



(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 201211032 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128974

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/12 美國

61/373,070

2011/08/04 美國

13/198,529

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：貝雷碼 馬柯南 BELEMA, MAKONEN (US)；林瓦舒 波卡弩 SRINIVASU,
POTHUKANURI (IN)；班德 約翰 A BENDER, JOHN A. (US)；洛裴茲 歐瑪 D
LOPEZ, OMAR D. (US)；陳昆 CHEN, QI (CN)；蘭普拉 李察 A RAMPULLA,
RICHARD A. (US)；古塔 珊文沙倫 GUPTA, SAMAYAMUNTHULA VENKATA
SATYA A (IN)；明威 尼可拉斯 A MEANWELL, NICHOLAS A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 217 頁

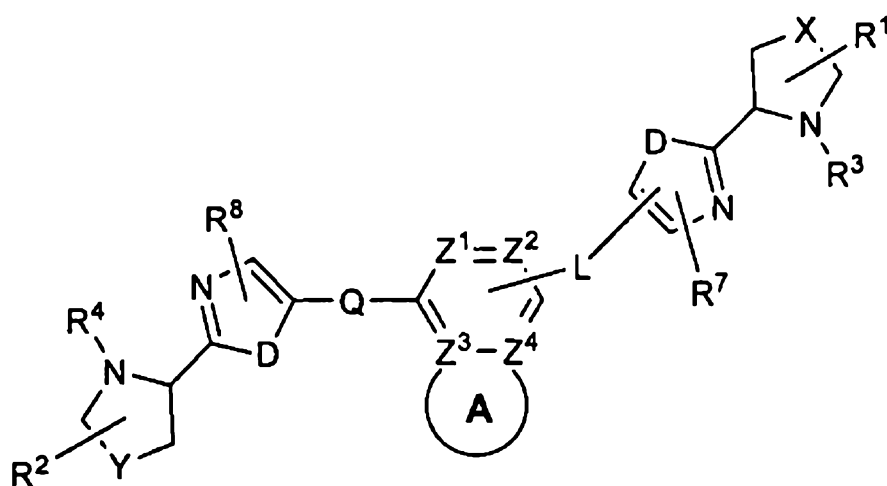
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於治療 C 型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。本發明亦揭示含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療 HCV 感染之方法。



(I)



(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 201211032 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128974

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/12

美國

61/373,070

2011/08/04

美國

13/198,529

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：貝雷碼 馬柯南 BELEMA, MAKONEN (US)；林瓦舒 波卡弩 SRINIVASU,
POTHUKANURI (IN)；班德 約翰 A BENDER, JOHN A. (US)；洛裴茲 歐瑪 D
LOPEZ, OMAR D. (US)；陳昆 CHEN, QI (CN)；蘭普拉 李察 A RAMPULLA,
RICHARD A. (US)；古塔 珊文沙倫 GUPTA, SAMAYAMUNTHULA VENKATA
SATYA A (IN)；明威 尼可拉斯 A MEANWELL, NICHOLAS A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 217 頁

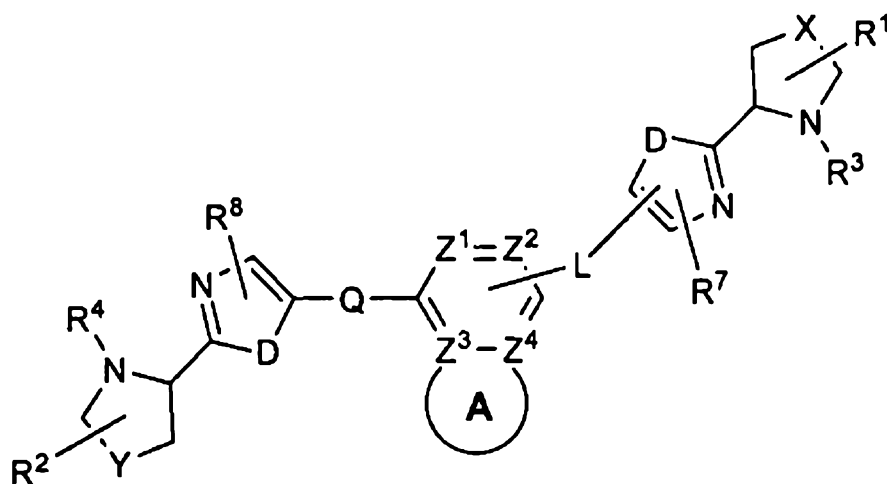
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於治療 C 型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。本發明亦揭示含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療 HCV 感染之方法。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於抗病毒化合物，且更特定言之係關於可抑制由C型肝炎病毒(HCV)編碼之NS5A蛋白之功能的化合物，包含該等化合物之組合物，及抑制該NS5A蛋白之功能的方法。

本申請案主張2010年8月12日申請之美國臨時申請案第61/373,070號之權利。

【先前技術】

HCV為一種主要的人類病原體，全世界估計有1.7億人受感染，約為1型人類免疫缺陷病毒感染人數之五倍。此等感染HCV之個體中有相當一部分發展成嚴重進行性肝病，包括肝硬化及肝細胞癌。

當前對於HCV之標準護理為使用聚乙二醇化干擾素與病毒唑之組合，其在達成持續病毒反應方面的成功率並非最佳且引起許多副作用。因此，明顯且長期需要開發有效療法來解決此未滿足之醫學需求。

HCV為一種正股RNA病毒。基於推導之胺基酸序列的比較及5'未轉譯區之廣泛相似性，HCV已歸類為黃病毒科(Flaviviridae family)中之獨立屬。黃病毒科之所有成員均具有包膜病毒粒子，該等粒子含有經由轉譯單一不間斷之開放閱讀框架來編碼所有已知病毒特異性蛋白質之正股RNA基因組。

由於缺乏校對能力之所編碼之RNA依賴性RNA聚合酶的

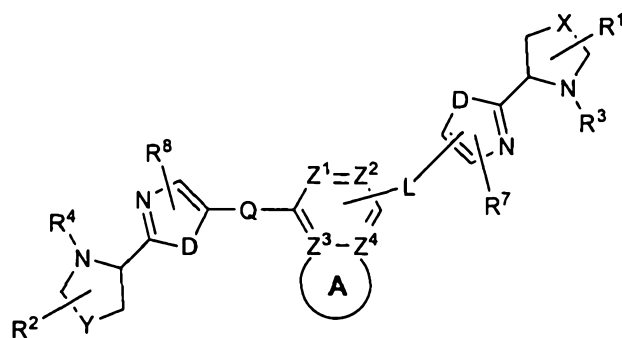
出錯率高，故在整個HCV基因組中，在核苷酸及所編碼之胺基酸序列中存在相當大的異質性。已表徵至少6種主要基因型，且已描述超過50種子型並遍佈全世界。HCV之基因異質性的臨床顯著性已顯現在單一療法治療期間出現突變之傾向，因此需要供使用之其他治療選擇。基因型對發病機制及療法之可能調節作用仍然難懂。

單股HCV RNA基因組之長度為約9500個核苷酸且具有編碼含約3000個胺基酸之單一大型聚合蛋白質的單一開放閱讀框架(ORF)。在受感染細胞中，此聚合蛋白質由細胞及病毒蛋白酶在多個位點裂解以產生結構及非結構(NS)蛋白質。在HCV之情況下，成熟非結構蛋白質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)之產生由兩種病毒蛋白酶實現。咸信第一種為金屬蛋白酶且在NS2-NS3接合處裂解；第二種為含於NS3之N端區域中的絲胺酸蛋白酶(本文中亦稱為NS3蛋白酶)且介導NS3下游之所有後續裂解，在NS3-NS4A裂解位點為順式，而在其餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位點為反式。NS4A蛋白似乎藉由充當NS3蛋白酶之輔因子及輔助NS3及其他病毒複製酶組分之膜定位來發揮多種功能。NS3-NS4A複合物之形成為適當蛋白酶活性所必需的，其使得裂解事件之蛋白水解效率增加。NS3蛋白亦展現核苷三磷酸酶及RNA解螺旋酶活性。NS5B(本文中亦稱為HCV聚合酶)為與複製酶複合物中HCV與其他HCV蛋白(包括NS5A)之複製有關之RNA依賴性RNA聚合酶。

需要適用於治療感染HCV之患者的化合物，其選擇性抑制HCV病毒複製。詳言之，需要有效抑制NS5A蛋白之功能的化合物。HCV NS5A蛋白例如描述於以下參考文獻中：Tan, S.L.等人，*Virology*, 284:1-12 (2001)；Park, K.-J.等人，*J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003)；Tellinghuisen, T.L.等人，*Nature*, 435, 374 (2005)；Love, R.A.等人，*J. Virol.*, 83, 4395 (2009)；Appel, N.等人，*J. Biol. Chem.*, 281, 9833 (2006)；Huang, L., *J. Biol. Chem.*, 280, 36417 (2005)；Rice, C.等人，WO2006093867。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明提供式(I)化合物



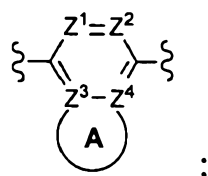
(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

L為一鍵或苯基；

Q係選自苯基、含有1、2或3個氮原子之6員雜芳環，及



；

X係選自 O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR¹)CH₂及 OCH₂；

Y係選自 O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR²)CH₂及 OCH₂；

Z¹及 Z²各獨立地選自 CH及 N；

Z³及 Z⁴各獨立地選自 C及 N；

限制條件為 Z¹、Z²、Z³及 Z⁴中不超過兩者為 N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環，其中該環視情況經烷基取代；

R¹及 R²獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中烷基可視情況與環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

限制條件為當X為(NR¹)CH₂時，R¹為氫或烷基；且

限制條件為當Y為(NR²)CH₂時，R²為氫或烷基；

R³係選自氫及 -C(O)R⁵；

R⁴係選自氫及 -C(O)R⁶；

R⁵及 R⁶獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、(NR^cR^d)烯基及 (NR^cR^d)烷基；

