21 (BB-21)的合成步驟3製備。MS m/z :

469.2[M+H]⁺

參考例 27：片段 BB-27



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-27-2 的合成

【0179】 室溫下，將N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 10 g, 52.3mmol)溶於THF(200 ml)，冷卻至-30℃，加入三乙胺(11.6 g, 114.9mmol)和氯甲酸異丁酯(9.36 g, 68.1mmol)。在-30℃下反應1小時後，再加入L-絲氨酸鹽酸鹽(BB-27-1, 10.6g,

68.4mmol)，在-30℃下繼續反應3小時，然後升至室溫，攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯(200 mL)，用飽和食鹽水(50 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液旋乾溶劑後得到目標化合物BB-27-2 (白色固體，12.34 g, 產率765.3%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 276.8[M+H]⁺

步驟 2：化合物 BB-27-3 的合成

【0180】室溫下，將化合物BB-27-2(20 g, 72.39 mmol)，對甲苯磺酸一水合物(3.64 g, 19.14 mmol)溶於THF (200 mL)，加入2,2-二甲氧基丙烷(37.7 g, 36.22 mmol)。反應體系升溫至回流，攪拌回流過夜。TLC檢測反應完畢後加入乙酸乙酯(400 mL)，依次用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL×2)、飽和食鹽水(50 mL×2)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液旋乾溶劑後得到目標化合物BB-27-3(黃色油狀物，5.0 g，產率21.8%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 339.1 [M + Na]⁺

步驟 3：化合物 BB-27-4 的合成

【0181】將化合物BB-27-3(1.8 g, 5.69 mmol)，加到四氫呋喃/叔丁醇/水(36 mL/9 mL/9 mL)混合溶液中，加入一水合氫氧化鋰(478.38mg, 11.39mmol)，在30℃下攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後用1N鹽酸調節pH值至3，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併有機相，用飽和食鹽水(20 mL)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液旋乾溶劑，得到黃色固體中間體(1.7 g, 產率98.8%)。將上述中間體(1.7 g, 5.62 mmol)、2,4'-二溴苯乙酮 (BB-1-1, 1.99g, 17.15mmol)溶於乙腈(60

mL)，於室溫下加入三乙胺(1.49g，14.7mmol)。在50℃下攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯(200 mL)，用飽和食鹽水(40 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，得到目標化合物BB-27-4 (黃色固體，2.8 g，產率99.6%)。產品無需純化，直接應用於下一步。

MS m/z : 500.9 $[M + H]^+$

步驟 4：化合物 BB-27-5 的合成

【0182】 將化合物BB-27-4(2.8 g, 5.61 mmol)溶於二氧六環 (100mL)，加入醋酸銨(8.64 g，112.2 mmol)。反應體系在氮氣保護下升溫至110℃，攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫、過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)得到目標化合物BB-27-5 (黃色固體，1.2g，收率44.4%)。

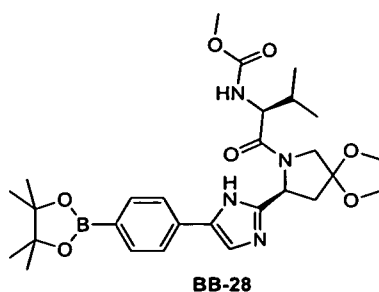
MS m/z : 481.3 $[M + H]^+$

步驟 5：化合物 BB-27 的合成

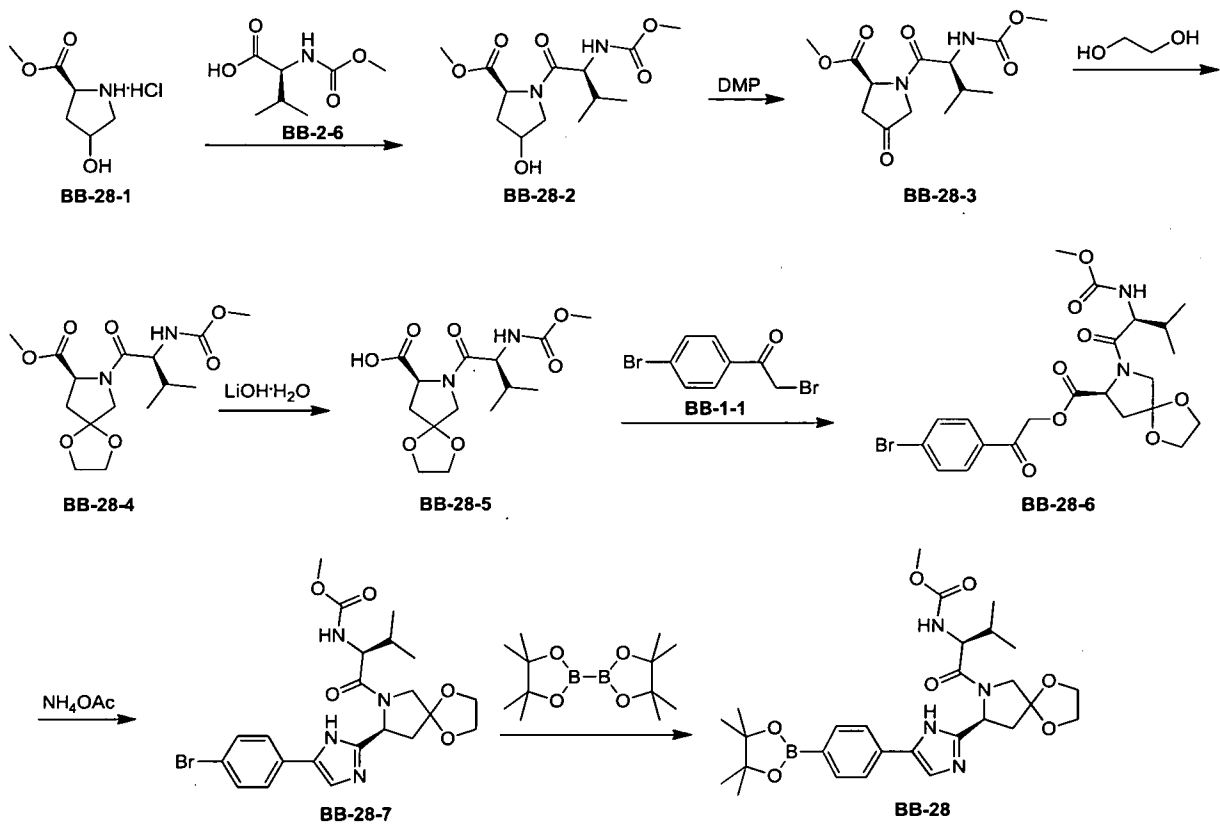
【0183】 化合物BB-27可根據參考例21 (BB-21)的合成步驟3製備。MS m/z :

527.3 $[M+H]^+$

參考例 28：片段 BB-28



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-28-2 的合成

【0184】 室溫下，將N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 5.0 g, 26.15mmol)溶於二氯甲烷(60 mL)，加入三乙胺(6.07g, 60.1mmol)和HATU(10.85 g, 28.54mmol)。於室溫攪拌10分鐘後，加入4-羥基脯氨酸甲酸甲酯鹽酸鹽(BB-28-1, 5.19 g, 28.54mmol)。於室溫攪拌4小時，TLC檢測反應完畢後，加入飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得到目標化合物BB-28-2 (白色固體，2.0 g，收率23.2%)。MS *m/z*: 303.0 [M + H]⁺

步驟 2：化合物 BB-28-3 的合成

【0185】 將化合物BB-28-2(2.0 g, 6.62 mmol)溶於DCM(50 mL)，於室溫下加入Dess-Martin 氧化劑(DMP, 5.71 g, 13.46 mmol)，於室溫攪拌過夜。TLC檢測反應完畢後，加入5%硫代硫酸鈉溶液(50 mL)淬滅反應，然後加入飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)，攪拌10分鐘後用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得到目標化合物BB-28-3 (白色固體，1.0 g，收率50.3%)。MS m/z : 301.0 $[M + H]^+$

步驟 3：化合物 BB-28-4 的合成

【0186】 將化合物BB-28-3(1.0 g, 3.33 mmol)、乙二醇(2.68 g，43.28mmol)溶於甲苯(75 mL)，加入對甲苯磺酸一水合物(126.15mg, 660mmol)。反應體系在氮氣保護下升溫至回流，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(30 mL)，依次用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL×3)、飽和食鹽水(50 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1) 得到目標化合物BB-28-4 (白色固體，900 mg，收率78.3%)。MS m/z : 344.9 $[M + H]^+$

步驟 4：化合物 BB-28-5 的合成

【0187】 將化合物BB-28-4(900 mg, 2.62mmol)，加到四氫呋喃/叔丁醇/水(20 mL/5 mL/5 mL)混合溶液中，加入一水合氫氧化鋰(239.82g,5.71mmol)，於室溫攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後用1N鹽酸調節pH值至3，用乙酸乙酯(20 mL×3)

萃取。合併有機相，用飽和食鹽水(20 mL)洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑，得到目標化合物BB-28-5 (白色固體，680 mg，產率78.8%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 352.9 $[M + Na]^+$

步驟 5：化合物 BB-28-6 的合成

【0188】 將化合物BB-28-5(680 mg, 2.06 mmol)、2,4'-二溴苯乙酮(BB-1-1, 685mg, 2.47mmol)溶於乙腈(30 mL)，於室溫下加入三乙胺(385.8mg, 3.82mmol)。在50°C下攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後旋乾溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)，用飽和食鹽水(20 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，得到目標化合物BB-28-6 (黃色固體，1.02 g, 產率93.9%)。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 528.8 $[M + H]^+$

步驟 6：化合物 BB-28-7 的合成

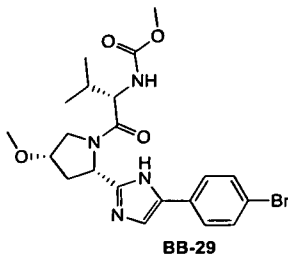
【0189】 將化合物BB-28-7(1.02 g, 1.93 mmol)溶於二氧六環 (20mL)，加入醋酸銨(1.6 g, 21 mmol)。反應體系在氮氣保護下升溫至110°C，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得到目標化合物BB-28-7 (黃色固體，650 mg，收率66.3%)。MS m/z : 508.8 $[M + H]^+$

步驟 7：化合物 BB-28 的合成

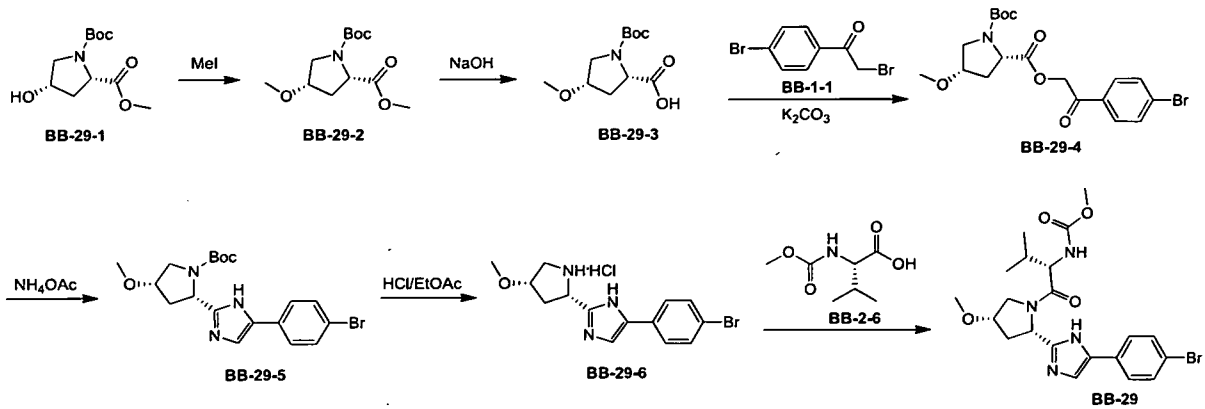
【0190】 室溫下，將化合物BB-28-6(100mg, 0.20 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(55.05mg, 0.22 mmol)溶於二氧六環(2 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(63.74mg,

0.65 mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (11mg, 0.02 mmol)。在氮氣保護下加熱至回流，攪拌4小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)得到目標化合物BB-28 (黃色色固體，45 mg，收率40.6%)。MS *m/z*: 555.0 [M + H]⁺

參考例 29：片段 BB-29



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-29-2 的合成

【0191】將鈉氫(1.96 g, 48.9 mmol)懸浮於四氫呋喃(60 mL)中，冷卻至0℃，在氮氣保護下滴加化合物BB-29-1(8.0g, 32.6 mmol)，滴加完畢在0℃下攪拌2小時，然後在0℃下加入碘甲烷(8.0 g, 48.9 mmol)，在此溫度下繼續攪拌2.5小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(80 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石

油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1)得到目標化合物BB-29-2 (無色油狀物, 5.5 g, 產率 65.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.33-4.25 (m, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.59-3.47 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.03-1.98 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

步驟 2：化合物 BB-29-3 的合成

【0192】室溫下，化合物BB-29-2(5.5 g, 21.3 mmol)溶于甲醇/水(30 mL/ 30 mL)混合溶劑中，加入氫氧化鈉(1.7 g, 42.6 mmol)。反應體系升溫至60℃，攪拌8小時，TLC檢測反應完畢後減壓除去大部分溶劑，冷卻至0℃，滴加2N鹽酸調節pH值至3~4，以乙酸乙酯(80 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑得到目標化合物BB-29-3(黃色油狀物, 5.0 g，產率 95.8%)；產品無需純化，直接應用於下一步。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.42-4.14 (m, 1 H), 3.99-3.98 (m, 1 H), 3.65-3.53 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.31-2.05 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)

步驟 3：化合物 BB-29-4 的合成

【0193】將化合物BB-29-3(5.0 g, 20.3 mmol)與2,4'-二溴苯乙酮(BB-1-1, 6.2 g, 22.3 mmol)溶於DMF(50 mL)中，緩慢加入碳酸鉀(5.6 g, 40.6 mmol)。於室溫攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後加入水(30 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1→1:1)得到目標化合物BB-29-4(紅色固體, 3.5 g, 產率41.7%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.79-7.76 (m, 2 H), 7.67-7.65 (m, 2 H), 5.58-5.18 (m, 2 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.16-4.05 (m, 1 H), 3.67-3.37 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.50-2.40 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)

步驟 4：化合物 BB-29-5 的合成

【0194】 室溫下，將化合物BB-29-4(3.5 g, 7.9 mmol)溶於甲苯(70 mL)，加入醋酸銨(6.1 g, 79.1 mmol)。反應體系在氮氣保護下升溫至120℃，攪拌6小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(50 mL)，用水(30 mL×2)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:1)得到目標化合物BB-29-5(紅色油狀物, 3.0 g, 產率 88.9%)。LC/MS m/z : 424.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 5：化合物 BB-29-6 的合成

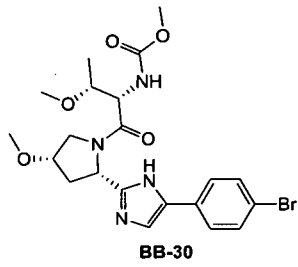
【0195】 將化合物BB-29-5(2.0 g, 4.7 mmol)溶於乙酸乙酯(5 mL)，冷卻至0℃，加入氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA, 4 M, 30 mL)並在0℃下攪拌2小時。TLC檢測反應完畢後在室溫下減壓除去溶劑，得到化合物BB-29-6(綠色固體, 1.69 g, 收率 99.4%)；產品無需純化，直接應用於下一步。LC/MS m/z : 323.9 $[\text{M}+3]^+$

步驟 6：化合物 BB-29 的合成

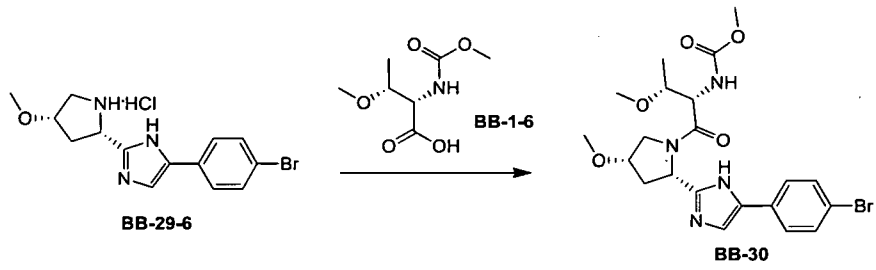
【0196】 室溫下，將化合物BB-29-6(885 mg, 2.96mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 518.2 mg, 2.96 mmol)、二異丙基乙基胺(954 mg, 7.4 mmol)溶於DMF(10 mL)，加入HATU(1.41 g, 3.7 mmol)。於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後，