R⁷及 R⁸獨立地選自氫、烷基、氰基及鹵基；

R^c及 R^d獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基

羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基，且其中芳基烷基、芳基烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個 $-NR^eR^f$ 基團取代；且其中芳基；芳基烷基氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部分；雜環基；及雜環基烷基氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基及雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷基氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷基氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代；

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基；且

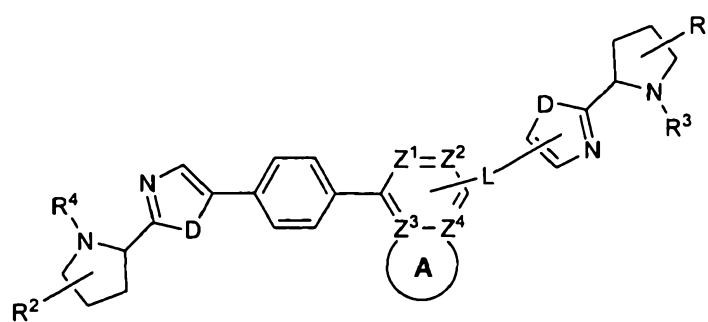
R^x 及 R^y 獨立地選自氫及烷基。

在第一態樣之第一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為苯基。

在第一態樣之第二實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Y各為 CH_2 。

在第一態樣之第三實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各為氫。

在第二態樣中，本發明提供式(II)化合物



(II),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

L為一鍵或苯基；

Z¹及Z²各獨立地選自CH及N；

Z³及Z⁴各獨立地選自C及N；

限制條件為Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過兩者為N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環；

R¹及R²獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中烷基可視情況與環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

R³係選自氫及-C(O)R⁵；

R⁴係選自氫及-C(O)R⁶；

R⁵及R⁶獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、(NR^cR^d)烯基及(NR^cR^d)烷基；

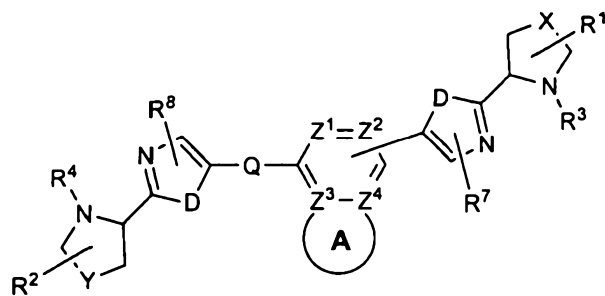
R^c及R^d獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基

烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基，且其中芳基烷基、芳基烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個 $-NR^eR^f$ 基團取代；且其中芳基；芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部分；雜環基；及雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基及雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代；

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基；且

R^x 及 R^y 獨立地選自氫及烷基。

在第三態樣中，本發明提供式(III)化合物

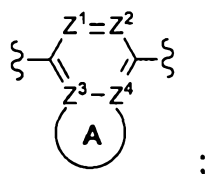


(III),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

Q係選自苯基、含有1、2或3個氮原子之6員雜芳環，及



；

X係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR¹)CH₂及OCH₂；

Y係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR²)CH₂及OCH₂；

Z¹及Z²各獨立地選自CH及N；

Z³及Z⁴各獨立地選自C及N；

限制條件為Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過兩者為N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環；

R¹及R²獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中烷基可視情況與環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

限制條件為當X為(NR¹)CH₂時，R¹為氫或烷基；且

限制條件為當Y為(NR²)CH₂時，R²為氫或烷基；

R^3 係選自氫及 $-C(O)R^5$;

R^4 係選自氫及 $-C(O)R^6$;

R^5 及 R^6 獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、 (NR^cR^d) 烯基及 (NR^cR^d) 烷基 ;

R^7 及 R^8 獨立地選自氫、烷基、氰基及鹵基 ;

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$, 其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基 , 且其中芳基烷基、芳基烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經 1 個 $-NR^eR^f$ 基團取代 ; 且其中芳基 ; 芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部分 ; 雜環基 ; 及雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基及雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代 ;

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取

代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基；且

R^x 及 R^y 獨立地選自氫及烷基。

在第二態樣中，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的組合物。在第四態樣之第一實施例中，該組合物進一步包含一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物。在第四態樣之第二實施例中，至少一種其他化合物為干擾素或病毒唑。在第三實施例中，該干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴母細胞干擾素 τ 。

在第四態樣之第四實施例中，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物的組合物，其中至少一種其他化合物係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強1型輔助T細胞反應發生之化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特(Imiqimod)、病毒唑、肌苷5'-單磷酸去氫酶抑制劑、金剛胺(amantadine)及金剛乙胺(rimantadine)。

在第四態樣之第五實施例中，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物，其中至少一種其他化合物有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV進入、HCV組裝、HCV釋出(egress)、HCV NS5A蛋白

及IMPDH之標靶的功能以治療HCV感染。

在第五態樣中，本發明提供一種治療患者之HCV感染的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在第五態樣之第一實施例中，該方法進一步包含在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物。在第五態樣之第二實施例中，至少一種其他化合物為干擾素或病毒唑。在第五態樣之第三實施例中，該干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴母細胞干擾素 τ 。

在第五態樣之第四實施例中，本發明提供一種治療患者之HCV感染的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物，其中至少一種其他化合物係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強1型輔助T細胞反應發生之化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特、病毒唑、肌苷5'-單磷酸去氫酶抑制劑、金剛胺及金剛乙胺。

在第五態樣之第五實施例中，本發明提供一種治療患者之HCV感染的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及在該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物，其中至少一種其他化合物有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合

酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV進入、HCV組裝、HCV釋出、HCV NS5A蛋白及IMPDH之標靶的功能以治療HCV感染。

本發明之其他實施例可包含兩個或兩個以上本文所揭示之實施例及/或態樣之適當組合。

本發明之其他實施例及態樣將根據以下提供之描述而顯見。

本發明化合物亦以互變異構體形式存在；因此本發明亦涵蓋所有互變異構形式。

本文中對本發明之描述應依照化學鍵結之定律及原則加以解釋。

應理解，本發明所涵蓋之化合物為適當穩定以用作藥劑之化合物。

預期分子中特定位置處任何取代基或變數(例如 R^c 及 R^d)之定義獨立於其在該分子中其他位置處之定義。

說明書中所引用之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在出現矛盾之情況下，將以本發明(包括定義)為準。

如本說明書中所使用，以下術語具有所指示之含義：

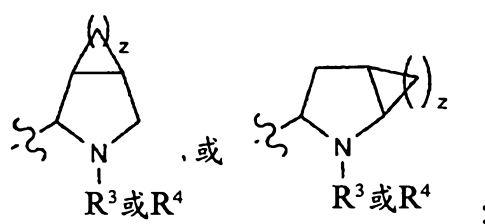
除非本文另外明確指示，否則如本文中所使用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

除非另有規定，否則本發明之所有芳基、環烷基及雜環基均可如其各別定義之每一者中所述經取代。舉例而言，芳基烷基之芳基部分可如術語「芳基」之定義中所述經取

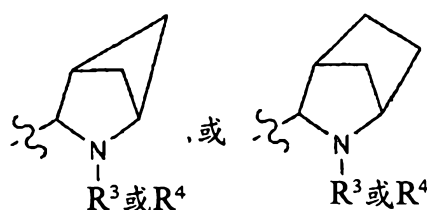
代。

如本文中所用之術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之烷基。

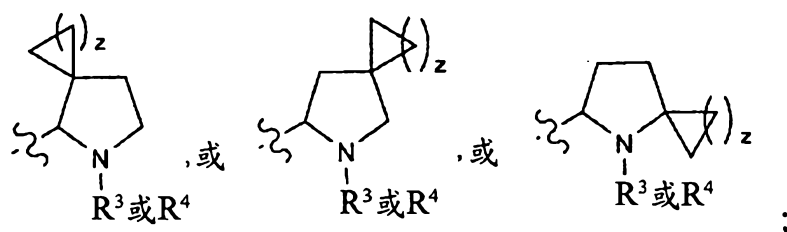
如本文中所用之術語「烷基」係指衍生自含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴之基團。在本發明化合物中，當X及/或Y各為 CH_2 且 R^1 及/或 R^2 各為烷基時，烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合3至6員環以提供以下所示之結構中之一者：



其中 z 為1、2、3或4；或者，烷基可形成4或5員橋聯環以提供以下所示之結構中之一者：



或者，烷基可與其所連接之碳原子形成螺環狀3至6員環以提供以下所示之結構中之一者：



其中 z 為 1、2、3 或 4。

如本文中所用之術語「 C_2 炔基」係指 $-C\equiv C-$ 。

如本文中所用之術語「芳基」係指苯基，或一個或兩個環為苯基之雙環稠環系統。雙環稠環系統由苯基與 4 至 6 員芳族或非芳族碳環稠合組成。本發明之芳基可經由基團中之任何可取代碳原子連接至母分子部分。芳基之代表性實例包括(但不限於)二氫茛基、茛基、萘基、苯基及四氫萘基。本發明之芳基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、第二芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基、側氧基(oxo)及 $-P(O)OR_2$ 之取代基取代，其中各 R 獨立地選自氫及烷基；且其中芳基烷基及雜環基烷基之烷基部分未經取代且其中第二芳基、芳基烷基之芳基部分、芳基羰基之芳基部分、雜環基以及雜環基烷基及雜環基羰基之雜環基部分進一步視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「芳基烷基」係指經 1、2 或 3 個芳基取代之烷基。芳基烷基之烷基部分進一步視情況經 1 或 2 個獨立地選自烷氧基、烷基羰氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基及 $-NR^cR^d$ 之其他基團取代，其中雜環基進一步視情況經 1 或 2 個獨立地選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷

氧基羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、 $-NR^xR^y$ 及側氧基之取代基取代。

如本文中所用之術語「環烷基」係指具有3至14個碳原子且不含雜原子之飽和單環或雙環烴環系統。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[3.1.1]庚基及金剛烷基。本發明之環烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自烷氧基、烷基、芳基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、羥烷基、硝基及 $-NR^xR^y$ 之取代基取代，其中芳基及雜環基進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、硝基及側氧基之取代基取代。

如本文中所用之術語「雜環基」係指含有1、2、3或4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4、5、6或7員環。4員環不含雙鍵，5員環具有0至2個雙鍵且6及7員環具有0至3個雙鍵。術語「雜環基」亦包括雜環基環與另一單環雜環基或3至7員芳族或非芳族碳環稠合之雙環基；雜環基環經3至7員螺環取代之雙環基；以及橋聯雙環基，諸如3-氧雜雙環[3.2.1]辛基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基及2-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基。本發明之雜環基可經由基團中之任何碳原子或氮原子連接至母分子部分。雜環基之實例包括(但不限於)苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶

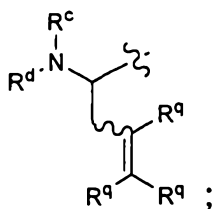
基、吡咯啉基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹啉基、四氫哌喃基、噻唑基、噻吩基及硫嗎啉基。本發明之雜環基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基及側氧基之取代基取代，其中芳基烷基及雜環基烷基之烷基部分未經取代且其中芳基、芳基烷基之芳基部分、芳基羰基之芳基部分、第二雜環基以及雜環基烷基及雜環基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「雜環基烷基」係指經1、2或3個雜環基取代之烷基。雜環基烷基之烷基部分進一步視情況經1或2個獨立地選自烷氧基、烷基羰氧基、芳基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^cR^d$ 之其他基團取代，其中芳基進一步視情況經1或2個獨立地選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷氧基羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^xR^y$ 之取代基取代。

如本文中所用之術語「 $-NR^cR^d$ 」係指經由氮原子連接至母分子部分之兩個基團 R^c 及 R^d 。 R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳

基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基，且其中芳基烷基、芳基烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個 $-NR^eR^f$ 基團取代，且其中芳基；芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部分；雜環基；及雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基及雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氟基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「 (NR^eR^d) 烯基」係指



其中 R^e 及 R^d 如本文所定義且各 R^q 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

如本文中所用之術語「 (NR^eR^d) 烷基」係指經1或2個 $-NR^eR^d$ 基團取代之烷基。 (NR^eR^d) 烷基之烷基部分進一步視情況經1或2個選自烷氧基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰

基、烷基硫基、C₂炔基、芳基烷氧基羰基、羧基、氰基、環烷基、鹵基、雜環基、雜環基羰基、羥基及(NR^eR^f)羰基之其他基團取代；其中雜環基進一步視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「-NR^eR^f」係指經由氮原子連接至母分子部分之兩個基團R^e及R^f。R^e及R^f獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、(NR^xR^y)烷基及(NR^xR^y)羰基。

如本文中所用之術語「-NR^xR^y」係指經由氮原子連接至母分子部分之兩個基團R^x及R^y。R^x及R^y獨立地選自氫、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基羰基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之雜環基及(NR^{x'}R^{y'})羰基，其中R^{x'}及R^{y'}獨立地選自氫及烷基。

本發明化合物中存在不對稱中心。視對掌性碳原子周圍取代基之組態而定，該等中心由符號「R」或「S」表示。應理解，本發明涵蓋具有抑制NS5A之能力的所有立體化學異構形式或其混合物。化合物之個別立體異構體可自含有對掌中心之市售起始物質以合成方法製備，或藉由製備對映異構產物之混合物接著進行分離來製備，諸如轉化為非對映異構體之混合物，接著進行分離或再結晶，層析技術，或在對掌性層析柱上直接分離對映異構體。具有特定

立體化學之起始化合物可購得或可藉由此項技術中已知的技術製備及解析。

本發明之某些化合物亦可以可分離之不同穩定構形形式存在。由於圍繞不對稱單鍵之限制性旋轉(例如由於位阻或環應力)所產生的扭轉不對稱性可允許分離不同構象異構體。本發明包括該等化合物之每一構形異構體及其混合物。

術語「本發明化合物」及等效表述意謂涵蓋式(I)化合物及其醫藥學上可接受之對映異構體、非對映異構體及鹽。類似地，當情況允許時，提及中間物意欲涵蓋其鹽。

本發明意欲包括本發明化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之原子。作為一般實例且不加以限制，氫之同位素包括氕及氘。碳之同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知的習知技術或藉由與本文所述類似之方法，使用合適的經同位素標記之試劑替代另外使用之未經標記之試劑來製備。該等化合物可具有多種潛在用途，例如用作測定生物活性之標準物及試劑。在穩定同位素情況下，該等化合物可具有有利地改良生物學、藥理學或藥物動力學性質之潛力。

本發明化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式存在。如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」表示本發明化合物之鹽或兩性離子形式，其為水或油溶性或分散性，其在正確醫學判斷範疇內適用於與患者組織接觸而無過量毒

性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，符合合理的益處/風險比，且有效達成其預期用途。該等鹽可在化合物之最後分離及純化期間製備或分別由適合之氮原子與適合之酸反應製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、檸檬酸酯、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸酯、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫溴化物、二氫氯化物、二氫碘化物、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、伸萘基磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氯乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可用於形成醫藥學上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸如草酸、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸。

鹼加成鹽可在化合物之最後分離及純化期間由羧基與適合鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氮或有機一級、二級或三級胺反應來製備。醫藥學上可接受鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己基

胺、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N,N-二苯甲基苯乙基胺及N,N'-二苯甲基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

當可將治療有效量之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽作為化學原料投與以用於療法中時，可以醫藥組合物形式提供活性成份。因此，本發明進一步提供醫藥組合物，其包括治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。如本文中所用之術語「治療有效量」係指各活性組分足以展示有意義之患者效益(例如病毒負荷降低)之總量。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語係指單獨的該成分。當應用於組合時，該術語係指活性成分產生治療效應之組合量，無論以組合形式、連續或同時投與。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽係如上所述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須為可接受的，意即與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。根據本發明之另一態樣，亦提供一種製備醫藥調配物之方法，其包括將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、物質、組合物及/或劑型在正確醫學判斷範疇內適於與患者組織接觸使用而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理的益處/風險比，且有效達成其預期用途。

醫藥調配物可呈每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型提供。每日每公斤體重約0.01毫克(「mg/kg」)至約250毫克、較佳每日每公斤體重約0.05 mg至約100 mg之本發明化合物的劑量為用於預防及治療HCV介導疾病之單一療法中的典型劑量。本發明之醫藥組合物通常將投與每日約1至約5次，或者以連續輸注形式投與。該投藥可用作長期或短期療法。可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之病狀、病狀之嚴重程度、投藥時間、投藥途徑、所用化合物之排泄速率、治療持續時間及患者之年齡、性別、體重及狀況而變化。較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之日劑量或子劑量或其適當部分之活性成分的彼等調配物。可從實質上小於化合物最佳劑量之小劑量開始治療。隨後，藉由小幅增量來增加劑量直至達到該等情形下之最佳作用。一般而言，化合物最理想地以一般將得到抗病毒有效結果而不引起任何不利或有害副作用之濃度投與。

當本發明之組合物包含本發明化合物與一或多種其他治療劑或預防劑之組合時，該化合物與該其他藥劑通常皆以單一療法方案中通常所投與劑量的約10%至150%且更佳約10%至80%之劑量存在。

醫藥調配物可配合藉由任何適當途徑來投與，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、經直腸、經鼻、局部(包括頰內、舌下或經皮)、經陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或

皮內注射或輸注)途徑。該等調配物可藉由藥劑學技術中已知之任何方法來製備，例如藉由使活性成分與載劑或賦形劑締合來製備。經口投藥或藉由注射投藥為較佳。

適用於經口投藥之醫藥調配物可以個別單位形式提供，諸如膠囊或錠劑；散劑或顆粒；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫或泡沫狀物；或水包油液體乳液或油包水乳液。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投藥而言，活性藥物組分可與口服、無毒性醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水及其類似物)組合。散劑藉由將化合物碾碎至適合之精細尺寸且與同樣經碾碎之醫藥載劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露糖醇)混合來製備。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊藉由製備如上文所述之散劑混合物且填充已形成之明膠殼來製備。在填充操作之前，可將諸如膠狀二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇之助流劑及潤滑劑添加至散劑混合物中。亦可添加諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉之崩解劑或增溶劑以改良攝取膠囊時該藥劑之可用性。

此外，需要或必需時，亦可將適合之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及其類似物。此等劑型中所用之潤滑劑包

括油酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。錠劑係例如藉由製備散劑混合物，造粒或成塊(slugging)，添加潤滑劑及崩解劑，及壓成錠劑調配。散劑混合物係藉由適當碾碎之化合物與如上文所述之稀釋劑或基質且視情況與黏合劑(諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯酮)、溶解延遲劑(諸如石蠟)、再吸收加速劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合製備。散劑混合物可用黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿卡迪亞黏漿(acadia mucilage)、或纖維素或聚合物質之溶液)潤濕及迫使通過篩網造粒。作為造粒之替代法，可使散劑混合物通過壓錠機，結果不完全成形的坯塊碎裂成顆粒。可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油潤滑顆粒以防止黏附於形成錠劑之模具上。接著將經潤滑之混合物壓成錠劑。本發明化合物亦可與自由流動之惰性載體組合及直接壓成錠劑，不經造粒或成塊步驟。可提供由密封蟲膠塗層、糖或聚合物質塗層及拋光蠟塗層組成之透明或不透明保護塗層。可將染料添加至此等塗層中以區分不同單位劑量。

口服液體，諸如溶液、糖漿及酏劑，可製備呈單位劑型以使一給予量含有預定量之化合物。糖漿可由化合物溶於適當調味之水溶液中製備，而酏劑係經由使用無毒媒劑製備。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧化異十八醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、調味添加劑(諸如薄荷油或