加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1 → 純乙酸乙酯) 得到目標化合物BB-29 (紅色油狀物, 841 mg, 產率71.3%)。LC/MS m/z : 480.4 $[M+H]^+$. 501.1 $[M+Na]^+$

參考例 30：片段 BB-30



合成路線：

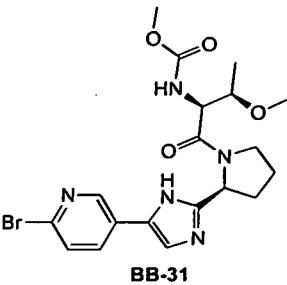


步驟 1：化合物 BB-30 的合成

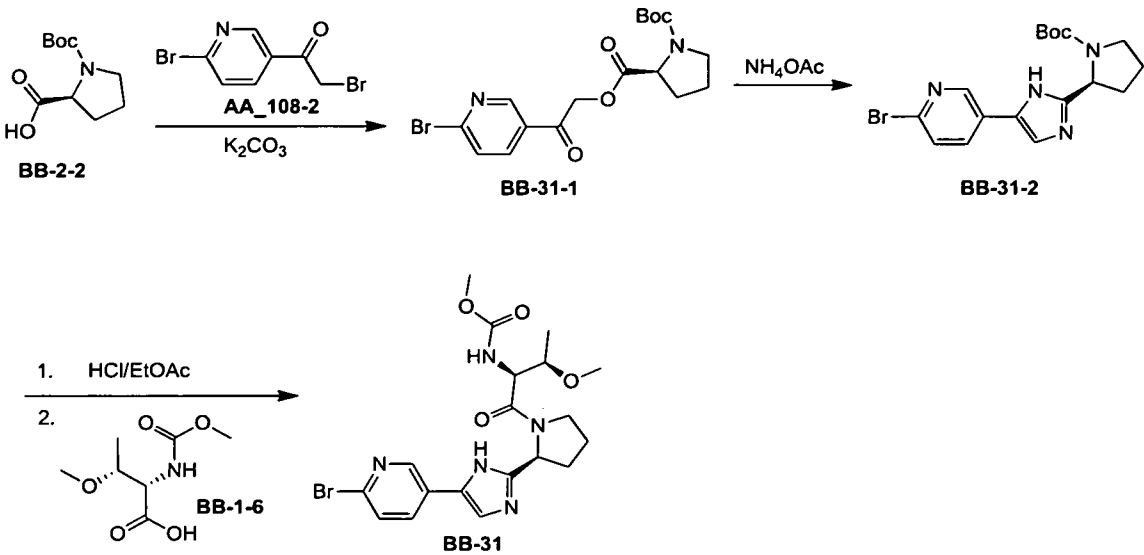
【0197】 以化合物BB-29-6(885 mg, 2.46 mmol)、化合物BB-1-6(566 mg, 2.96 mmol)、二異丙基乙基胺 (954 mg, 7.4 mmol)、HATU (1.41 g, 3.7 mmol)為原料，按照參考例29 (BB-29) 步驟6的合成方法，得到化合物BB-30(1.1 g, 產率90.2%)。

LCMS m/z : 496.4 $[M+H]^+$

參考例 31：片段 BB-31



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-31-1 的合成

【0198】 將化合物BB-2-2(1.40 g, 6.50 mmol)與二異丙基乙基胺(1.01 g, 7.81 mmol)溶於乙腈(15 mL)中，冷卻至0℃，緩慢加入化合物AA_108-2(2.00 g, 7.15 mmol)。在0℃下攪拌0.5小時，TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)得到目標化合物BB-31-1(白色固體, 1.26 g, 產率 33%)。LC/MS m/z : 435.0 $[M+Na]^+$

步驟 2：化合物 BB-31-2 的合成

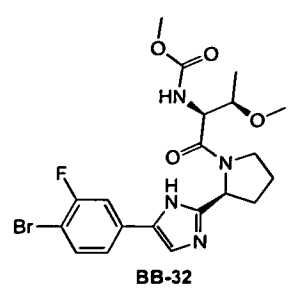
【0199】室溫下，將化合物BB-31-1(1.26 g, 3.04 mmol)溶於甲苯(50 mL)，加入醋酸銨(2.34 g, 30.39 mmol)。反應體系在氮氣保護下升溫至回流，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(50 mL)，用水(30 mL×2)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-31-2 (白色固體, 0.72 g, 產率60%)。LC/MS m/z : 394.8 $[M+H]^+$

步驟 3：化合物 BB-31 的合成

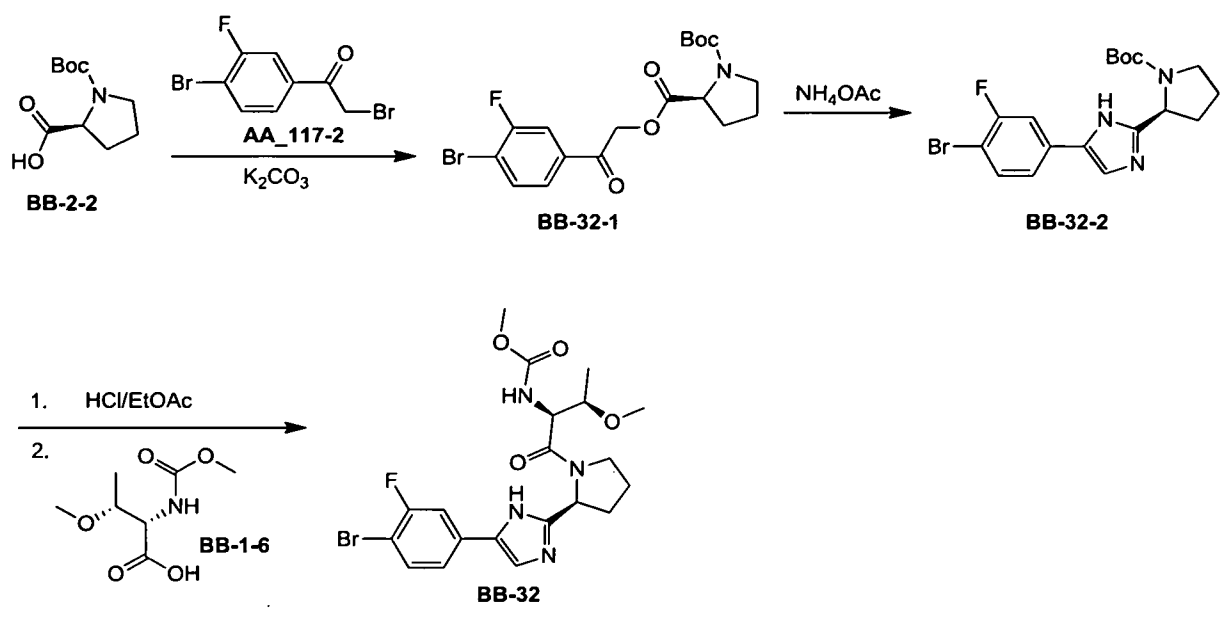
【0200】將化合物BB-31-2(0.72 g, 1.82 mmol)溶於乙酸乙酯(10 mL)，冷卻至0°C，加入氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA, 4 M, 30 mL)，於室溫攪拌1小時。TLC檢測反應完畢後在室溫下減壓除去溶劑，得到白色固體；無需純化，直接應用於下一步。

【0201】室溫下，將上述白色固體，化合物BB-1-6(0.52 g, 2.73 mmol)、二異丙基乙基胺(1.06 g, 8.19 mmol)溶於DMF(4 mL)，加入HATU(1.04 g, 2.73 mmol)。於室溫攪拌3小時，TLC檢測反應完畢後，加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:3→純乙酸乙酯)得到目標化合物BB-31(黃色固體, 0.85 g, 產率92%)。LC/MS m/z : 466.0 $[M+H]^+$

參考例 32：片段 BB-32



合成路線：



步驟 1：化合物 BB-32-1 的合成

【0202】 將化合物BB-2-2(1.96 g, 9.22 mmol)與二異丙基乙基胺(1.43 g, 11.06 mmol)溶於乙腈(15 mL)中，冷卻至0℃，緩慢加入化合物AA_117-2(3.00 g, 10.14 mmol)。在0℃下攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)得到目標化合物BB-32-1(棕色膠狀物, 3.7 g, 產率94.4%)。LC/MS *m/z*: 329.8 [M-Boc+H]⁺

步驟2：化合物BB-32-2的合成

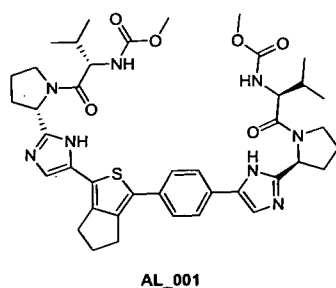
【0203】以BB-32-1 (3.93 g, 9.13 mmol)、醋酸鉍(7.04 g, 91.34 mmol)為原料，按照參考例31 (BB-31) 步驟2的合成方法，得到化合物BB-32-2(3.0 g, 產率85.0%)。LCMS m/z : 310.0 $[M-Boc+H]^+$

步驟3：化合物BB-32的合成

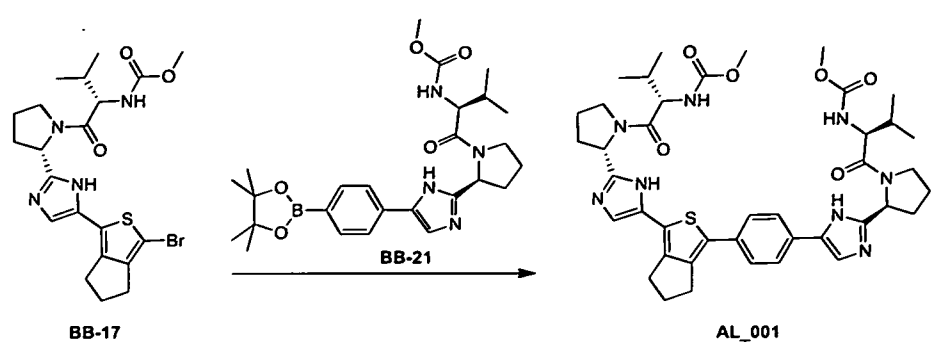
【0204】以化合物BB-32-2(3.0 g, 7.31 mmol)、氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA, 4 M, 100 mL)、化合物BB-1-6(566 mg, 2.96 mmol)、二異丙基乙基胺(1.31 g, 10.10 mmol)、HATU (1.65 g, 4.33 mmol)為原料，按照參考例31 (BB-31) 步驟3的合成方法，得到化合物BB-32(黃色固體, 0.60 g, 產率43%)。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.49 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 5.70 (d, $J = 8.0$ Hz), 5.31 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 0.88 (m, 1 H).

實施例 1：AL_001



合成路線：



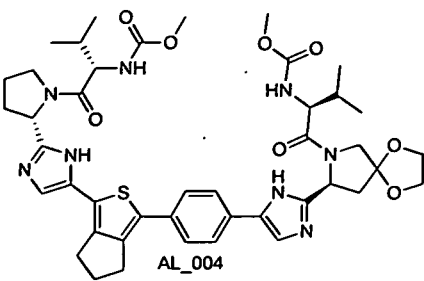
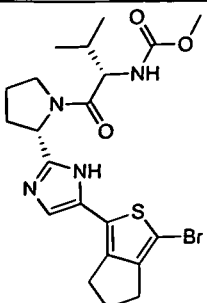
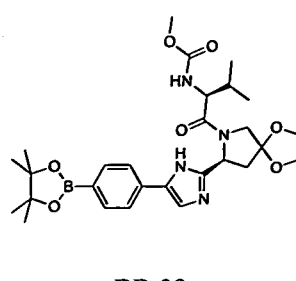
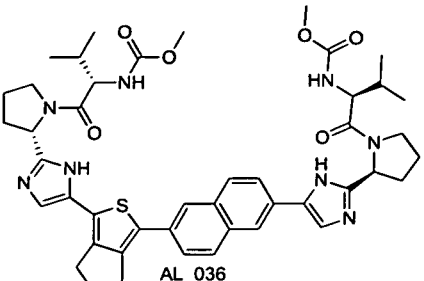
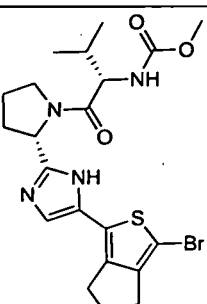
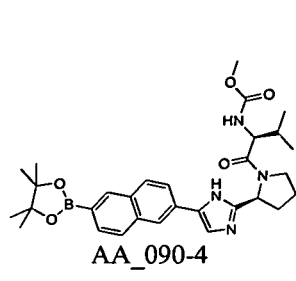
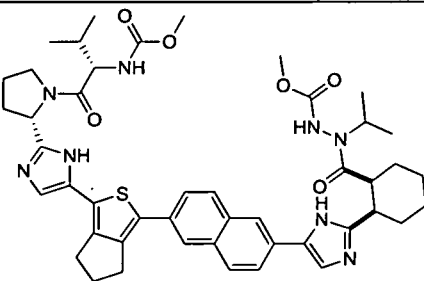
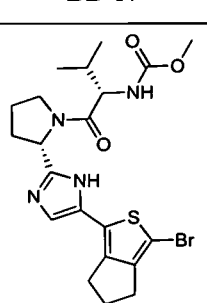
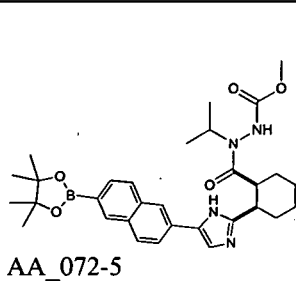
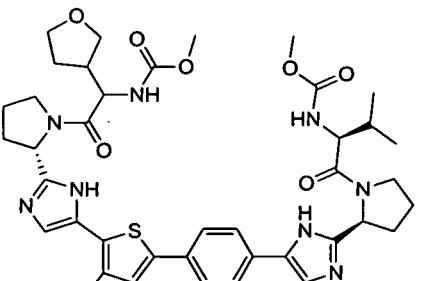
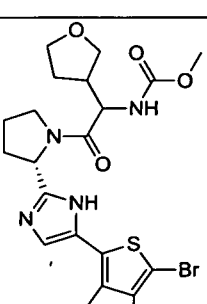
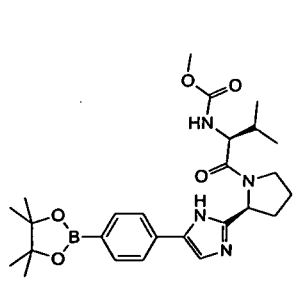
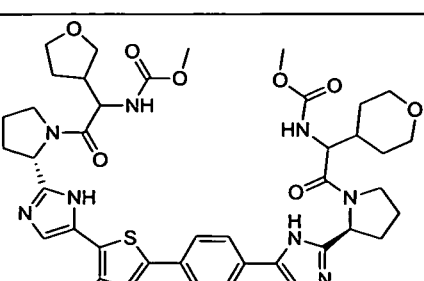
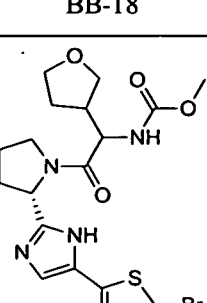
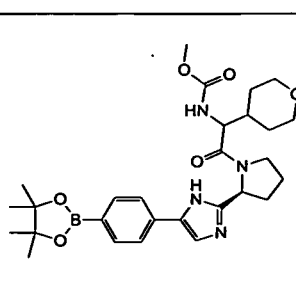
步驟 1：化合物 AL_001 的合成