天然甜味劑、或糖精或其他人造甜味劑)及其類似物。

適當時，可將用於經口投藥之劑量單位調配物裝入微囊中。亦可例如藉由以聚合物、蠟或其類似物塗佈或包埋微粒物質來製備調配物以延長或持續釋放。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可以脂質體傳遞系統(諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒)形式投與。脂質體可由各種磷脂(諸如膽固醇、十八烷胺或磷脂醯膽鹼)形成。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可藉由使用單株抗體作為化合物分子所偶合之個別載體來傳遞。該等化合物亦可與作為可靶向藥物載體之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，化合物可偶合於適用於達成藥物控制釋放之一類生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適用於經皮投藥之醫藥調配物可以個別貼片形式提供，其意欲與接受者之表皮保持長時間緊密接觸。舉例而言，活性成分可藉由如 *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986)中大致所述之離子導入療法自貼片傳遞。

適用於表面投藥之醫藥調配物可調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧、氣溶膠或

油劑。

適用於經直腸投藥之醫藥調配物可以栓劑或灌腸劑形式提供。

適用於經鼻投藥之醫藥調配物(其中載劑為固體)包括粒徑例如在20微米至500微米範圍內之流動散劑，其以用鼻吸之方式投與，亦即藉由自保持貼近鼻子之散劑容器經由鼻腔快速吸入來進行。適於以鼻用噴霧或滴鼻劑形式投藥之調配物(其中載劑為液體)包括含活性成分之水性或油溶液。

適用於藉由吸入投藥之醫藥調配物包括細粒粉劑或霧劑，其可藉由各種類型之定劑量加壓噴霧器、霧化器或吹入器產生。

適用於經陰道投藥之醫藥調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物提供。

適用於非經腸投藥之醫藥調配物包括水性及非水性滅菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及使調配物與所欲接受者之血液等張的溶質；及水性及非水性滅菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)提供，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在臨用前添加滅菌液體載劑(例如注射用水)。即用型注射溶液及懸浮液可由滅菌散劑、顆粒及錠劑製備。

應瞭解，關於所述調配物之類型，除上文特定提及之成分外，調配物可包括此項技術中習知之其他劑，例如適於

經口投藥之調配物可包括調味劑。

術語「患者」包括人類與其他哺乳動物。

術語「治療」係指：(i)防止可能易患疾病、病症及/或病狀但尚未診斷出患病之患者發生該疾病、病症或病狀；(ii)抑制疾病、病症或病狀，亦即遏止其發展；及(iii)緩解疾病、病症或病狀，亦即使疾病、病症及/或病狀消退。

本發明化合物亦可與環孢素(cyclosporin)(例如環孢素A)一起投與。臨床試驗中已顯示環孢素A對HCV有活性(*Hepatology*, 38, 1282 (2003); *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313, 42 (2004); *J. Gastroenterol.*, 38, 567(2003))。

下表1列舉可與本發明化合物一起投與的化合物之一些說明性實例。本發明化合物可與其他抗HCV活性化合物在組合療法中聯合或分開投與，或藉由將化合物組合成組合物來投與。

表 1

商標名	生理學類別	抑制劑之類型或目標	來源公司
NIM811		親環素抑制劑	Novartis
日達仙(Zadaxin)		免疫調節劑	Sciclone
撒瓦斯(Suvus)		亞甲基藍	Bioenvision
阿迪隆 (Actilon)(CPG10101)		TLR9促效劑	Coley
百他布林 (Batabulin)(T67)	抗癌劑	β -微管蛋白抑制劑	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒劑	反義	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
撒姆美特(Summetrel)	抗病毒劑	抗病毒劑	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA

GS-9132(ACH-806)	抗病 毒劑	HCV抑制劑	Achillion / Gilead
吡唑并嘧啶化合物及 鹽來自 WO- 2005047288 (2005年5月26日)	抗病 毒劑	HCV抑制劑	Arrow Therapeutics Ltd.
利沃韋林(Levovirin)	抗病 毒劑	IMPDH抑制劑	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
美泊地布 (Merimepodib) (VX-497)	抗病 毒劑	IMPDH抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865(XTL-002)	抗病 毒劑	單株抗體	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
特拉瑞韋(Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	抗病 毒劑	NS3絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Idenix / Novartis
GL-59728	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Gilead
PSI 6130	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Roche
R1626	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Merck
JTK-003	抗病 毒劑	RdRp抑制劑	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
利沃韋林	抗病 毒劑	病毒唑	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
病毒唑(Ribavirin)	抗病 毒劑	病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
偉拉咪定(Viramidine)	抗病 毒劑	病毒唑前藥	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
海普他美(Heptazyme)	抗病 毒劑	核糖酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany

SCH 503034	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Schering Plough
紮達斯姆(Zadazim)	免疫 調節劑	免疫調節劑	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
塞普林(Ceplene)	免疫 調節劑	免疫調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
山喜多(CellCept)	免疫 抑制劑	HCV IgG 免疫抑制劑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
西瓦塞(Civacir)	免疫 抑制劑	HCV IgG 免疫抑制劑	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
白蛋白干擾素- α	干擾素	白蛋白IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
幹複津A(Infergen A)	干擾素	IFN阿法克- 1(alfacon-1)	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干擾素	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β 及EMZ701	干擾素	IFN- β 及EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
立比扶(Rebif)	干擾素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
羅飛龍A(Roferon A)	干擾素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干擾素	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A及日達仙	干擾素	IFN- α 2b/ α 1- 胸腺素	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
立倍隆(Rebetron)	干擾素	IFN- α 2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
阿克姆(Actimmune)	干擾素	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干擾素- β	干擾素	干擾素- β -1a	Serono
木迪菲隆(Multiferon)	干擾素	長效IFN	Viragen/Valentis
惠福仁(Wellferon)	干擾素	類淋巴母細胞 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
歐尼菲隆(Omniferon)	干擾素	天然IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
珮格西施(Pegasys)	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
珮格西施及塞普林	干擾素	聚乙二醇化IFN- α 2a/免疫調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
珮格西施及病毒唑	干擾素	聚乙二醇化IFN- α 2a/病毒唑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron /病毒唑	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	保肝劑	抗纖維變性劑	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA

IDN-6556	保肝劑	卡斯蛋白酶 (caspase)抑制劑	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191(R-7227)	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病 毒劑	NS5B複製 酶抑制劑	Genelabs
ANA-971	抗病 毒劑	TLR-7促效劑	Anadys
博克瑞韋(Boceprevir)	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Schering Plough
TMS-435	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病 毒劑	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Merck
PF-00868554	抗病 毒劑	複製酶抑制劑	Pfizer
ANA598	抗病 毒劑	非核苷NS5B 聚合酶抑制劑	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病 毒劑	非核苷複製 酶抑制劑	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病 毒劑	NS5B聚合酶 抑制劑	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病 毒劑	核苷聚合酶抑制劑	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病 毒劑	NS5B聚合酶 抑制劑	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病 毒劑	NS5B聚合酶 抑制劑	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病 毒劑	NS5B聚合酶 抑制劑	Gilead
Peg-干擾素 λ	抗病 毒劑	干擾素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

本發明化合物亦可用作實驗室試劑。化合物可有助於提供用於設計病毒複製檢測、驗證動物檢測系統及結構生物學研究之研究工具以進一步加強對HCV疾病機制之認知。此外，本發明化合物適用於例如藉由競爭性抑制來建立或

確定其他抗病毒化合物之結合位點。

本發明化合物亦可用於治療或預防物質之病毒污染且因此降低與該等物質接觸之實驗室或醫務人員或患者之病毒感染風險，該等物質例如血液、組織、手術器械及衣服、實驗室器械及衣服、及血液採集或輸血設備及物質。

本發明意欲涵蓋藉由合成方法或藉由代謝過程(包括人體或動物體內(活體內)發生之彼等過程或活體外發生之過程)製備之式(I)化合物。

【實施方式】

本發明中所用之縮寫(尤其包括隨後說明性流程及實例中之縮寫)為熟習此項技術者所熟知。一些所用縮寫如下：Boc或BOC表示第三丁氧基羰基；HATU表示六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄；DIEA或DiPEA或DIPEA表示二異丙基乙基胺；NCS表示N-氯丁二醯亞胺；NBS表示N-溴丁二醯亞胺；DMF表示N,N-二甲基甲醯胺；ACN或MeCN表示乙腈；OAc表示乙酸鹽；EtOAc表示乙酸乙酯；Et表示乙基；Bu表示丁基；Ph表示苯基；Me表示甲基；LDA表示二異丙胺基鋰；Bn表示苯甲基；Ts表示甲苯磺醯基；RT或rt表示室溫或滯留時間(視上下文而定)；h或hr或hrs表示小時；min或mins表示分鐘；DCM表示二氯甲烷；MeOH表示甲醇；d表示天；THF表示四氫呋喃；Et₂O表示乙醚；Bz表示苯甲醯基；AIBN表示偶氮雙異丁腈；LiHMDS表示六甲基二矽烷胺基鋰；Hex表示己烷；EDC表示1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞

胺；DMAP表示4-N,N-二甲基胺基吡啶；EtOH表示乙醇；DEAD表示偶氮二甲酸二乙酯；DMSO表示二甲亞砜；(S,S)Me-BPE-Rh表示四氟硼酸(-)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二甲基磷啉基)乙烷(1,5-環辛二烯)銻(I)；TBS表示第三丁基二甲基矽烷基；m-CPBA表示間氯過氧苯甲酸；TBAF表示氟化四丁基銨；DBU表示1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；ON或o/n或on表示隔夜；AcOH表示乙酸；dppf表示二苯膦基二茂鐵；TFA表示三氟乙酸；pTsA或PTSA表示對甲苯磺酸；TMSCl表示氯三甲基矽烷；DDQ表示2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌；Tf表示三氟甲基磺酰基；TMSCN表示氰化三甲基矽烷；n-BuLi表示正丁基鋰；且SEM表示2-三甲基矽烷基乙氧基甲氧基。