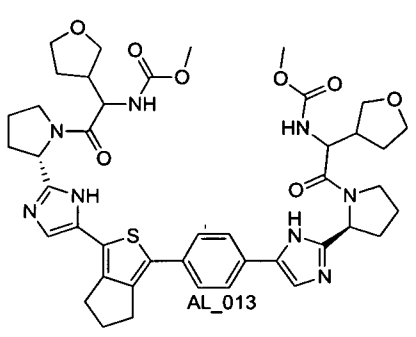
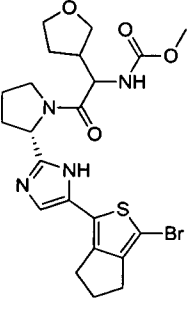
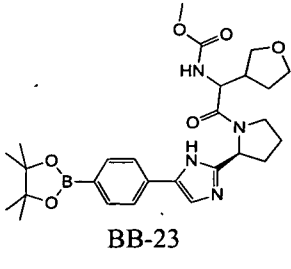
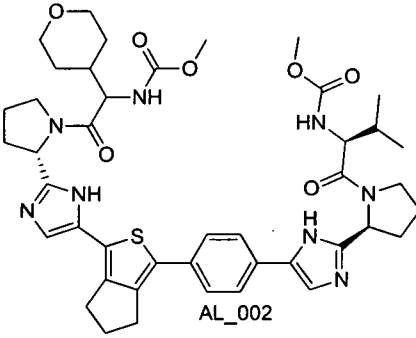
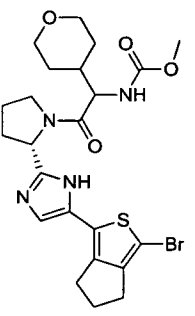
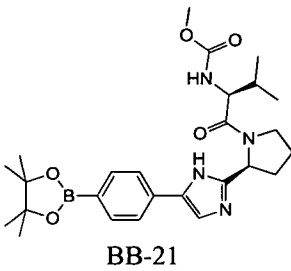
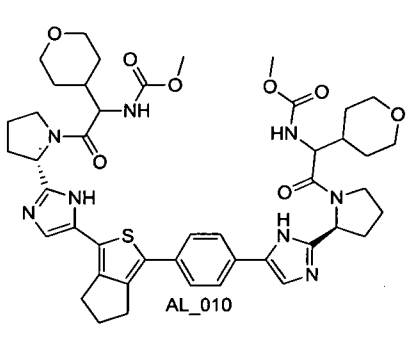
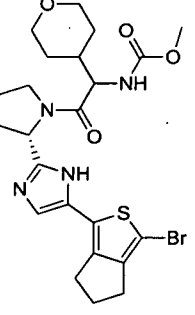
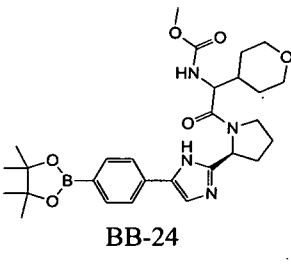
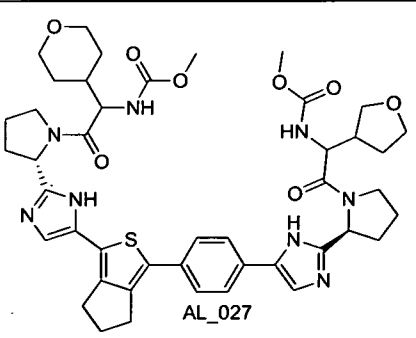
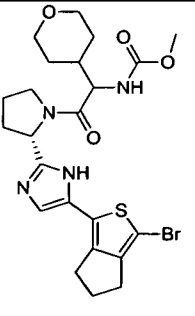
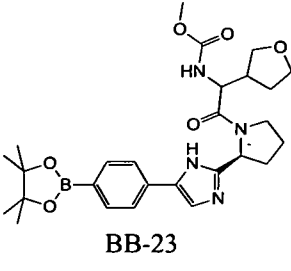
【0205】 室溫下，將化合物BB-17 (40 mg, 0.081 mmol)、BB-21(44.4 mg, 0.090 mmol)溶於DMF/ THF/H₂O(1.5 mL/1.5 mL/1.5 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(17.3 mg, 0.163 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(6 mg, 0.0081 mmol)。在氮氣保護下加熱至100℃，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AL_001 (黃色固體，14.3 mg，產率22.4%)。MS *m/z*: 785.3 [M+H]⁺

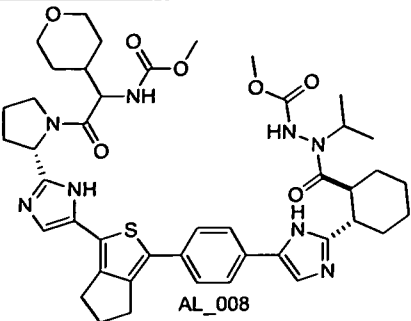
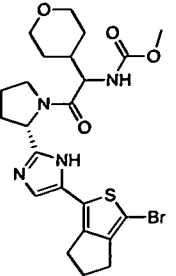
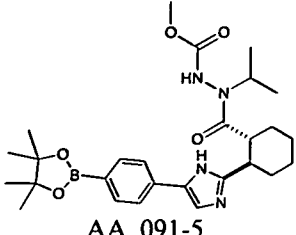
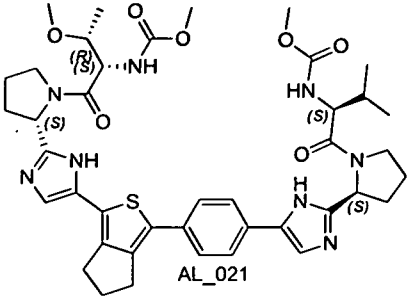
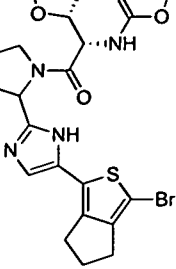
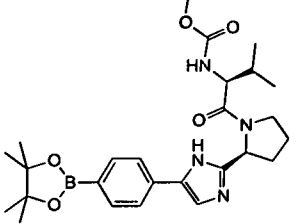
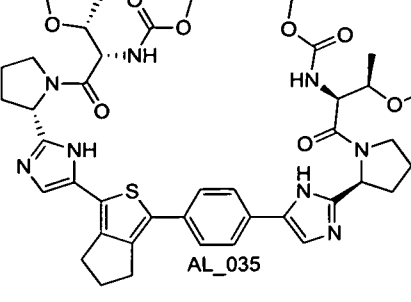
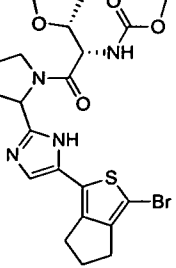
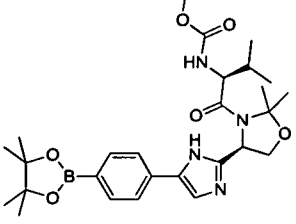
參照 AL_001 中步驟 1 的合成方法，合成下表中化合物:

實 施 例	結構	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>
2	AL_026	BB-17	BB-23	813.4 [M+H] ⁺

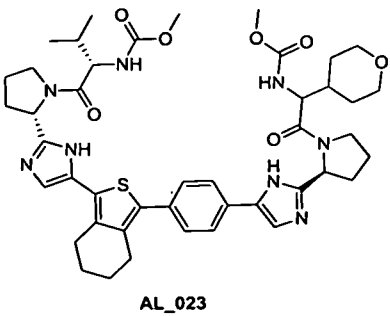
3	 AL_034	 BB-17	 BB-25	801.5 [M+H] ⁺
4	 AL_012	 BB-17	 AA_091-5	799.5 [M+H] ⁺
5	 AL_011	 BB-17	 AA_117_4	817.5 [M+H] ⁺
6	 AL_005	 BB-17	 BB-27	408.4 [M/2+H] ⁺
7	 AL_037	 BB-17	 BB-26	757.4 [M+H] ⁺

8	 AL_004	 BB-17	 BB-28	843.7 [M+H] ⁺
9	 AL_036	 BB-17	 AA_090-4	835.6 836.0 [M+H] ⁺
10	 AA_181	 BB-17	 AA_072-5	849.5 [M+H] ⁺
11	 AL_030	 BB-18	 BB-21	813.6 [M+H] ⁺
12	 AL_028	 BB-24	 BB-24	428.4 [M/2+H] ⁺

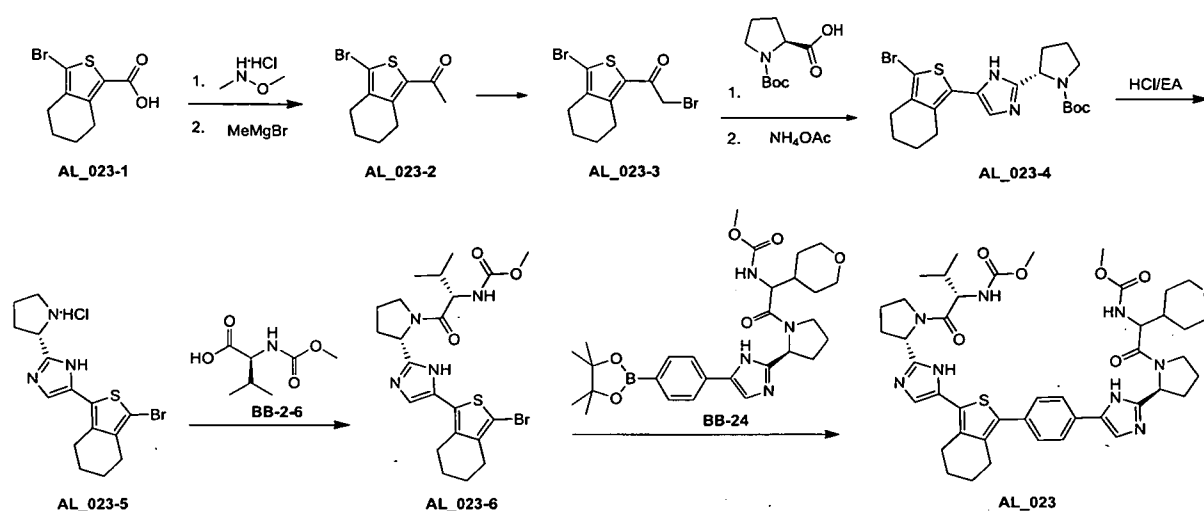
		BB-18		
13	 AL_013	 BB-18	 BB-23	841.7 [M+H] ⁺
14	 AL_002	 BB-19	 BB-21	827.3 [M+H] ⁺
15	 AL_010	 BB-19	 BB-24	869.5 869.7 [M+H] ⁺
16	 AL_027	 BB-19	 BB-23	428.4 [M/2+H] ⁺

17	 AL_008	 BB-19	 AA_091-5	421.5 421.2 [M/2+H] ⁺
18	 AL_021	 BB-20	 BB-21	801.4 [M+H] ⁺
19	 AL_035	 BB-20	 BB-27	817.3 [M+H] ⁺

實施例 20：AL_023



合成路線：



步驟 1：化合物 AL_023-2 的合成

【0206】室溫下，將化合物AL_023-1(1.5 g, 5.75 mmol)、N,O-二甲脣胺鹽酸鹽(613 mg, 6.29mmol)、二異丙基乙基胺(1.5 g, 11.63 mmol)溶於DMF(10 mL)，加入HATU(2.4 g, 6.32 mmol)。於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後，加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到脣胺中間體(黃色固體，1.65 g, 產率94.3%)。將上述脣胺中間體(1.4 g, 4.6 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，冷卻至-20℃，緩慢滴加甲基溴化鎂的乙醚溶液(3 mol/L, 5 mL, 15 mmol)，滴畢，於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→5:2)得到目標化合物AL_023-2 (黃色液體，0.9 g, 產率75.6%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.04 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.78-1.76 (m, 4 H)

步驟 2：化合物 AL_023-3 的合成

【0207】將化合物AA_023-2(2.5 g, 9.65 mmol)溶於四氫呋喃(100 mL)，冰浴冷卻至5°C以下，加入苯基三甲基三溴化銨(4.3 g, 9.65 mmol)。於室溫攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→2:1)得到目標化合物AL_023-3 (黃色液體，3.3 g，產率85.3%)。MS m/z : 338.7 $[M+H]^+$

步驟 3：化合物 AL_023-4 的合成

【0208】將化合物AL_023-3(3.3 g, 9.76 mmol)與碳酸鉀(4 g, 28.99 mmol)懸浮於DMF(20 mL)中，於室溫下加入Boc-L-脯氨酸(3.1 g, 14.41 mmol)。於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑後得到黃色中間體。將上述中間體溶於甲苯(100 mL)，加入醋酸銨(3.42 g, 44.5 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(30 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3:2→1:4)得到目標化合物AL_023-4 (淡黃色粉末，2.75g，產率62.3%)。MS m/z : 454.0 $[M+H]^+$

步驟 4：化合物 AL_023-5 的合成

【0209】將化合物AL_023-4(0.25 g, 0.553 mmol)加入到氯化氫/乙酸乙酯溶液(HCl/EA, 4 mol/L, 5 mL)中，於室溫攪拌1小時。TLC檢測反應完畢後旋乾溶

劑，得到目標化合物AL_023-5（灰白色固體，0.190 g，收率 88.3%）。產品無需純化，直接應用於下一步。MS m/z : 353.8 $[M+H]^+$

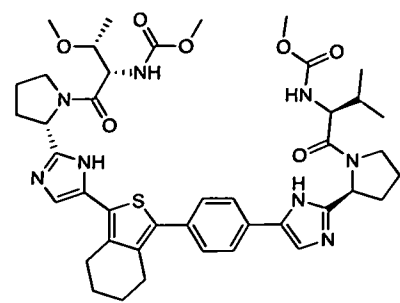
步驟 5：化合物 AL_023-6 的合成

【0210】 將化合物AL_023-5(195 mg, 0.502 mmol)、N-Moc-L-纈氨酸(BB-2-6, 117 mg, 0.612mmol)、二異丙基乙基胺(143 mg, 1.11 mmol)溶於DMF(10 mL)，加入HATU(253 mg, 0.661 mmol)，於室溫攪拌1小時。TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1 → 1:1)得到目標化合物AL_023-6（淡黃色粉末，225.6 mg，產率88.3%）。MS m/z : 511.0 $[M+H]^+$

步驟 6：化合物 AL_023 的合成

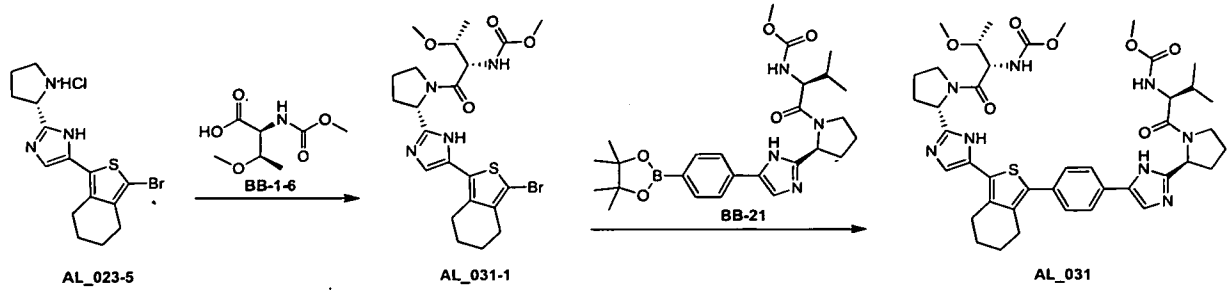
【0211】 室溫下，將化合物AL_023-6(40 mg, 0.078 mmol)、BB-24(51 mg, 0.094 mmol)溶於DMF/ THF/H₂O (2ml/2 mL/2 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(17 mg, 0.157mmol)和Pd(dppf)Cl₂(4 mg, 0.005 mmol)。在氮氣保護下加熱至100℃，攪拌8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AL_023（白色固體，24 mg, 產率36%）。MS m/z : 421.5 $[M/2+H]^+$

實施例 21：AL_031



AL_031

合成路線：



步驟 1：化合物 AL_031-1 的合成

【0212】 化合物AL_031-1可根據AL_023中步驟5 製備。LCMS *m/z*: 526.8

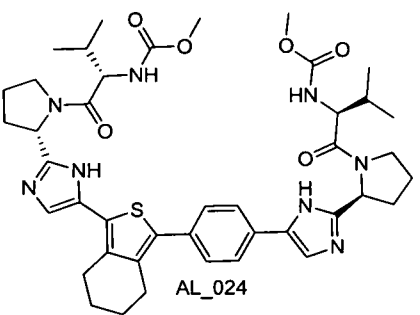
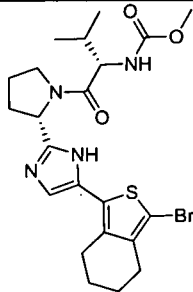
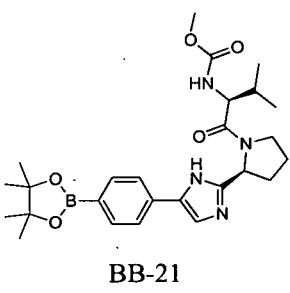
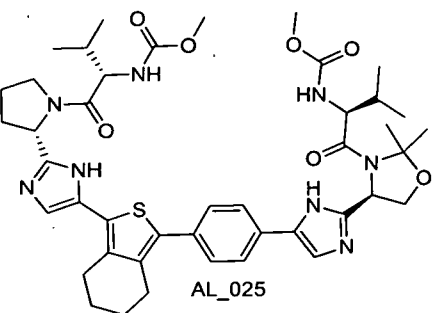
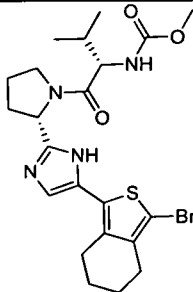
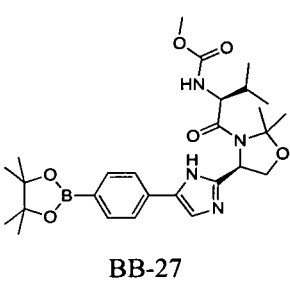
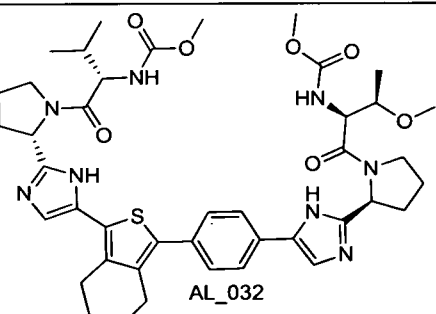
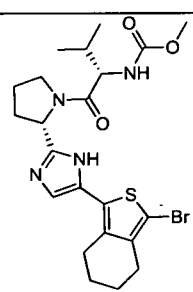
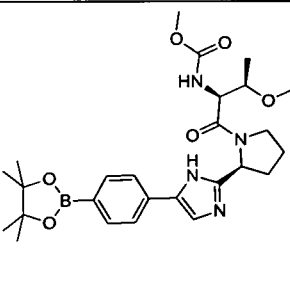
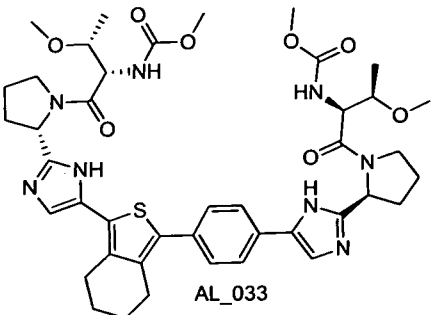
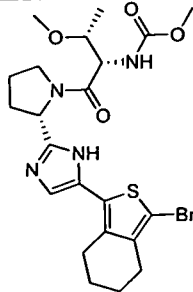
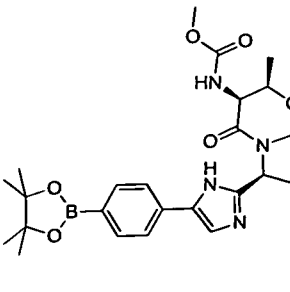
[M+H]⁺