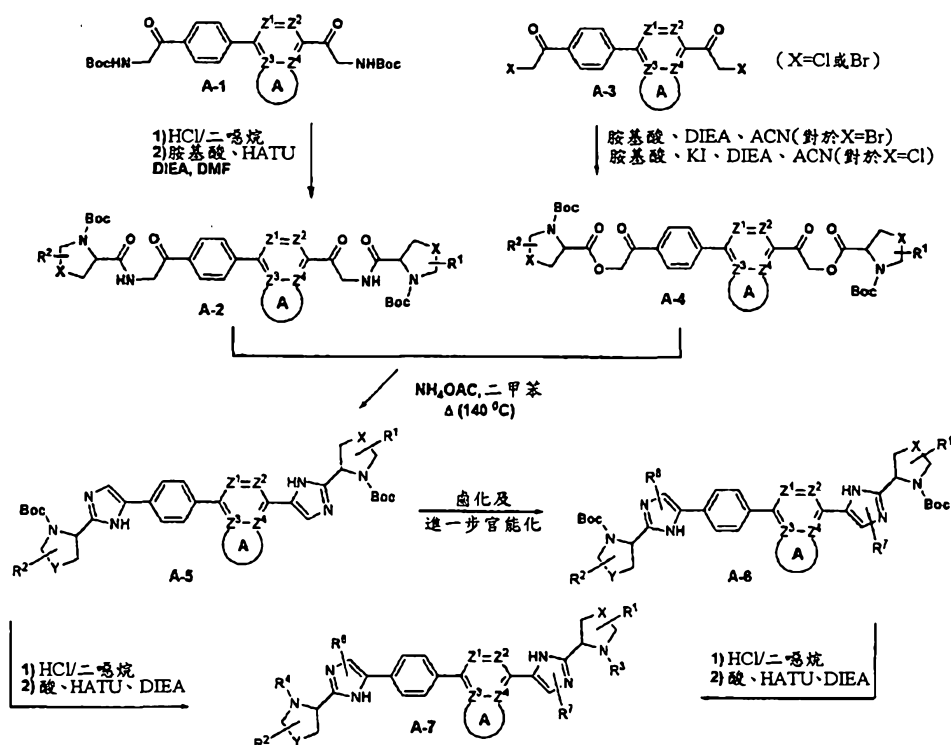
結合以下合成流程將更好地理解本發明之化合物及方法，該等流程說明可藉以製備本發明化合物之方法。起始物質可自商業來源獲得或藉由一般熟習此項技術者已知的公認文獻方法製備。一般熟習此項技術者將顯而易見，可藉由取代下文所示之合成中之適當反應物及試劑來合成上文定義之化合物。熟習此項技術者亦將顯而易見，視變數之性質而定，可以不同次序進行選擇性保護及去保護步驟，以及步驟本身之次序以成功完成以下合成。除非下文另有說明，否則變數如上文所定義。

流程A說明如何由關鍵前驅體A-1及A-3加工成目標產物A-7之實例，且流程B至流程E強調如何在不同雜環家族情形下製備該等關鍵前驅體。

流程A

進行胺基甲酸鹽 A-1 之標準酸催化脫除保護基，接著與受保護之胺基酸(諸如 Boc-脯氨酸)偶合得到酮醯胺 A-2，其可藉由在乙酸銨存在下加熱來環化為咪唑 A-5。或者，咪唑 A-5 可自酮醯 A-4 製備，而酮醯 A-4 係自鹵酮 A-3 藉由與乙酸銨發生類似熱輔助反應來製備。進行標準酸催化脫除 Boc 保護基，接著與酸在標準肽偶合條件(諸如 HATU/DIEA)下縮合得到 A-7。現有多種方法製備 A-7 之咪唑官能化形式。舉例而言，可用諸如 NCS 或 NBS 之試劑直接鹵化 A-7；或可在脫除 Boc 保護基步驟前進行咪唑部分之鹵化。應注意，在鹵素部分為碘或溴情況下，可藉由應用化學文獻中公認之金屬輔助偶合條件(諸如鈴木-宮浦偶合(Suzuki-Miyaura coupling))進一步官能化。

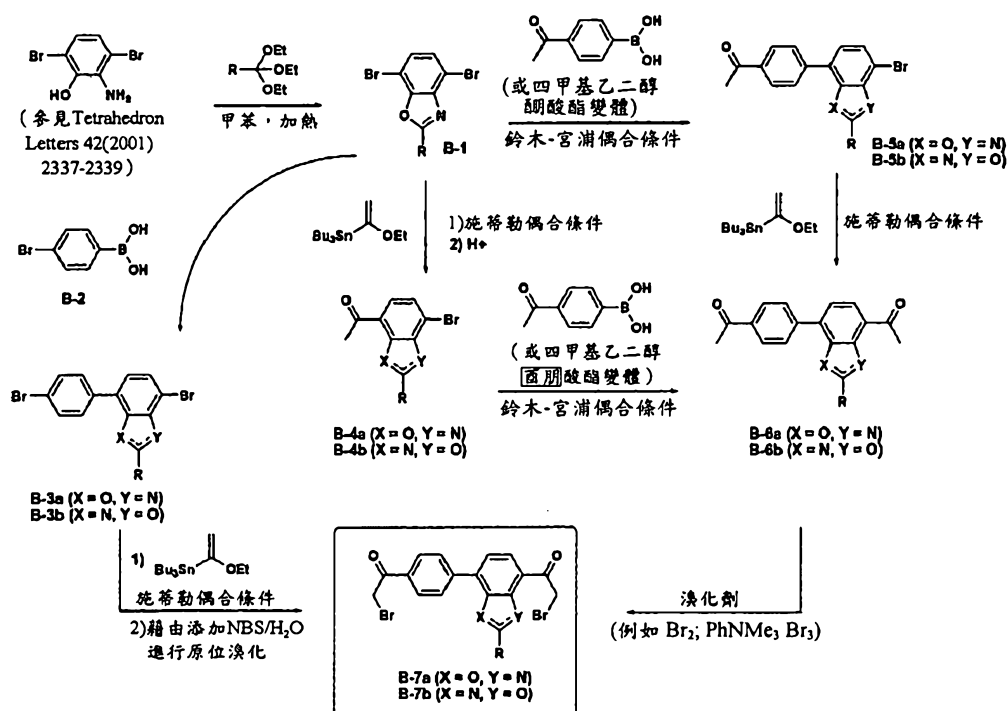
流程A



流程B

現有多種方法自苯并噁唑B-1製備區位異構體B-6a及B-6b。可使用施蒂勒(Stille)及鈴木-宮浦偶合條件之組合自二溴化物B-1加工成二酮B-5，其中用諸如HCl之酸處理來自施蒂勒偶合步驟之產物以暴露酮部分。可在中間物階段(溴化物B-4或B-5)或二酮階段B-6進行區位異構體分離。可使用諸如溴之試劑自各二酮B-6加工成二溴化物B-7。在替代性方法中，苯并噁唑B-1可與酮酸B-2在鈴木-宮浦條件下偶合，且可分離所得區位異構混合物且藉由在水存在下使用施蒂勒偶合與原位溴化(使用諸如NBS之試劑)之組合個別地加工成溴酮B-6。

流程 B

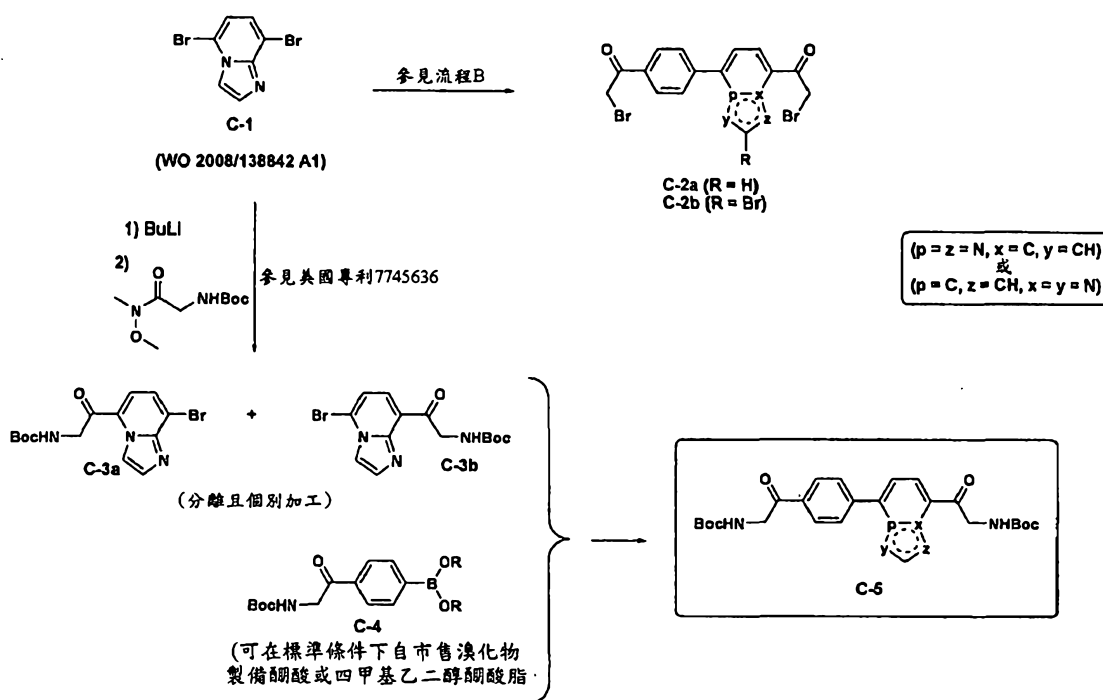


流程 C

可藉由使用流程B中論述之合成途徑將二溴化物C-1加工

成溴酮 C-2a。若在最終溴化步驟期間出現 C-2 之咪唑片段競爭性地溴化得到 C-2b 之複雜情況，則可促使該物質歷經流程 A 中描述之咪唑構造步驟，接著在還原條件(諸如鈹/碳輔助氫化作用)下移除溴。或者，二溴化物 C-1 可經單鋰化且用 Boc-甘胺酸之維勒布醯胺(Weinerb amide)淬滅得到區位異構溴化物 C-3。分離之區位異構體可與 C-4 在鈴木-宮浦條件下偶合得到胺基甲酸酯 C-5。