步驟 2：化合物 AL_031 的合成

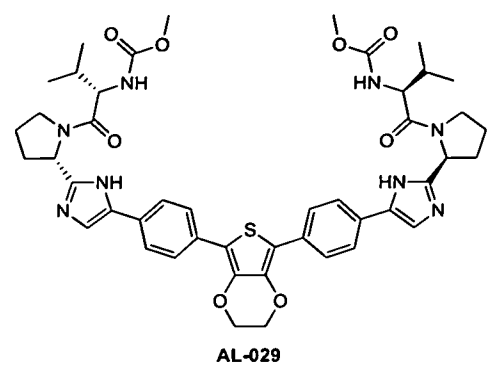
【0213】 化合物AL_031可根據AL_023中步驟6 製備。LCMS *m/z*: 408.5

[M/2+H]⁺

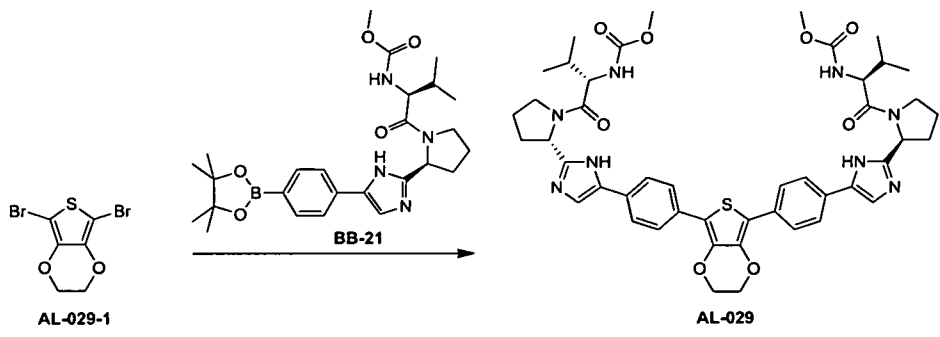
參照 AL_023 中步驟 6 的合成方法，合成下表中化合物：

實 施 例	結構	片段 1	片段 2	MS <i>m/z</i>
22	 AL_024	 AL_023-6	 BB-21	400.4 [M/2+H] ⁺
23	 AL_025	 AL_023-6	 BB-27	415.5 [M/2+H] ⁺
24	 AL_032	 AL_023-6	 BB-25	408.5 [M/2+H] ⁺
25	 AL_033	 AL_031-1	 BB-25	416.5 [M/2+H] ⁺

實施例 26：AL_029



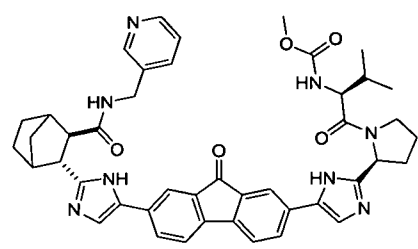
合成路線：



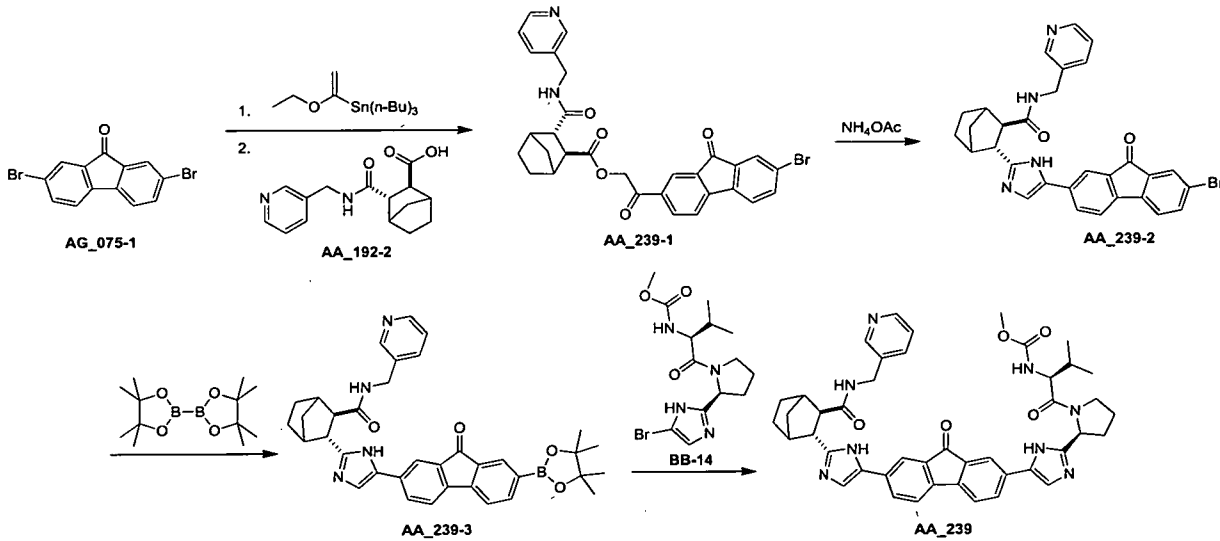
步驟 1：化合物 AL_029 的合成

【0214】 室溫下，將化合物AL_029-1(100 mg, 0.333 mmol)、BB-21(364 mg, 0.733 mmol)溶於DMF/ THF/H₂O(1.5 mL/1.5 mL/1.5 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(141.3 mg, 1.33 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(48.8 mg, 0.067 mmol)。在氮氣保護下加熱至100℃，攪拌過夜，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AL_029（黃色固體，14.1 mg，產率4.8%）。MS *m/z*: 880.1 [M+H]⁺

實施例 27：AA_239



合成路線：



步驟 1：化合物 AA_239-1 的合成

【0215】 將化合物AG_075-1 (2 g, 5.92 mmol)、三丁基（1-乙氧基乙烯基）錫(2.34 g, 5.92 mmol)溶於二氧六環(20 mL)中，氮氣保護下加入Pd(dppf)Cl₂(870 mg, 1.28mmol)和Pd(PPh₃)₄(1370 mg, 1.28mmol)。在氮氣保護下升溫至80℃，攪拌4小時。TLC檢測反應完畢後冷卻到室溫，加入水(8 mL)，然後加入NBS(4.2 g, 23.67 mmol)，於室溫攪拌12小時。TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，然後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，減壓除去溶劑得到α-溴代酮中間體；無需純化，直接應用於下一步。將上述α-溴代酮中間體與碳酸鉀 (1.64 g, 11.84 mmol) 懸浮於DMF (20 mL) 中，於室溫下加入化合物AA_192-2 (2.1 g, 7.7 mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，無水

硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_239-1 (1.1 g, 兩步產率36.3%)。LCMS m/z : 575.1 $[M+H]^+$

步驟 2：化合物 AA_239-2 的合成

【0216】室溫下，將化合物AA_239-1(1 g, 1.74 mmol)溶於甲苯(100 mL)，加入醋酸鉍(1.34 g, 17.4 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(100 mL)，用飽和食鹽水(30 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_239-2(白色固體, 0.45 g, 產率46.3%)。LCMS m/z : 555.1 $[M+H]^+$

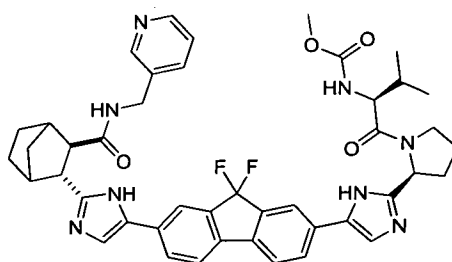
步驟 3：化合物 AA_239-3 的合成

【0217】室溫下，將化合物AA_239-2(150 mg, 0.27mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(345 mg, 1.37mmol)溶於二氧六環(10 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(213 mg, 2.17mmol)和Pd(dppf)Cl₂(40 mg, 0.054mmol)。在氮氣保護下加熱至110℃，攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4)得到目標化合物AA_239-3(白色固體, 115 mg，產率70.5%)。LCMS m/z : 601.1 $[M+H]^+$

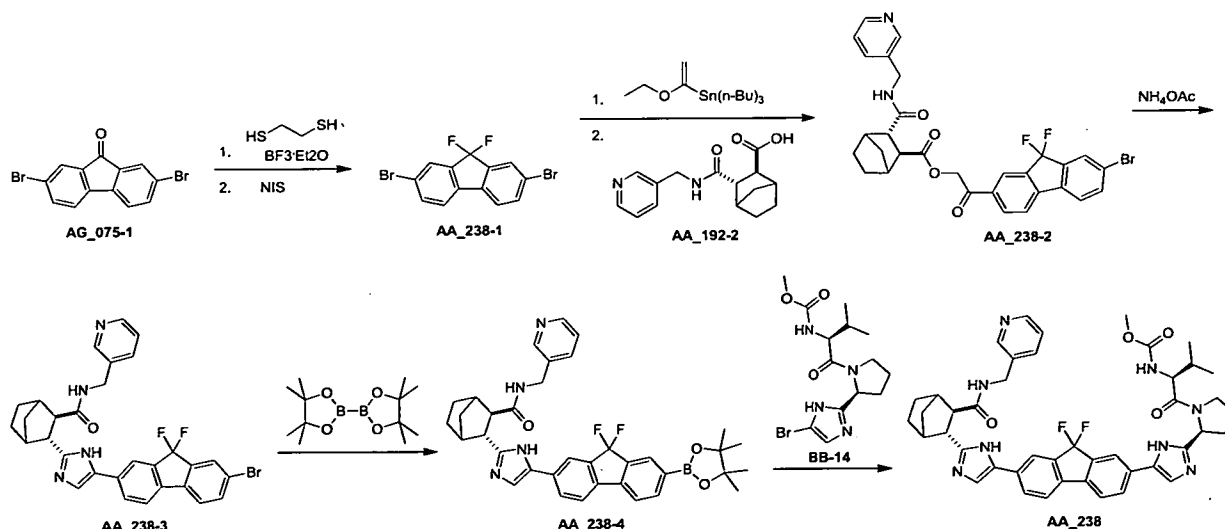
步驟 4：化合物 AA_239 的合成

【0218】 將化合物AA_239-3(30 mg, 0.049 mmol)，化合物BB-14(23 mg, 0.059mmol)溶於四氫呋喃/乙二醇二甲醚/水(2 mL/ 2 mL/ 2 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(11 mg, 0.099mmol)和Pd(dppf)Cl₂(5 mg, 0.0098 mmol)。在氮氣保護下升溫至100℃，反應8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AA_239 (白色固體, 8 mg, 產率21.8%)。LCMS *m/z*: 384.2 [M/2+H]⁺

實施例 28：AA_238



合成路線：



步驟 1：化合物 AA_238-1 的合成

【0219】 將化合物AG_075-1(15 g, 44.38 mmol)、1,2-乙二硫醇 (5 g, 53.26mmol)溶於氯仿(10 mL)，滴加BF₃.Et₂O(5.5 ml, 44.38 mmol)。在氮氣保護下

升溫至回流，攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(10 mL)淬滅反應，以氯仿(30 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑得到縮硫酮中間體(白色固體, 17.5 g, 產率88.3%)。將N-碘代丁二醯亞胺(NIS, 13.6 g, 60.36 mmol)溶於二氯甲烷(50 mL)，冷卻至-78 °C，在氮氣保護下加入吡啶氫氟酸鹽(3.6 g, 36.22 mmol)。在此溫度下攪拌1小時，加入上述縮硫酮中間體(5 g, 12.07 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液，在-78 °C下繼續攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑得到目標化合物AA_238-1(棕色液體, 3.2 g, 產率78.3%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H)

步驟 2：化合物 AA_238-2 的合成

【0220】將化合物AA_238-1(7.48g, 20.77 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(7.5 g, 20.77 mmol)溶於二氧六環(100 mL)中，氮氣保護下加入Pd(dppf)Cl₂(3 g, 4.15mmol)和Pd(PPh₃)₄(4.8 g, 4.15mmol)。在氮氣保護下升溫至80°C，攪拌4小時。TLC檢測反應完畢後冷卻到室溫，加入水(20 mL)，然後加入NBS(15 g, 83.07 mmol)，於室溫攪拌12小時。TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，然後用乙酸乙酯(50 ml×3)萃取，減壓除去溶劑得到 α -溴代酮中間體；無需純化，直接應用於下一步。將上述 α -溴代酮中間體與碳酸鉀(1.5 g, 11.09 mmol)懸浮於DMF(20 mL)中，於室溫下加入化合物AA_192-2(1.98 g, 7.21 mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，

過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_238-2(1.3 g, 兩步產率46.3%)。LCMS m/z : 596.8 $[M+H]^+$

步驟 3：化合物 AA_238-3 的合成

【0221】室溫下，將化合物AA_238-2(2.1 g, 4.45 mmol)溶於甲苯(100 mL)，加入醋酸銨(3.42 g, 44.5 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(100 mL)，用飽和食鹽水(30 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_238-3(白色固體, 1.3 g, 產率62.3%)。LCMS m/z : 577.1 $[M+H]^+$

步驟 4：化合物 AA_238-4 的合成

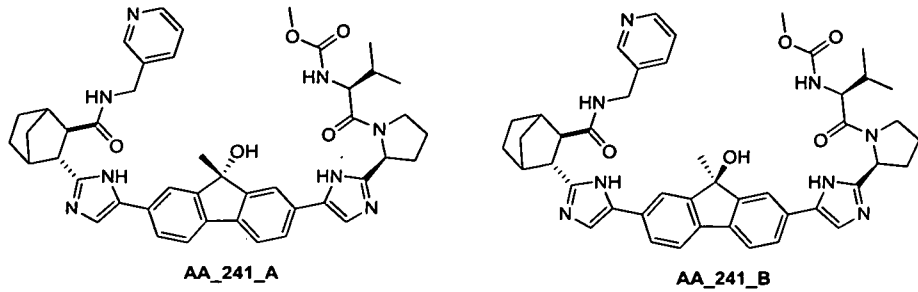
【0222】室溫下，將化合物AA_238-3(150 mg, 0.26 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(331 mg, 1.13mmol)溶於二氧六環 (10 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(205 mg, 2.09mmol)和Pd(dppf)Cl₂(40 mg, 0.052mmol)。在氮氣保護下加熱至110℃，攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4)得到目標化合物AA_238-4 (白色固體, 105 mg，產率66%)。LCMS m/z : 623.3 $[M+H]^+$

步驟 5：化合物 AA_238 的合成

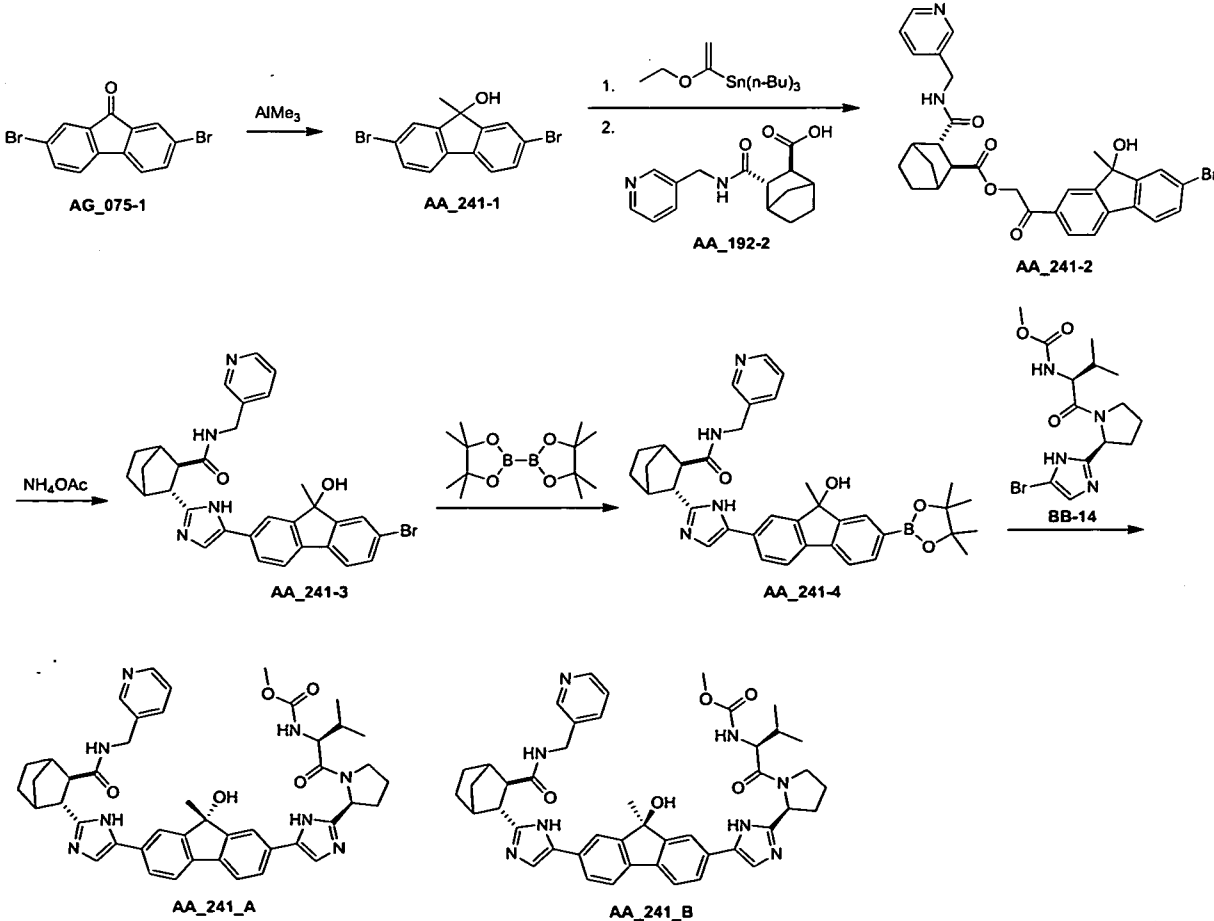
【0223】將化合物AA_238-4(20 mg, 0.032 mmol)、化合物BB-14(15 mg, 0.039mmol)溶於四氫呋喃/乙二醇二甲醚/水(2 mL/ 2 mL/ 2 mL)混合溶劑中，在氮

氣保護下加入碳酸鈉(9 mg, 0.064mmol)和Pd(dppf)Cl₂(5 mg, 0.0064 mmol)。在氮氣保護下升溫至100℃，反應8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AA_238 (白色固體, 8.2 mg, 產率27.8%)。LCMS *m/z*: 395.2 [M/2+H]⁺

實施例 29：AA_241_A 和 AA_241_B



合成路線：



步驟 1：化合物 AA_241-1 的合成

【0224】將化合物AG_075-1(1 g, 2.96 mmol)溶於甲苯(10 mL)，冷卻至0 °C，在氮氣保護下滴加三甲基鋁(5.92 ml, 11.83 mmol)。於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至0 °C，加入水(10 mL)淬滅反應，以二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_241-1(黃色液體, 0.82 g，產率82.3%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.68 (m, 2 H), 7.49 (m, 4 H), 1.719 (s, 3 H)

步驟 2：化合物 AA_241-2 的合成

【0225】將化合物AA_241-1(1 g, 2.84 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.03 g, 2.84 mmol)溶於二氧六環 (20 mL)中，氮氣保護下加入Pd(dppf)Cl₂(417 mg, 0.57mmol)和Pd(PPh₃)₄(657 mg, 0.57mmol)。在氮氣保護下升溫至80°C，攪拌4小時。TLC檢測反應完畢後冷卻到室溫，加入水(4 mL)，然後加入NBS(2 g, 11.36 mmol)，於室溫攪拌12小時。TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，然後用乙酸乙酯(50 ml×3)萃取，減壓除去溶劑得到 α -溴代酮中間體；無需純化，直接應用於下一步。將上述 α -溴代酮中間體與碳酸鉀(0.78 g, 5.68 mmol)懸浮於DMF(20 mL)中，於室溫下加入化合物AA_192-2(1.01 g, 3.69 mmol)。於室溫攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標化合物AA_241-2 (黃色固體, 0.65 g, 兩步產率40.3%)。LCMS *m/z*: 591.1

[M+H]⁺

步驟 3：化合物 AA_241-3 的合成

【0226】室溫下，將化合物AA_241-2(650 mg, 1.11 mmol)溶於甲苯 (100 mL)，加入醋酸鉍(853 mg, 11.1 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(100 mL)，用飽和食鹽水(30 mL×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4)得到目標化合物AA_241-3 (白色固體, 320 mg, 產率52.3%)。LCMS m/z : 571.1 $[M+H]^+$

步驟 4：化合物 AA_241-4 的合成

【0227】室溫下，將化合物AA_241-3(120 mg, 0.21mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(269 mg, 1.06mmol)溶於二氧六環(10 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(166 mg, 1.69mmol)和Pd(dppf)Cl₂(36 mg, 0.044mmol)。在氮氣保護下加熱至110℃，攪拌2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1→1:4)得到目標化合物AA_241-4(白色固體, 85 mg，產率66%)。LCMS m/z : 617.2 $[M+H]^+$

步驟 5：化合物 AA_241_A 與 AA_241_B 的合成

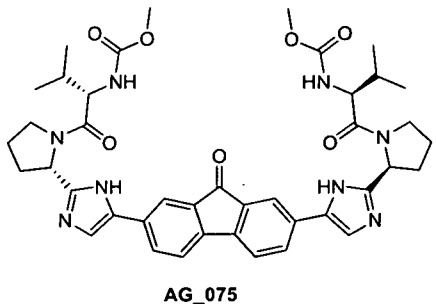
【0228】將化合物AA_241-4(70 mg, 0.114 mmol)、化合物BB-14(213 mg, 0.568mmol)溶於四氫呋喃/乙二醇二甲醚/水(2 mL/ 2 mL/ 2 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(97 mg, 0.911mmol)和Pd(dppf)Cl₂(15 mg, 0.023 mmol)。在氮氣保護下升溫至100℃，反應8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾

液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相(表3，方法6)製備分離得到目標化合物

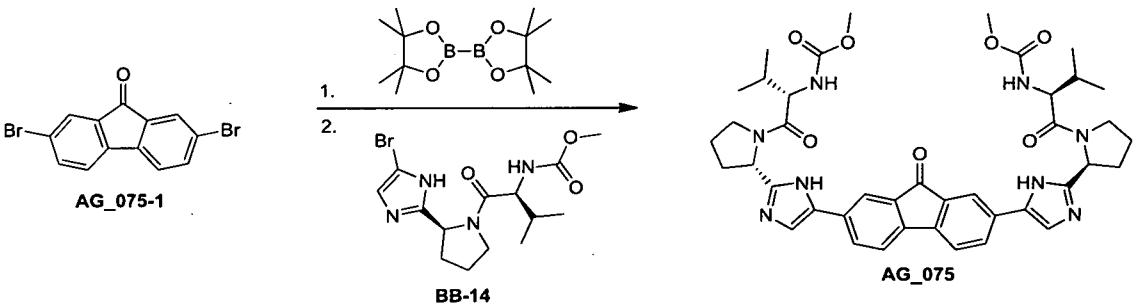
AA_241_A(白色固體, 7 mg)和AA_241_B(白色固體, 7 mg)，產率17.8%。

AA_241_A: LCMS m/z : 384.1 $[M/2+H]^+$ 。AA_241_A: LCMS m/z : 384.1 $[M/2+H]^+$

實施例 30：AG_075



合成路線：

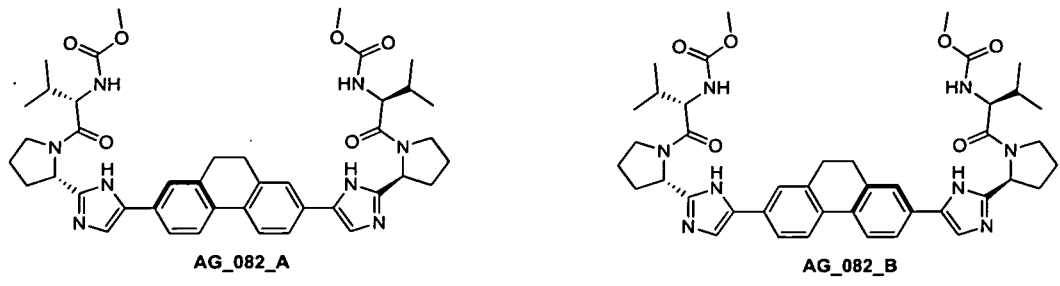


步驟 1：化合物 AG_075 的合成

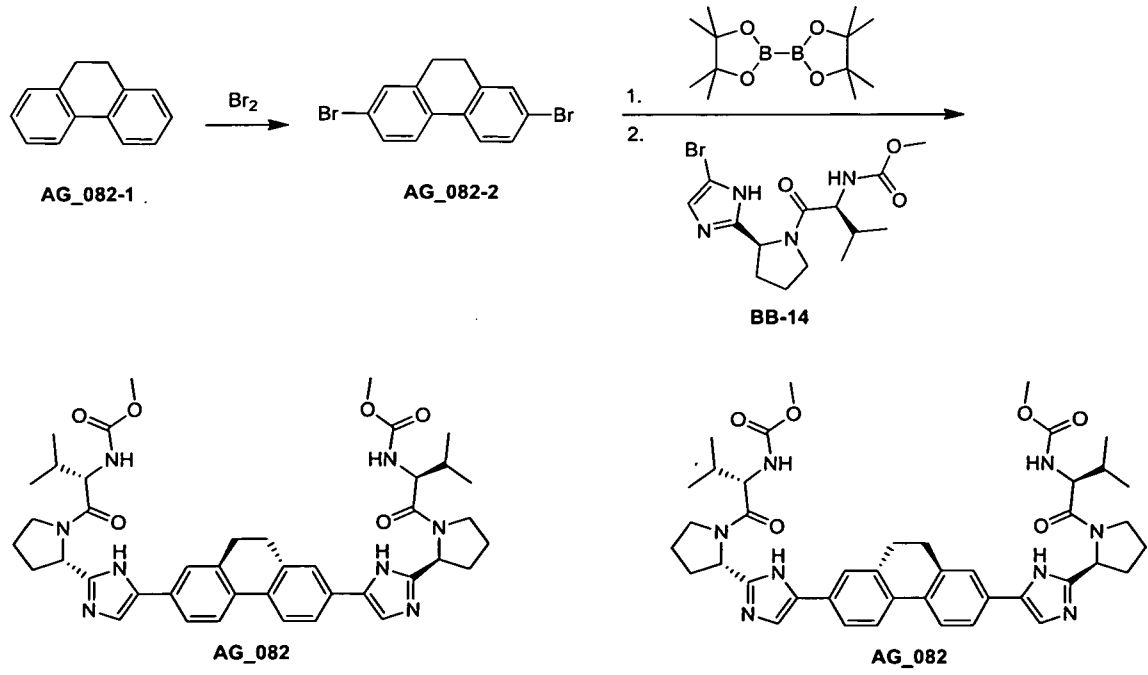
【0229】室溫下，將2,7-二溴-9-芴酮(AG_075-1, 0.2 g, 0.59mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.6 g, 2.37mmol)溶於二氧六環(10 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(350 mg, 3.55mmol)和Pd(dppf)Cl₂(100 mg, 0.12mmol)。在氮氣保護下升溫至110℃，反應2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4)得到白色固體(0.198 g, 產率77.3%)。將上述白色固體(30 mg, 0.069 mmol)，化合物BB-14(78 mg, 0.208mmol)溶於四氫呋喃/乙二醇二甲醚/水(2 mL/ 2 mL/ 2 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加

入碳酸鈉(37 mg, 0.35mmol)和Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)。在氮氣保護下升溫至100℃，反應8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相(表3，方法6)製備分離得到目標化合物AG_075 (白色固體, 14 mg, 產率26.4%)。 LCMS *m/z* 83.4 [M/2+H]⁺

實施例31：AG_082_A 和AG_082_B



合成路線：



步驟 1：AG_082-2 的合成

【0230】 將9,10-二氫菲(AG_082-1, 5 g, 27.74 mmol)溶於二氯甲烷(50 mL)，加入鐵粉(78 mg, 1.39 mmol)。冷卻至0℃，滴加液溴(9.8 g, 61.03 mmol)。

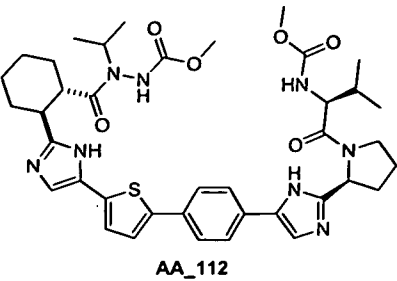
於室溫攪拌8小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 mL)淬滅反應，以二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→3:2)得到目標AG_082-2(白色固體, 6.2 g, 產率65.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.59-7.57 (m, 2 H), 7.46-7.41 (m, 4 H), 2.88-2.86 (m, 4 H)

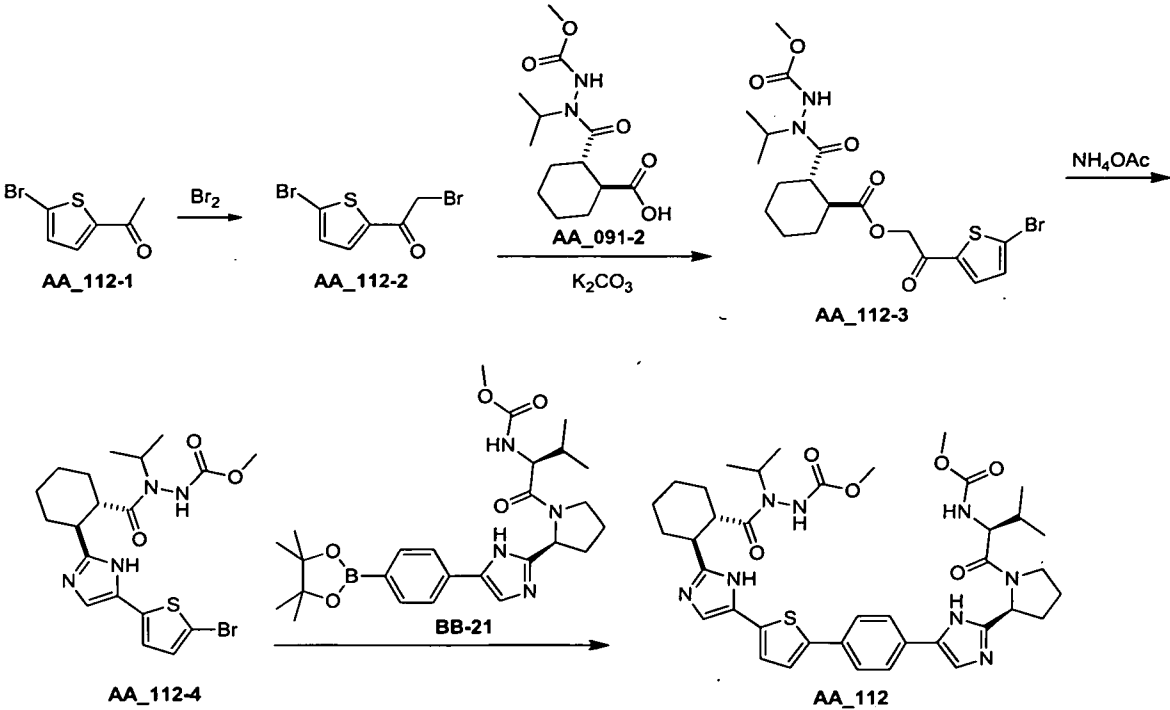
步驟 2：化合物 AG_082_A 與 AG_082_B 的合成

【0231】室溫下，將化合物AG_082-2(0.2 g, 0.59mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.6 g, 2.37mmol)溶於二氧六環(10 mL)，在氮氣保護下加入醋酸鉀(350 mg, 3.55mmol)和Pd(dppf)Cl₂(100 mg, 0.12mmol)。在氮氣保護下升溫至110℃，反應2小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→1:4)得到白色固體(0.198 g, 產率77.34%)。將上述白色固體(40 mg, 0.093 mmol)、化合物BB-14(104 mg, 0.278mmol)溶於四氫呋喃/乙二醇二甲醚/水(2 mL/ 2 mL/ 2 mL)混合溶劑中，在氮氣保護下加入碳酸鈉(59 mg, 0.56mmol)和Pd(dppf)Cl₂(15 mg, 0.018 mmol)。在氮氣保護下升溫至100℃，反應8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AG_082_A(白色固體, 7 mg)和AG_082_B(白色固體, 7 mg)，產率20.8%。AG_082_A: LCMS m/z : 383.4 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$ 。AG_082_B: LCMS m/z : 383.4 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