流程 C

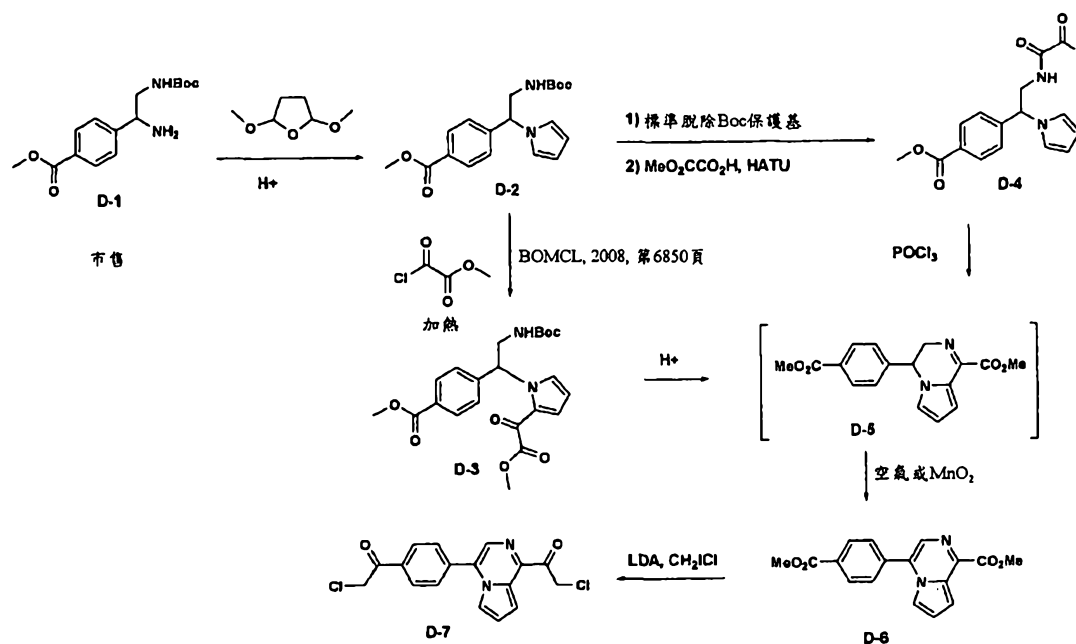


流程 D 及 流程 E

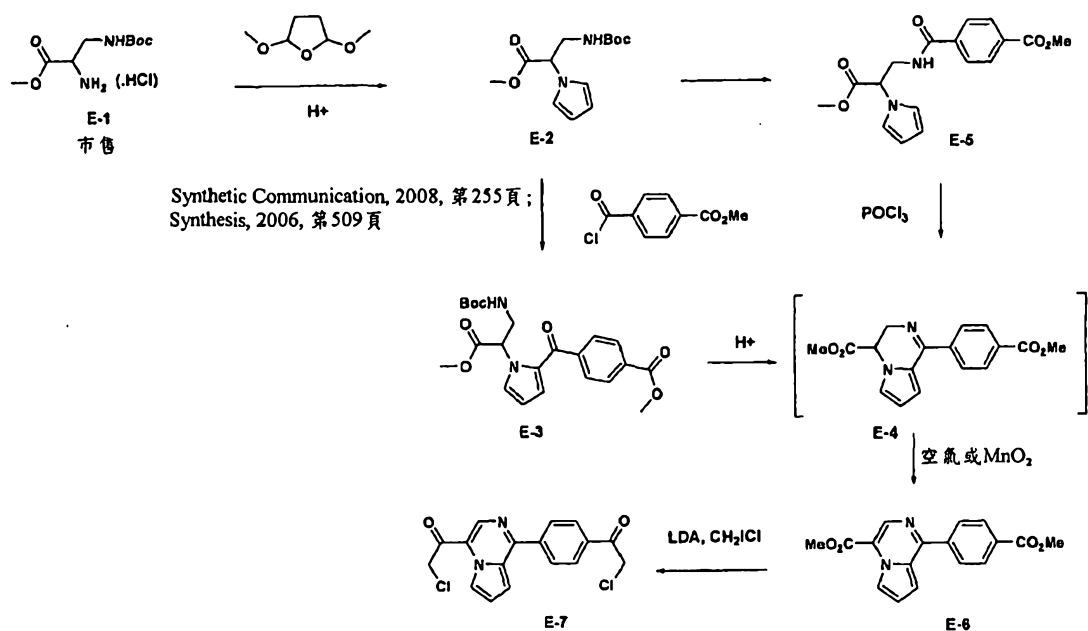
在流程 D 中，胺 D-1 可與 2,5-二甲氧基四氫呋喃在熱條件下縮合，接著所得吡咯可與 2-氯-2-側氧基乙酸甲酯或其任一酯變體反應得到酮酯 D-3。在酸條件下移除 Boc 基團，接著進行原位氧化可得到二酯 D-6。用 CH_2ICl/LDA 處理二酯 D-6 可得到氯酮 D-7。可根據流程 E 中描述之改良途徑製備

D-7之區位異構體，其中使用4-(氯羰基)苯甲酸甲酯替代2-氯-2-側氧基乙酸甲酯。

流程 D



流程 E

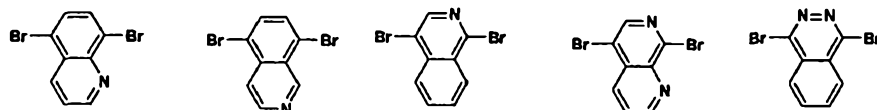


一般熟習此項技術者將顯而易見流程 B 至 E 中描述之合成途徑將同樣適用於清單 A 中描述之二鹵素前驅體。一般

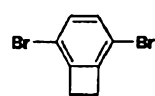
熟習此項技術者亦將顯而易見，可使用流程A至E中描述之途徑之改良形式製備最終產物之均二聚變體，如流程F中說明。

清單A

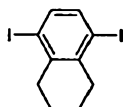
市售



文獻中報導之製備程序

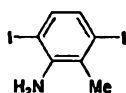


(Synthesis, 1992,
第1265頁)



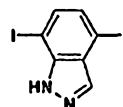
(JOC 2005,
第10,482頁)

可使用以下參考文獻製備4,7-二碘-1H-吡唑



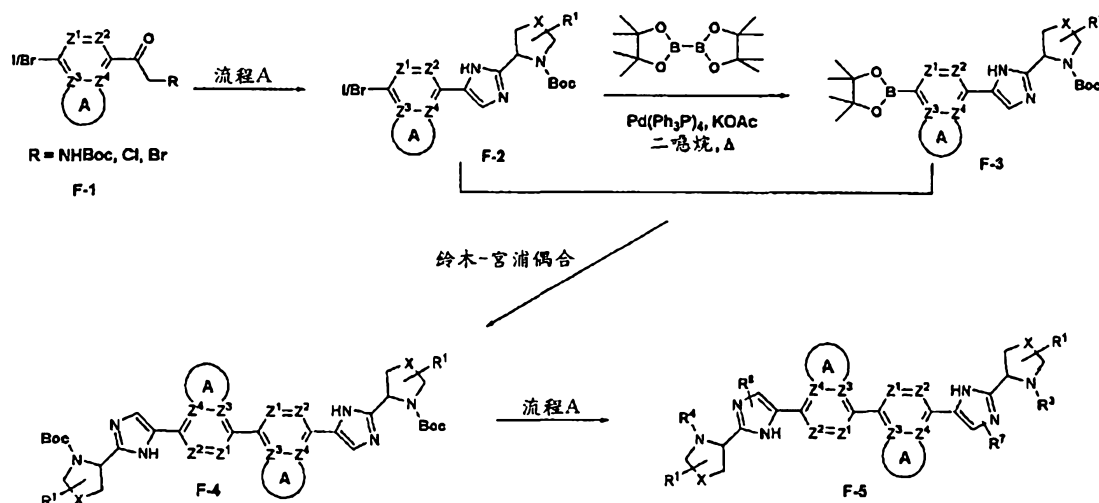
(American Chemical Journal,
1910, 第126頁)

(參見BOMCL, 2010, 第334頁)