實施例 32：AA_112



合成路線：



步驟 1：化合物 AA_112-2 的合成

【0232】 將2-乙醯基-5-溴噻吩(AA_112-1, 2.5 g, 12.18 mmol)溶於氯仿(5 mL)。冰浴冷卻至5℃以下，滴加液溴(1.95 g, 12.19 mol)。於室溫攪拌3小時，TLC 檢測反應完畢後旋乾溶劑後加入水(10 ml)淬滅反應，以二氯甲烷(50 ml×3)萃取。合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1→4:1)得到目標化合物AA_112-2 (黃色油狀物，2.6 g，產率74.28%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H)

步驟 2：化合物 AA_112-3 的合成

【0233】將化合物AA_091-2(1.1 g, 3.87 mmol)與碳酸鉀(0.97g, 7.04 mmol)懸混於DMF(20 ml)中，於室溫下加入化合物AA_112-2(1g, 3.52 mmol)。於室溫攪拌1小時，TLC檢測反應完畢後加入水(10 ml)淬滅反應，以乙酸乙酯(50 ml $\times$ 3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1 $\rightarrow$ 3:2)得到目標化合物AA_112-3(白色固體，1.4 g，產率82.3%)。LC/MS m/z : 490.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 3：化合物 AA_112-4 的合成

【0234】室溫下，將化合物AA_112-3(530 mg, 1.08 mmol)溶於甲苯(20 ml)，加入醋酸銨(508 mg, 6.5 mmol)。在氮氣保護下升溫至回流，攪拌12小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，加入水(10 ml)淬滅反應，以乙酸乙酯(30 ml $\times$ 3)萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓除去溶劑，殘留物經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 9:1 $\rightarrow$ 3:2)得到目標化合物AA_112-4(白色固體，0.38 g，產率74.8%)。LC/MS m/z : 470.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟 4：化合物 AA_112 的合成

【0235】室溫下，將化合物AA_112-4(50 mg, 0.106 mmol)、BB-21 (64 mg, 0.128mmol)溶於DMF/ THF/ H_2O (2 ml/2 ml/2 ml)混合溶劑中，在氮氣保護下加入

碳酸鈉(23 mg, 0.213mmol)和Pd(dppf)Cl₂(3 mg, 0.0105 mmol)。在氮氣保護下加熱至100℃，攪拌8小時，TLC檢測反應完畢後冷卻至室溫，過濾，濾液旋乾溶劑後，殘留物經高效液相製備分離得到目標化合物AA_112（白色粉末，24 mg，產率29.6%）。LC/MS *m/z*: 380.5 [M/2+H]⁺

實驗例1：體外評價

實驗目的：

【0236】 用HCV 基因型1a (HCV-1a) 和1b (HCV-1b) 穩轉複製子(replicon) 細胞測定抗HCV化合物的EC₅₀和CC₅₀值。基因型1a複製子來源為H77克隆，含有K1691R、K2040R和S2204I適應性突變。基因型1b複製子來源為Con1克隆，含有E1202G、T1280I和 K1846T適應性突變。

背景介紹：

【0237】 HCV 1a (HCV-1a) 和1b (HCV-1b) 基因型亞基因組複製子系統含有相關HCV基因亞型非結構蛋白基因、G418抗性基因NEO和螢光素酶基因，使得HCV相關蛋白及螢光素酶可在細胞中穩定表達。通過檢測螢光素酶基因的表達高低可以確定HCV複製子的複製水準的高低。因此，該系統作為體外篩選抗HCV化合物活性的模型。

實驗材料：

HCV複製子細胞系：HCV-1a和HCV-1b 細胞。

細胞培養液：DMEM (Invitrogen, Cat.# 11960077) 培養液，加 10%胎牛血清 (FBS, Sigma, Cat.# 12003C) 和1%雙抗(青黴素5000 IU/mL、鏈黴素10 mg/mL, Hyclone, Cat.# SV30010)。

胰酶(Invitrogen, Cat.# 25200072)。

PBS (Invitrogen, Cat.# 10010023)。

台盼藍(Invitrogen, Cat. # 15250061)。

Cell Titer-fluor (Promega, Cat. # G6082)。

Bright-Glo (Promega, Cat.# E2650)。

CO₂ 培養箱，Thermo 240 I。

Multidrop 自動分液器，Thermo。

POD 810 Plate Assembler 全自動微孔板預處理系統，Labcyte。

Scepter Handheld Automated Cell Counter 掌上型自動細胞計數器，Millipore。

Microplate Spectrophotometer 微孔板分光光度計，Molecular Device。

實驗步驟和方法：

a) 化合物溶液製備、稀釋和加樣：

【0238】 將化合物粉劑溶解於100%DMSO。然後對化合物以5倍稀釋6個點，用Echo聲波移液設備(Echo liquid handler)加到細胞板中。保證DMSO終濃度為0.5%。每個化合物做雙複孔。最高起始濃度為100、10 或1 nM，5倍稀釋，6個點。

b)細胞培養 (HCV-1a或HCV-1b複製子細胞)：

【0239】 1) 吸掉細胞培養的培養上清，用10 mL PBS洗細胞。

【0240】 2) 加入預熱過的胰酶到洗過的細胞培養瓶中，旋轉培養瓶使胰酶均勻覆蓋培養瓶底部。放到 37°C，5% CO₂ 培養箱中消化。

【0241】 3) 每個T150培養瓶用10－15 mL培養液懸浮細胞，吸取0.1 mL用台盼藍溶液稀釋2倍計數。

【0242】 4) 用培養液稀釋細胞到 8×10⁴/mL，用自動分液器(Thermo Scientific)將稀釋好的細胞加入到含化合物的 96 孔板 (Greiner, Cat.# 655090) (100 µL/孔, 8000 cells/孔)。置於37°C，5% CO₂培養箱培養3天。

細胞對照孔：不加化合物，只含 0.5% DMSO。

【0243】 5) 加化學發光底物Cell Titer-fluor 到細胞孔，孵育30分鐘後用化學發光檢測系統Envison(Ex at 405 nm and read at 515 nm)檢測信號。根據發光資料分析化合物對HCV複製子細胞活性的影響，並用於計算CC₅₀值。

【0244】 6) 然後加螢光素酶發光底物Bright-Glo，溫孵5分鐘後用化學發光檢測系統Envison檢測（波長>700 nm）螢光素酶活性；根據螢光素酶資料分析化合物的抗HCV抑制活性並用於計算EC₅₀值。

c) 資料處理和分析：

【0245】 採用GraphPad Prism軟體對抑制百分比（inh%）資料進行非線性擬合分析得到EC₅₀或CC₅₀值。

【0246】 實驗結果見表1：

表1 HCV複製子細胞 EC₅₀/CC₅₀測試結果

供試品	HCV 1b 複製子		HCV 1a 複製子	
	EC ₅₀	CC ₅₀ /nM	EC ₅₀	CC ₅₀ /nM

AL_001	A	>10	D	>100
AL_002	A	>1	C	--
AL_004	B	>1	D	--
AL_005	A	>1	D	--
AL_008	C	>100	--	--
AL_010	A	>1	C	--
AL_011	C	>100	D	--
AL_012	C	>100	D	--
AL_013	A	>5	C	--
AL_021	A	>1	D	--
AL_023	B	>1	D	--
AL_024	B	>50	D	--
AL_025	C	>1	D	--
AL_026	A	>50	D	--
AL_027	A	>50	C	--
AL_028	B	>100	D	--
AL_029	D	>5000	C	--
AL_030	A	>5	C	--
AL_031	B	>1	D	--
AL_032	A	>5	D	--
AL_033	A	>1	D	--
AL_034	A	>5	D	--
AL_035	A	>5	D	--
AL_036	B	>5	C	--
AL_037	A	>100	D	--
AA_181	C	>100	D	--
AA_238	A	>1	C	--
AA_239	A	>1	C	--
AA_241_A	B	>1	D	--
AA_241_B	B	>1	D	--
AG_075	A	>5	B	--
AG_082_A	A	>1	A	--
AG_082_B	A	>1	B	--
AA_112	C	>100	--	--

注：EC₅₀ 表明分子的體外抗丙肝病毒的活性，EC₅₀ 小於 1 uM 即代表化合物具有體外活性。按照活性的大小劃分了四個區間：A (0.001 nM ~ 0.1 nM); B (0.101 nM ~ 1.0 nM)；C(1.001 nM ~ 10.0 nM)；D(10.001 nM ~ 100 nM)。CC₅₀的數值表明分子的體外毒性的大小，數值越大毒性越小。

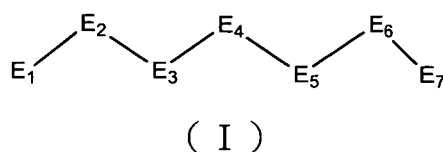
【0247】 結論：本發明化合物具有優異的體外抗丙肝病毒活性。

【符號說明】

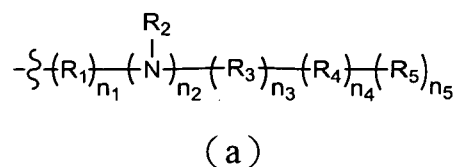
【0248】 無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式(I)所示之化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中， E_1 、 E_7 分別獨立地代表式(a)所示之一結構單元：



其中，

R_1 選自 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(R_{1a})(R_{1b})$ ；

R_3 選自 $C(R_{3a})(R_{3b})$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ；

R_4 選自兩位以上被取代的[鏈烴基、雜鏈烴基、鏈烴雜基、環烴基、雜環基、環雜基]；

R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分別獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 或選擇性地被取代的[OH 、 SH 、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；

選擇性地， R_{1a} 與 R_{1b} 、 R_{3a} 與 R_{3b} 共同形成一個選擇性地被取代的3~6員環烷基；

n_1 或 n_4 分別獨立地選自0或1；

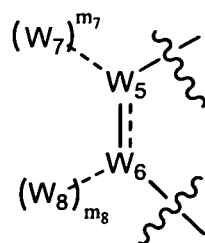
n_2 選自0、1、2、3、4、5或6；

n_3 選自0、1、2、3、4、5或6；且

n_5 選自1、2、3或4；

當 n_1 、 n_2 、 n_3 或 n_4 為0時，其相應部分表示僅起連接作用的單鍵；

E_2 、 E_6 分別獨立地選自 $-C(=O)N(R_{6a})C(R_{6b})(R_{6c})$ 、 CH_2 、單鍵、 O 、 S 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式(b)所示之一結構單元：



(b)

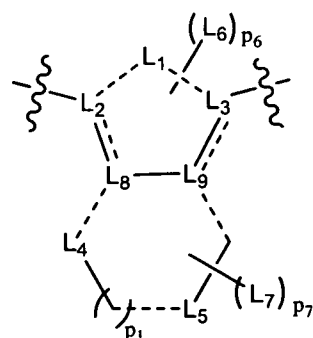
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基或烷氧基；

W_5 、 W_6 分別獨立地代表 C、N、選擇性地被取代的 $[CH_2$ 、CH、NH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ；

W_7 、 W_8 分別獨立地代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $=S$ 或選擇性地被取代的 $[OH$ 、SH、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]， W_7 與 W_8 之間、 W_7 與 W_7 之間、 W_8 與 W_8 之間選擇性地連接成環；且

m_7 、 m_8 選自 0、1、2；

E_3 、 E_5 分別獨立地選自 CH_2 、單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者式 (c) 所示之一結構單元：



(c)

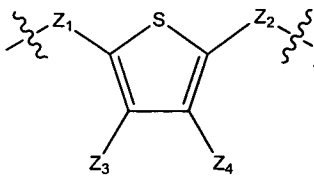
L_1 分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的 $[NH$ 、CH、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或單鍵；

L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_5 、 L_8 、 L_9 分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的[NH、CH、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、 $C\equiv C$ 、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ ；

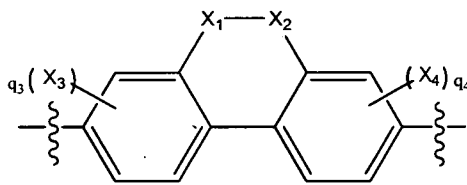
L_6 、 L_7 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或選擇性地被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；且

p_1 、 p_6 、 p_7 分別獨立地選自選自 0、1、2、3、4、5 或 6；

E_4 選自式 (d) 或 (e) 所示之一結構單元：



(d)

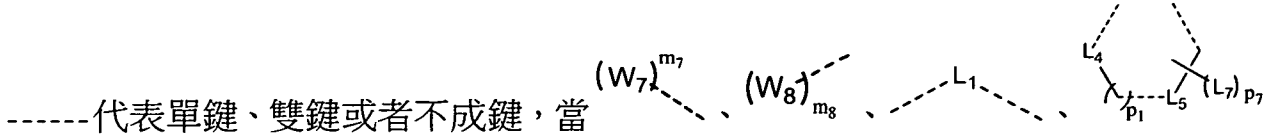


(e)

其中， Z_1 、 Z_2 、 X_1 、 X_2 分別獨立地選自單鍵、O、S、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 或選擇性地被取代的[CH_2 、NH、PH、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]； Z_3 、 Z_4 、 X_3 、 X_4 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或選擇性地被取代的[OH、SH、 NH_2 、 PH_2 、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]， Z_3 與 Z_4 之間選擇性地連接成環；且

q_3 、 q_4 分別獨立地選自 0、1、2 或 3；

-----表示單鍵或雙鍵；且

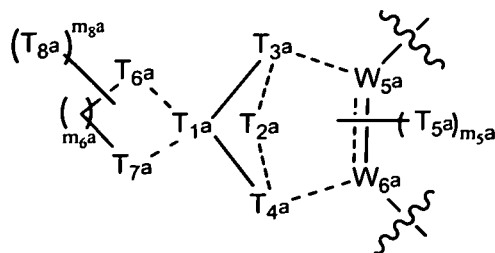


-----代表單鍵、雙鍵或者不成鍵，當

中的-----代表不成鍵時，其相應部分不存在；

選擇性地，該化合物或其藥學上可接受的鹽包含一個或多個掌性中心。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中式 (b) 所示之該結構單元的子結構單元為如式(g)所示之一子結構單元：



(g)

其中，T_{1a}分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的[CH₂-CH₂、CH=CH、CH₂、CH、NH、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

T_{2a}、T_{3a}、T_{4a}分別獨立地選自 C、N、選擇性地被取代的[CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、CH、NH、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、C≡C、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

T_{5a}選自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；

m_{5a}選自 0、1、2、3、4、5 或 6；

W_{5a}、W_{6a}分別獨立地代表 C、N、選擇性地被取代的[CH₂、NH、CH、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

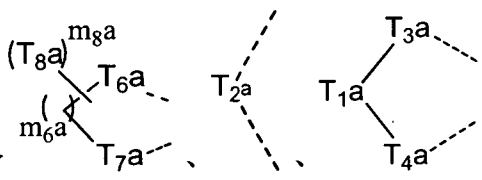
T_{6a}、T_{7a}分別獨立地選自 O、S、選擇性地被取代的[NH、CH、CH₂、CH₂-CH₂、CH=CH、3~6 員烴基或 3~6 員雜烴基]、C≡C、單鍵、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂；

T_{8a}自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S 或選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；

m_{6a}選自 0、1、2 或 3，當 m_{6a}為 0 時，相應結構單元代表僅起連接作用的單鍵；

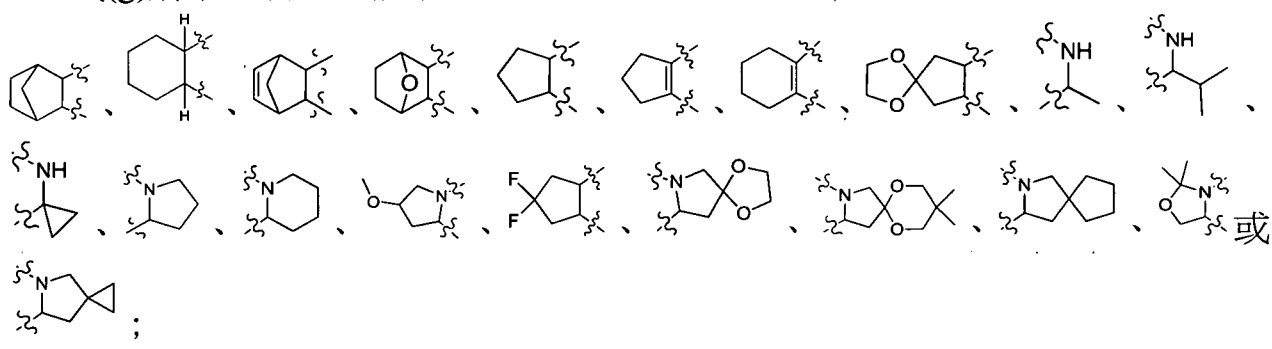
m_{8a}選自 0、1、2、3、4、5 或 6；

=====表示單鍵或雙鍵；且

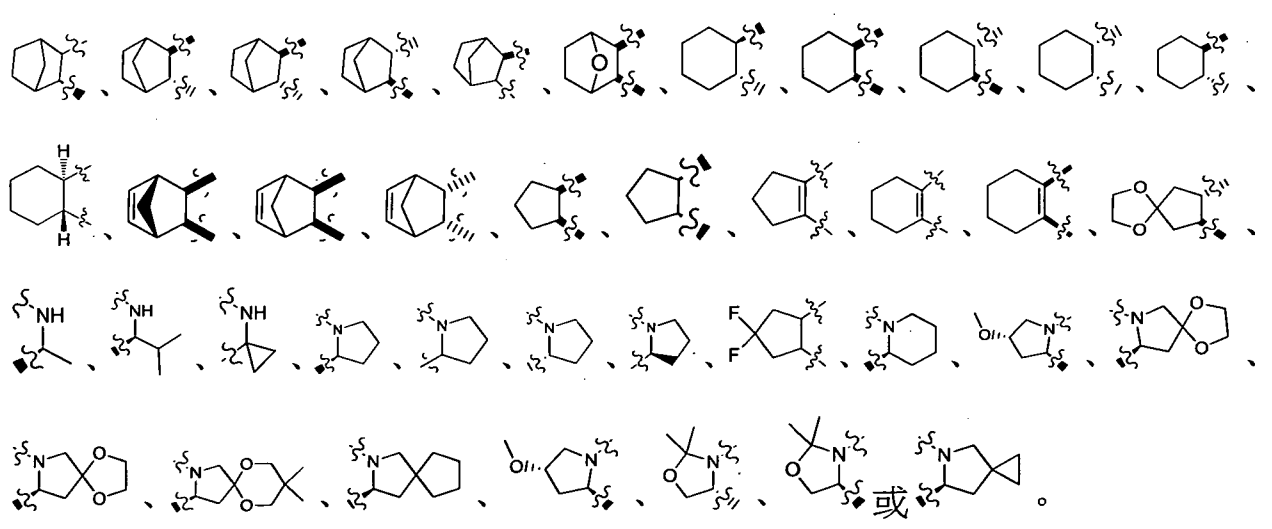


-----代表單鍵、雙鍵或者不成鍵，當
表不成鍵時，其相應部分及相應部分之附屬部分不存在，T_{1a}、T_{2a}兩側的-----不
同時為雙鍵。

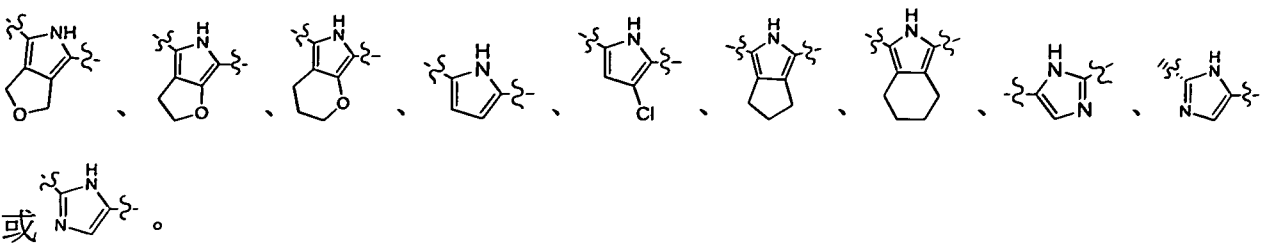
【第3項】 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中
式(g)所示之該子結構單元選自：



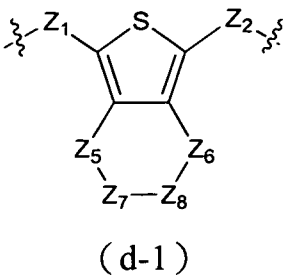
具體地，式(g)所示之該子結構單元選自：



【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中
式 (c) 所示之該結構單元選自：

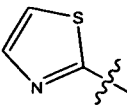


【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中式(d)所示之該結構單元的子結構單元為如式(d-1)所示之一子結構單元：



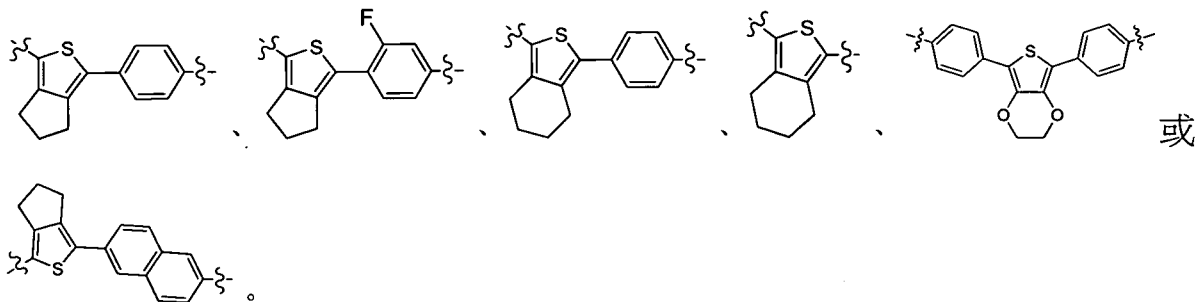
其中，Z₁、Z₂分別獨立地選自單鍵、O、S、C=O、C=S、S=O、S(=O)₂或選擇性地被取代的[CH₂、NH、PH、烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基]；和Z₅、Z₆、Z₇、Z₈分別獨立地選自選擇性地被取代的[CH₂-CH₂、CH=CH、CH₂、CH、NH、3~6員烴基或3~6員雜烴基]、C≡C、單鍵、O、S、C=O、C=S、S(=O)、S(=O)₂，Z₅、Z₆、Z₇、Z₈不能四項同時為單鍵。

【第6項】 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Z₁、Z₂分別獨立地選自選擇性地被取代的下述基團：

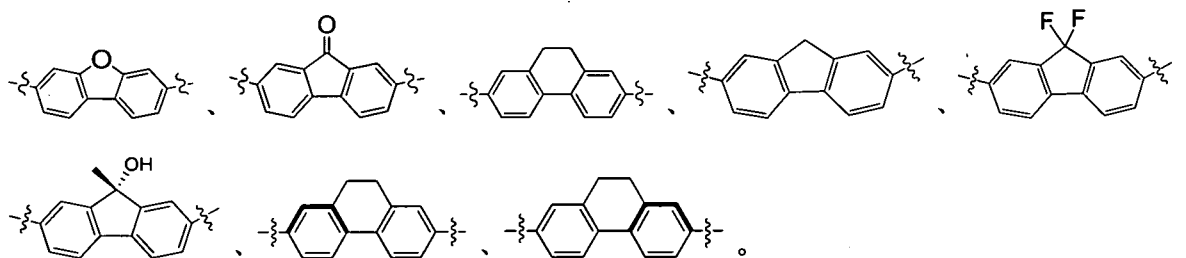
苯基、、聯苯基、萘基、環戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五環基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4H-吡喃基、吡啶基、呋啉基、1,4-二氧六環基、嗎啉基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基或喹喔啉基。

【第7項】 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

式 (d-1) 所示之該子結構單元選自選擇性地被取代的：

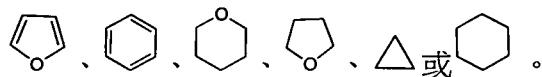


【第8項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中式 (e) 所示之該結構單元的子結構單元選自選擇性地被取代的：

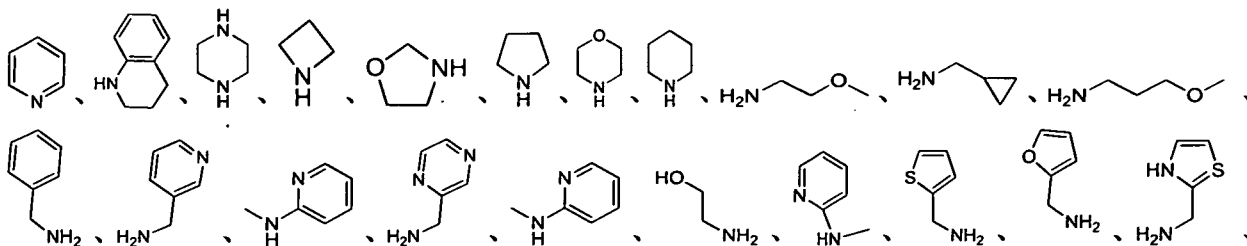


【第9項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中所述 R_4 選自兩位以上被取代的 3~10 員環基或雜環基或環雜基，所述雜原子或雜原子團選自 N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂。

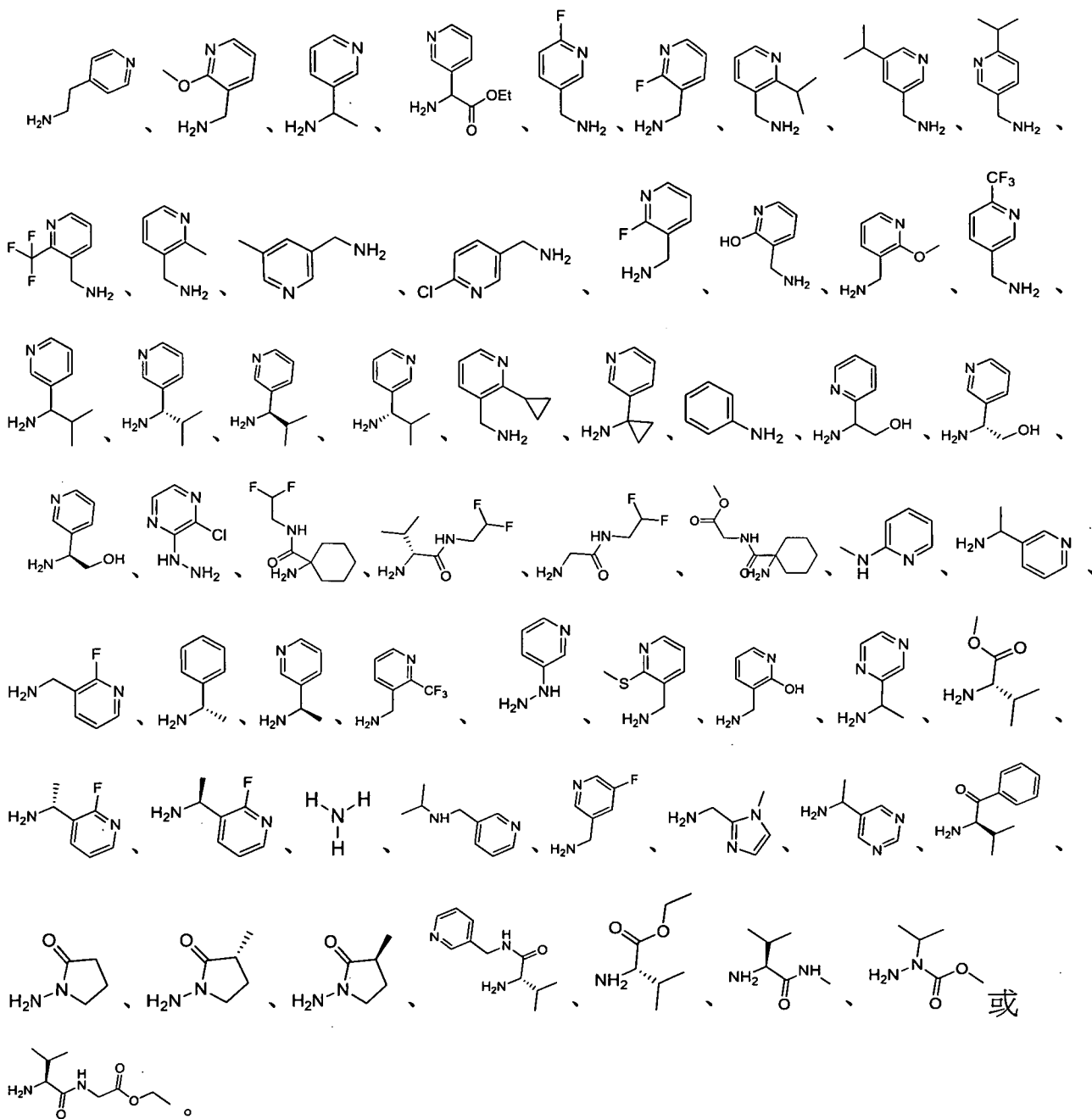
【第10項】如申請專利範圍第 9 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中所述 R_4 選自兩位以上被取代的下述基團：



【第11項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中
所述 R_4 選自兩位以上被取代的下述基團：