4,7-二碘-1H-吡唑

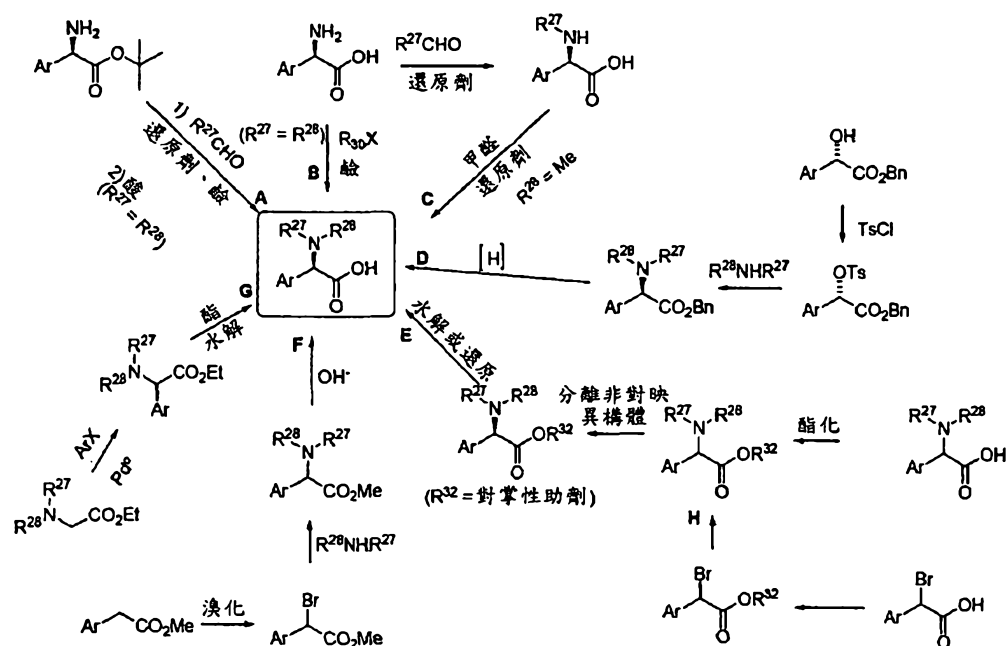
流程F



流程1：經取代之苯基甘胺酸衍生物

可由下文所示之多種方法製備經取代之苯基甘胺酸衍生物。可用適當醛及還原劑(諸如氰基硼氫化鈉)於酸性介質中還原性烷基化(路徑A)苯基甘胺酸第三丁酯。可用強酸(諸如HCl或三氟乙酸)實現第三丁酯之水解。或者，可用烷基鹵化物(諸如碘乙烷)及鹼(諸如碳酸氫鈉或碳酸鉀)烷基化苯基甘胺酸(路徑B)。路徑C說明苯基甘胺酸之還原烷基化(如路徑A中)，接著在還原劑及酸存在下用另一種醛(諸如甲醛)進行第二次還原性烷基化。路徑D說明經由相應扁桃酸類似物合成經取代之苯基甘胺酸。可用對甲苯磺醯氯使二級醇轉化為勝任脫離基。用適當胺置換甲苯磺酸酯基，接著還原性移除苯甲酯可得到經取代之苯基甘胺酸衍生物。在路徑E中，藉由用對映異構性純之對掌性助劑(諸如(但不限於)(+)-1-苯基乙醇、(-)-1-苯基乙醇、伊凡氏噁唑啉酮(Evan's oxazolidinone))或對映異構性純之泛解酸內酯進行酯化來解析外消旋經取代之苯基甘胺酸衍生物。經由層析(矽膠，HPLC，結晶等)，接著移除對掌性助劑得到對映異構性純之苯基甘胺酸衍生物來分離非對映異構體。路徑H說明與路徑E交錯之合成程序，其中在添加胺之前添加上述對掌性助劑。或者，可用溴鎂離子源(諸如溴、N-溴丁二醯亞胺或CBr₄)溴化芳基乙酸酯。可用多種經單取代或雙取代之胺在三級胺鹼(諸如三乙胺或胡尼鹼(Hunig's base))存在下置換所得苯甲基溴。經由在低溫下用氫氧化鋰處理或在高溫下用6 N HCl處理使甲酯水解得

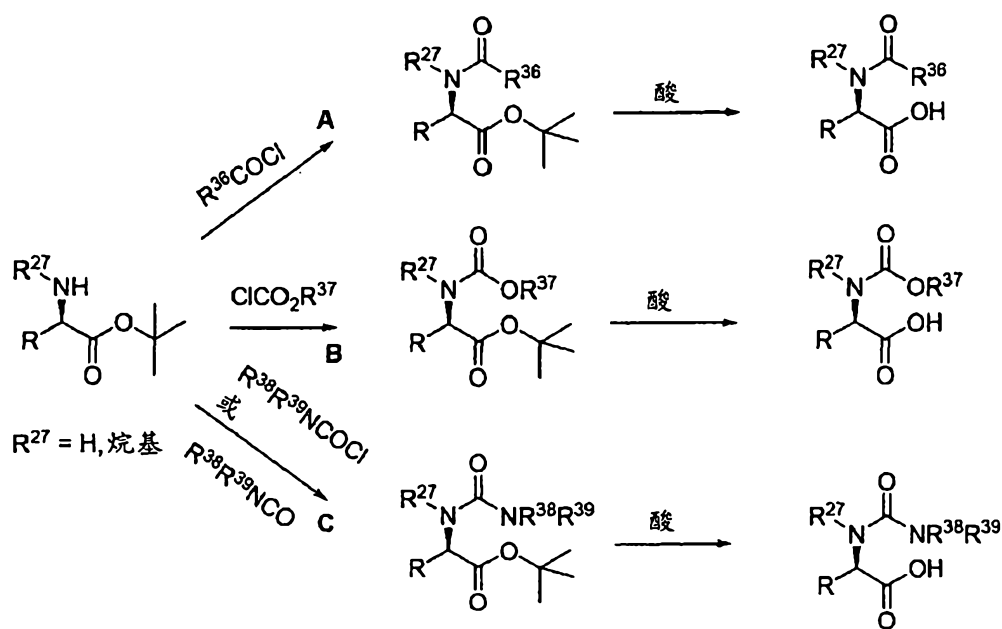
到經取代之苯基甘胺酸衍生物。另一方法展示於路徑 G 中。可在鈀(0)源(諸如雙(三丁基膦)鈀)及鹼(諸如磷酸鉀)存在下用多種芳基鹵化物使甘胺酸類似物衍生化。接著可藉由用鹼或酸處理來使所得酯水解。應理解，此項技術中存在其他熟知方法製備苯基甘胺酸衍生物且可經修改以提供本描述中之所需化合物。亦應理解，最終苯基甘胺酸衍生物可經由製備型 HPLC 純化至對映異構純度大於 98% ee。



流程2：醃化之胺基酸衍生物

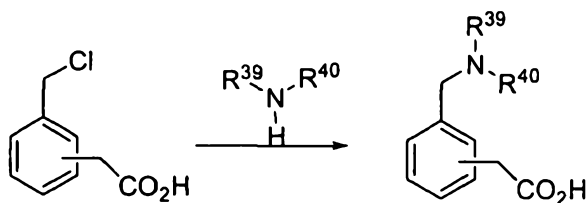
在本發明之另一實施例中，可如以下說明製備醃化之苯基甘胺酸衍生物。可用酸鹵化物在鹼(諸如三乙胺)存在下醃化苯基甘胺酸衍生物(其中羧酸經保護為易於移除之酯)以提供相應醃胺(路徑 A)。路徑 B 說明以適當氯甲酸酯使起始苯基甘胺酸衍生物醃化，而路徑 C 展示與適當異氰酸酯或胺甲醃氯之反應。路徑 A-C 中展示之三種中間物各可藉由熟習此項技術者已知的方法脫除保護基(亦即用強鹼(諸

如 HCl 或三氟乙酸)處理第三丁酯)。



流程 3

可藉由用過量胺處理氯甲基苯基乙酸來製備經胺基取代之苯乙酸。

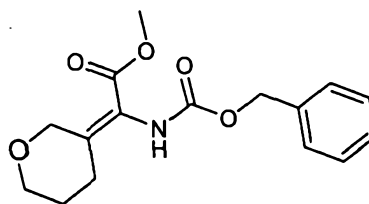
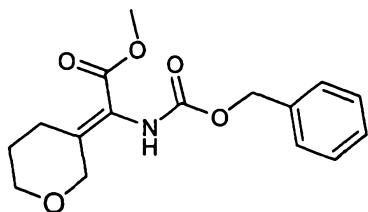


常見酸前驅體之合成

關於除下文說明之酸前驅體以外的其他酸前驅體之合成，參見 WO 2011/059887 中之常見酸前驅體-1 至常見酸前驅體-176。

常見酸前驅體-177a 及常見酸前驅體-177b

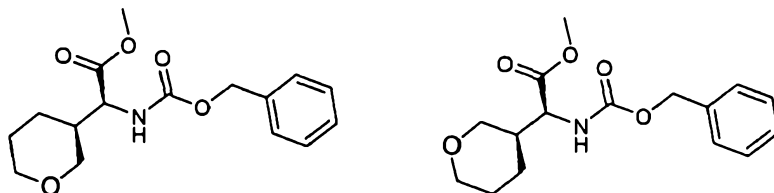
常見酸前驅體-177a 及常見酸前驅體-177b，步驟 a



將1,1,3,3-四甲基胍(0.985 mL, 7.85 mmol)添加至經攪拌之2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(二甲氧基磷鹽基)乙酸甲酯(2.0 g, 6.0 mmol)於EtOAc(40 mL)中之溶液中且在室溫下 N_2 下攪拌混合物10分鐘。接著添加二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(0.604 g, 6.04 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。接著在冷凍器中冷卻反應混合物10分鐘且用檸檬酸水溶液(1.5 g 於20 mL水中)中和。分開兩相且有機層用0.25 N HCl水溶液及鹽水洗滌，接著乾燥($MgSO_4$)且濃縮為無色油狀物。藉由急驟二氧化矽層析(裝載溶劑：DCM，用EtOAc/己烷溶離，梯度為20%至30% EtOAc)純化粗物質得到兩種異構產物：第一溶離產物為(Z)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(2H-哌喃-3-(4H,5H,6H)-亞基)乙酸甲酯(490 mg)(白色固體)，且第二溶離產物為(E)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(2H-哌喃-3(4H,5H,6H)-亞基)乙酸甲酯(433 mg)(白色固體)。LC-MS滯留時間為1.398分鐘(Z異構體)及1.378分鐘(E-異構體)； m/z 304.08(Z異構體)及304.16(E異構體)(MH^-)。用配備有PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm管柱之Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率4 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分

析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) (Z-異構體) δ ppm 7.30-7.44 (m, 5 H), 6.18 (br. s., 1 H), 5.10-5.17 (m, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.78 (br. s., 3 H), 2.93-3.02 (m, 2 H), 1.80 (dt, $J=11.7, 5.8$ Hz, 2 H), 1.62 (s, 2 H)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) (E-異構體) δ ppm 7.31-7.44 (m, 5 H), 6.12 (br. s., 1 H), 5.13-5.17 (m, 2 H), 4.64 (br. s., 2 H), 3.70-3.82 (m, 5 H), 2.49 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H), 1.80 (br. s., 2 H)。(注意：由¹H NMR位移及耦合常數測定絕對區域選擇性化學)。