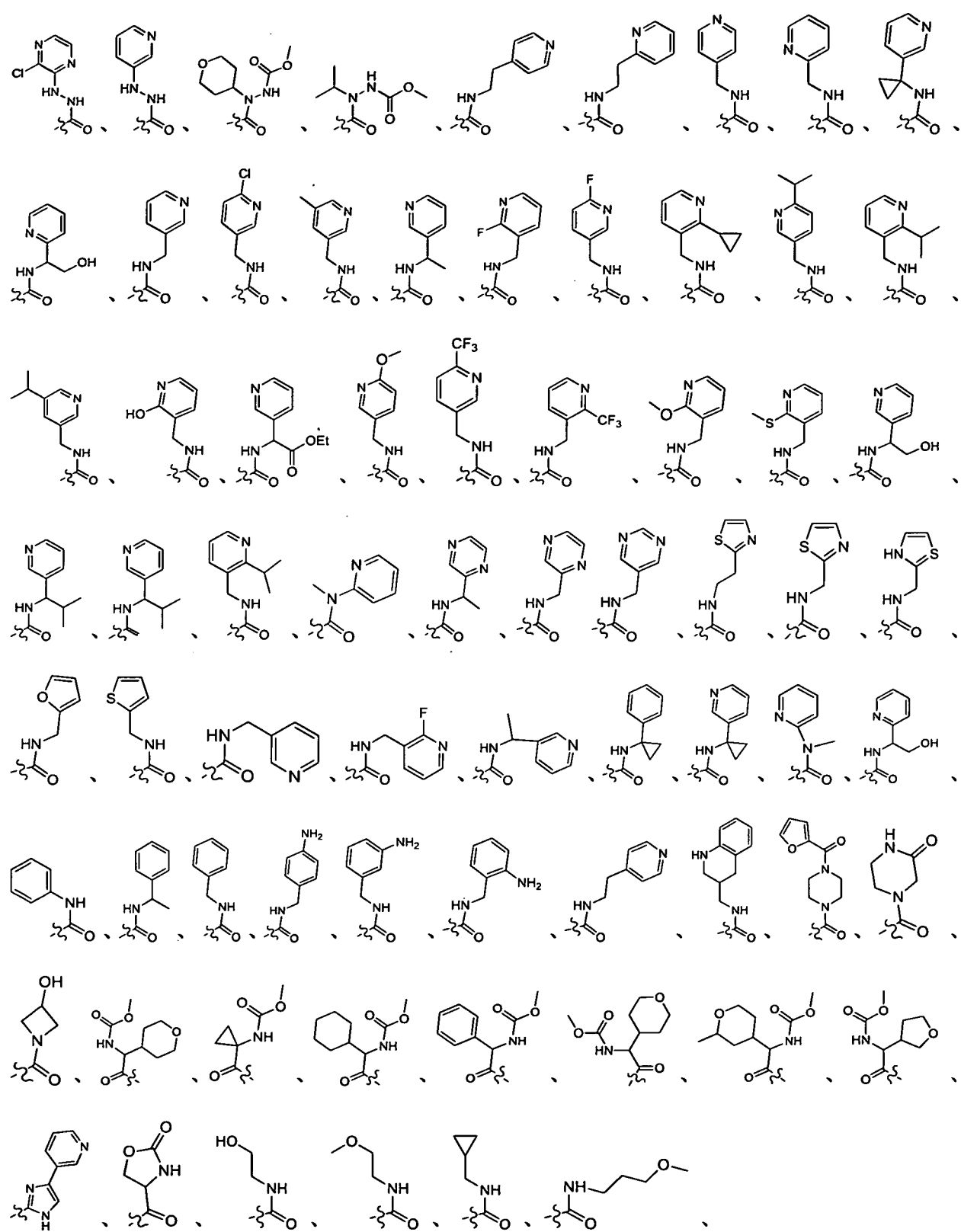


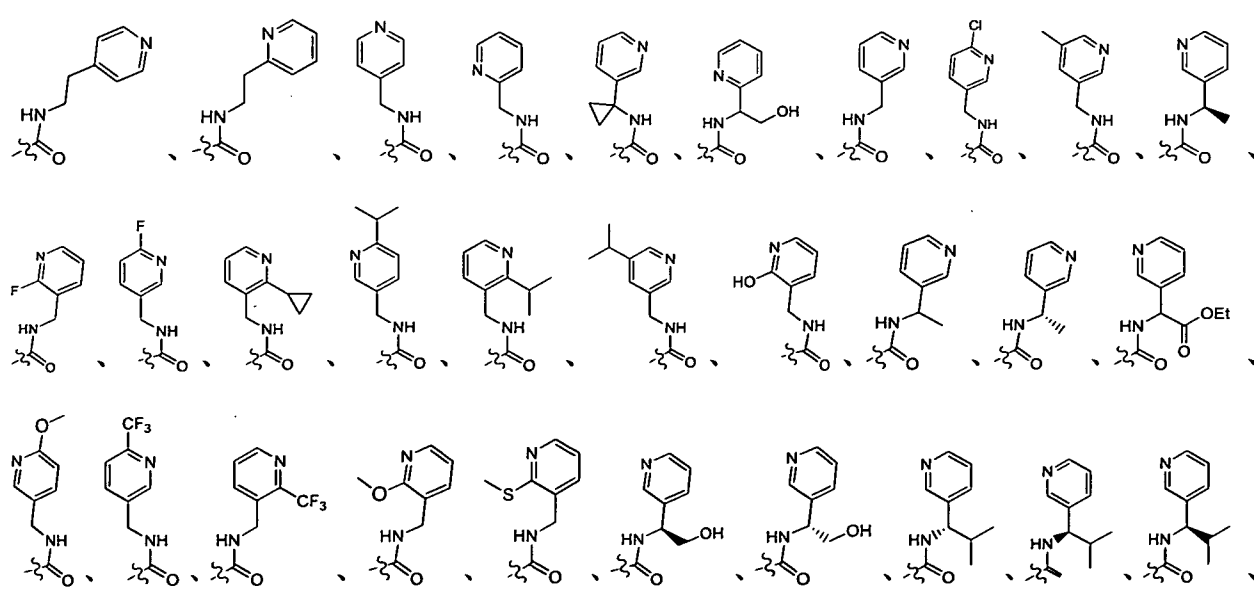
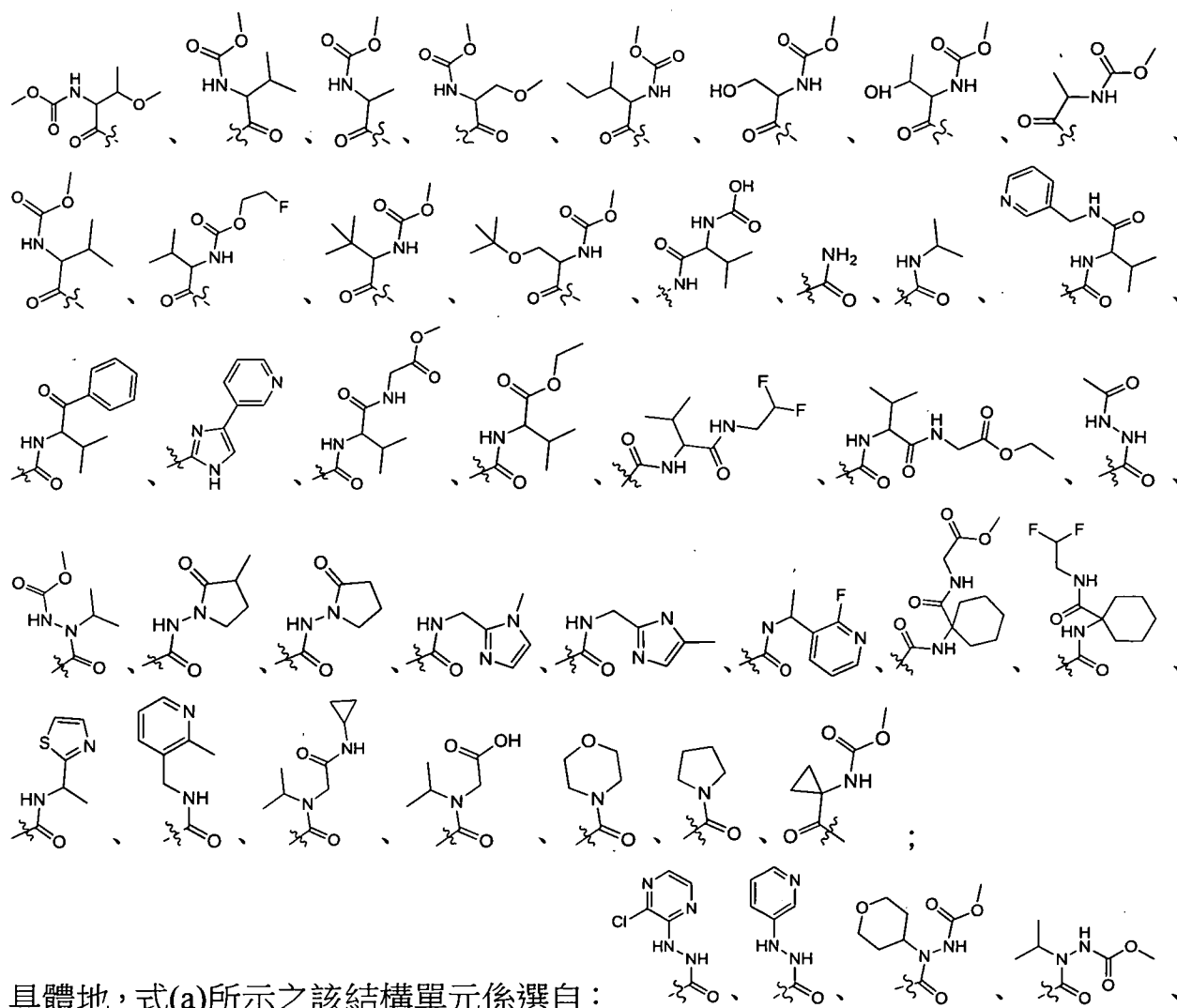
[illegible]

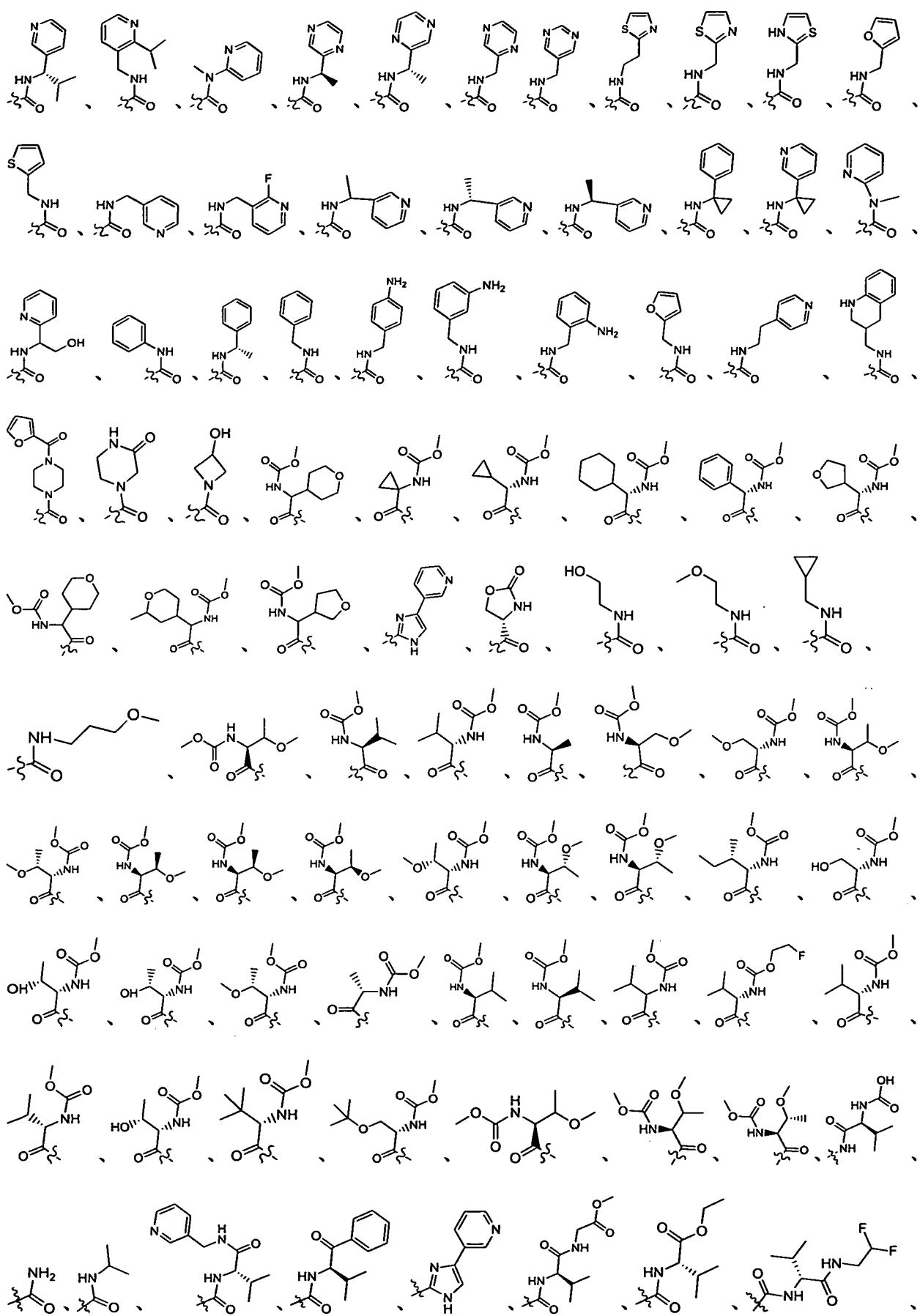


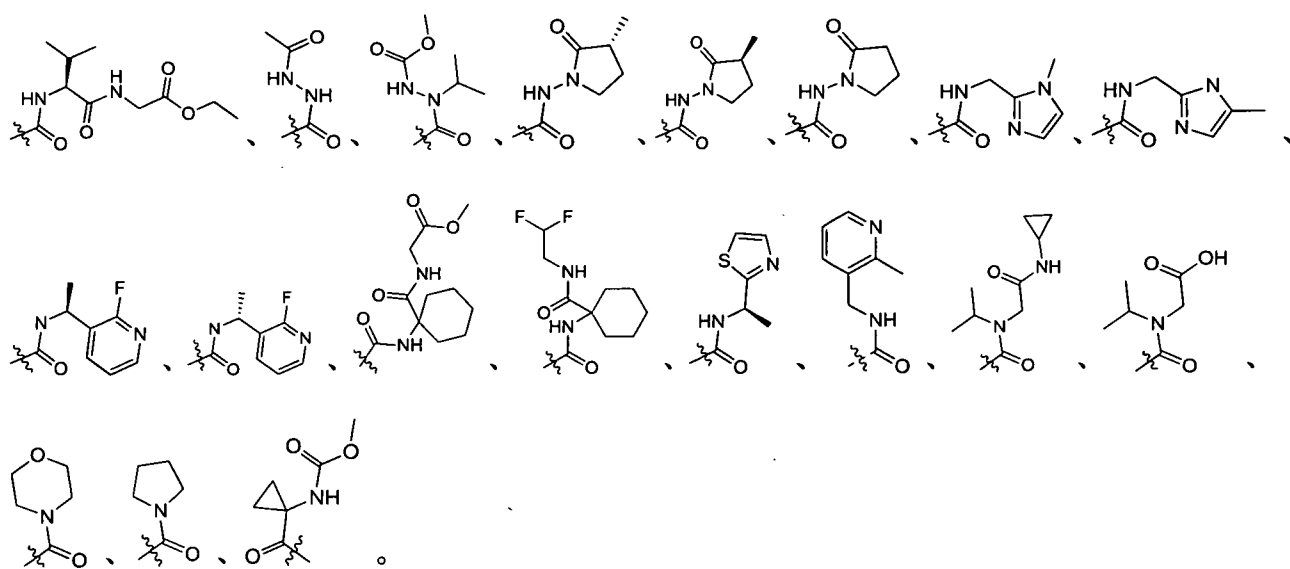
【第12項】如申請專利範圍第 11 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中
R₁ 為 C=O；R₅ 為 H；n₁、n₄ 和 n₅ 為 1；n₂ 和 n₃ 為 0；R₁ 與 R₄ 形成醯胺鍵。

【第13項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中
式(a)所示之該結構單元係選自：





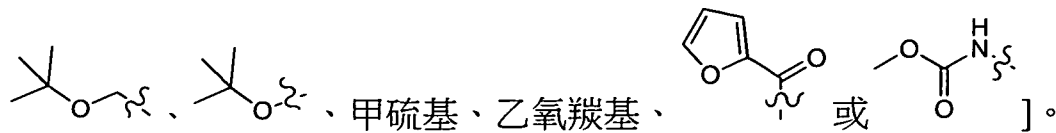




【第14項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、選擇性地被取代的[OH、 NH_2 、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基、雜環基羰基、烷氧羰基氨基]；雜環基選自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基或咪唑基。

【第15項】如申請專利範圍第 14 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中烷基、鹵代烷基、羥代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷硫基烷基、烷氧羰基和烷氧羰基氨基中烷基部分碳原子數目為 1、2、3、4、5 或 6，環烷基碳原子數目為 3、4、5 或 6。

【第16項】如申請專利範圍第 14 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{3a} 、 R_{3b} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、選擇性地被取代的[OH、 NH_2 、甲基、異丙基、環丙基、丁基、叔丁基、三氟甲基、羥甲基、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂(OH)、-CH(OH)CH₃、甲氧基、甲氧甲基、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、



【第17項】如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中之任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中取代用的取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、選擇性地被取代的[OH、SH、NH₂、PH₂、烴基、雜烴基、烴雜基和雜烴基雜基]。

【第18項】如申請專利範圍第 17 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中烴基、雜烴基、烴雜基、雜烴基雜基選自選擇性地被取代的[C₁₋₁₂ 烴基、雜 C₁₋₁₂ 烴基、C₁₋₁₂ 烴雜基、C₁₋₁₂ 烴雜基 C₁₋₁₂ 烴基、-C₁₋₁₂OH、-C₀₋₁₂COOH、-OC₁₋₁₂COOH、-C₁₋₁₂CN、-C₀₋₁₂CONH₂、-C₀₋₁₂O C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂CO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂COO C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂O (O=) C C₁₋₁₂、-C₀₋₁₂S(=O) C₁₋₁₂ 或 -C₀₋₁₂S(=O)₂ C₁₋₁₂]，其中，上述基團本身以芳香環、雜芳環、脂肪環、雜脂肪環、脂肪鏈或雜脂肪鏈的形式存在，且所述芳香環、雜芳環、脂肪環、雜脂肪環、脂肪鏈或雜脂肪鏈的數目、成環原子及其數目、環與環或者環與鏈或者鏈與鏈之間的連接方式在化學上可穩定實現的前提下是任意的，雜原子或雜原子團分別獨立地選自 O、S、N、S(=O)和 S(=O)₂，雜原子或雜原子團的數目在化學上可穩定實現的前提下是任意的。

【第19項】如申請專利範圍第 17 項或第 18 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中取代用取代基選自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、鹵代或羥代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或雜烷基或烷雜基，雜原子或雜原子團分別獨立地選自 C₁₋₆ 烷代或未被取代的-CONH-、-CO₂-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-NH-、-O-、-S-、C₁₋₆ 烷代或未被取代的-C=NH、-C=O、-C=S、S(=O)和 S(=O)₂，取代基、雜原子或雜原子團的數目在化學上可穩定實現的前提下是任意的。

【第20項】如申請專利範圍第 19 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中取代用取代基選自鹵素、OH、SH、NH₂、CN、=O、=S、CF₃、-OCF₃、-OCH₃。

【第21項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其係

選自：