常見酸前驅體-177a及常見酸前驅體-177b，步驟b



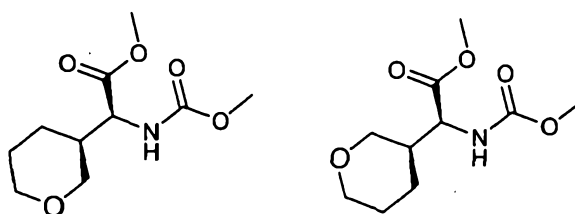
將四氟硼酸(-)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二甲基磷啉基)乙烷(環辛二烯)-銻(I)(28.2 mg, 0.051 mmol)添加至經攪拌之(Z)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(2H-呋喃-3-(4H,5H,6H)-亞基)乙酸甲酯(310 mg, 1.015 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液且相繼用N₂及H₂真空沖洗混合物，接著在室溫下H₂(60 psi)下攪拌反應物2天。濃縮反應混合物且藉由急驟二氧化矽層析(裝載溶劑：DCM，用含20% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物得到呈澄清無色油狀之(S)-2-(苯甲氧基羰基胺

基)-2-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基)乙酸甲酯(204 mg)。LC-MS 滯留時間 1.437 分鐘； m/z 307.89(MH⁺)。用配備有 PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm 管柱之 Shimadzu LC-10AS 液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis 偵測器在 220 nm 之偵測器波長下記錄 LC 數據。所用溶離條件為流動速率 4 mL/min，梯度 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度時間 3 分鐘，保持時間 1 分鐘且分析時間 4 分鐘，其中溶劑 A 為 5% MeOH/95% H₂O/10 mM 乙酸銨且溶劑 B 為 5% H₂O/95% MeOH/10 mM 乙酸銨。使用 LC MICROMASS® 平台以電噴模式測定 MS 數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.30-7.46 (m, 5 H), 5.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.36 (dd, $J=8.9, 5.6$ Hz, 1 H), 3.84-3.98 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.28-3.37 (m, 1 H), 3.23 (dd, $J=11.3, 10.5$ Hz, 1 H), 2.04-2.16 (m, 1 H), 1.61-1.75 (m, 3 H), 1.31-1.43 (m, 1 H)。

以類似方式還原其他立體異構體((E)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(2H-哌喃-3(4H,5H,6H)-亞基)乙酸甲酯)(360 mg, 1.18 mmol)得到呈澄清無色油狀之(S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)乙酸甲酯(214 mg)。LC-MS 滯留時間 1.437 分鐘； m/z 308.03(MH⁺)。用配備有 PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm 管柱之 Shimadzu LC-10AS 液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis 偵測器在 220 nm 之偵測器波長下記錄 LC 數據。所用溶離條件為流動速率 4 mL/min，梯度 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100%

溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.30-7.44 (m, 5 H), 5.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.31 (dd, $J=8.7, 6.9$ Hz, 1 H), 3.80-3.90 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.37 (td, $J=10.8, 3.5$ Hz, 1 H), 3.28 (dd, $J=11.3, 9.8$ Hz, 1 H), 1.97-2.10 (m, 1 H), 1.81 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H), 1.61-1.72 (m, 2 H), 1.33-1.46 (m, 1 H)。

常見酸前驅體-177a及常見酸前驅體-177b，步驟c



將10% Pd/C(69.3 mg, 0.065 mmol)添加至(S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氫-2H-呋喃-3-基)乙酸甲酯(200 mg, 0.651 mmol)及二碳酸二甲酯[4525-33-1](0.104 mL, 0.976 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中。反應混合物相繼用N₂及H₂真空沖洗，接著在室溫下H₂(55 psi)下攪拌反應物5小時。反應混合物經CELITE®/二氧化矽墊過濾且濾液濃縮為無色油狀物。藉由急驟二氧化矽層析(裝載溶劑：DCM，用含30% EtOAc之己烷溶離)純化粗油得到呈無色油狀之產物(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氫-2H-呋喃-3-基)乙酸甲酯(132 mg)。LC-MS滯留時間0.92分鐘；m/z

231.97(MH⁺)。用配備有 PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm管柱之 Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率4 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.24 (d, J =8.5 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J =8.9, 5.6 Hz, 1 H), 3.84-3.97 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.29-3.38 (m, 1 H), 3.23 (dd, J =11.2, 10.4 Hz, 1 H), 2.03-2.14 (m, 1 H), 1.56-1.75 (m, 3 H), 1.32-1.43 (m, 1 H)。

以類似方式轉化另一非對映異構體((S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯)得到呈澄清無色油狀之(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯。LC-MS滯留時間0.99分鐘； m/z 231.90(MH⁺)。用配備有 PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm管柱之 Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率4 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用

LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.29 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.37 (td, $J=10.8, 3.3$ Hz, 1 H), 3.28 (t, $J=10.5$ Hz, 1 H), 1.96-2.08 (m, 1 H), 1.81 (dd, $J=12.9, 1.6$ Hz, 1 H), 1.56-1.72 (m, 2 H), 1.33-1.46 (m, 1 H)。

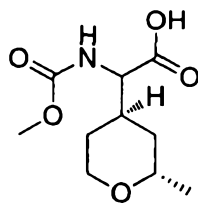
常見酸前驅體-177a及常見酸前驅體-177b

向在室溫下攪拌之(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((S)-四氫-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯(126 mg, 0.545 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加1 M LiOH(1.090 mL, 1.090 mmol)之水溶液。在室溫下攪拌反應物3小時，用1 M HCl(1.1 mL)中和且用EtOAc(3×10 mL)萃取。乾燥有機物，過濾且濃縮得到呈澄清無色油狀之(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((S)-四氫-2H-吡喃-3-基)乙酸(常見酸前驅體-177a)(125 mg)。LC-MS滯留時間0.44分鐘； m/z 218.00(MH⁺)。用配備有PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm管柱之Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率4 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J=8.7, 5.6$

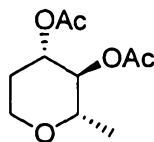
Hz, 1 H), 3.96-4.04 (m, 1 H), 3.91 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.33-3.41 (m, 1 H), 3.24-3.32 (m, 1 H), 2.10-2.24 (m, 1 H), 1.74-1.83 (m, 1 H), 1.63-1.71 (m, 2 H), 1.35-1.49 (m, 1 H)。

以類似方式轉化另一非對映異構體((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)乙酸甲酯)得到呈澄清無色油狀之(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)乙酸(常見酸前驅體-177b)。LC-MS滯留時間0.41分鐘； m/z 217.93(MH⁺)。用配備有PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0×50 mm管柱之Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率4 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間3分鐘，保持時間1分鐘且分析時間4分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC MICROMASS®平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.18 (br. s., 1 H), 5.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 4.27-4.37 (m, 1 H), 3.82-3.96 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.42 (td, $J=10.8, 3.3$ Hz, 1 H), 3.35 (t, $J=10.4$ Hz, 1 H), 2.01-2.18 (m, 1 H), 1.90 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H), 1.59-1.76 (m, 2 H), 1.40-1.54 (m, 1 H)。

常見酸前驅體-178

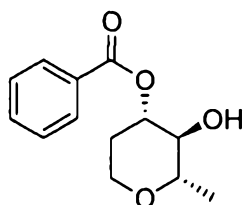


常見酸前驅體-178，步驟a



向氫化槽中二乙酸(2S,3S,4S)-2-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃-3,4-二基酯(5 g, 23.34 mmol)於20 mL MeOH中之溶液中添加Pd/C(150 mg, 0.141 mmol)。在Parr震盪器上在40 psi下氫化所得混合物1小時。接著過濾混合物且濃縮濾液得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178，步驟a(5.0 g)，其在靜置時凝固。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.85-4.94 (1 H, m), 4.69 (1 H, t, *J*=9.46 Hz), 3.88-3.94 (1 H, m), 3.44 (1 H, td, *J*=12.21, 1.83 Hz), 3.36 (1 H, dq, *J*=9.42, 6.12 Hz), 2.03-2.08 (1 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.00 (3 H, s), 1.70-1.80 (1 H, m), 1.16 (3 H, d, *J*=6.10 Hz)。

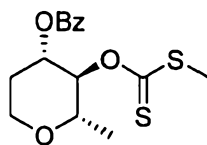
常見酸前驅體-178，步驟b



向常見酸前驅體-178，步驟a(5.0 g, 23 mmol)於50 mL MeOH中之溶液中添加幾滴甲醇鈉。在室溫下攪拌30分鐘後，添加甲醇鈉(0.1 mL, 23.12 mmol)且在室溫下攪拌溶

液隔夜。接著在真空下移除溶劑。殘餘物用苯稀釋且濃縮得到呈黃色固體狀之相應二醇。將固體溶解於50 mL吡啶中且在 -35°C 下向該溶液中逐滴添加苯甲醯氯(2.95 mL, 25.4 mmol)。在 -35°C 下攪拌所得混合物1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。混合物用 Et_2O 稀釋且用水洗滌。用 EtOAc (2 $\times$)萃取水層。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 5%-15% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178, 步驟b(4.5 g), 其在長期靜置後緩慢結晶。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ 之分析性計算值259.09; 實驗值259.0; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.02-8.07 (2 H, m), 7.55-7.61 (1 H, m), 7.45 (2 H, t, $J=7.78$ Hz), 5.01 (1 H, ddd, $J=11.44, 8.70, 5.49$ Hz), 3.98 (1 H, ddd, $J=11.90, 4.88, 1.53$ Hz), 3.54 (1 H, td, $J=12.36, 2.14$ Hz), 3.41 (1 H, t, $J=9.00$ Hz), 3.31-3.38 (1 H, m), 2.13-2.19 (1 H, m), 1.83-1.94 (1 H, m), 1.36 (3 H, d, $J=5.80$ Hz)。

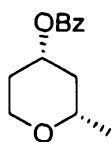
常見酸前驅體-178, 步驟c



經15分鐘向 NaH (1.143 g, 28.6 mmol)(60%於礦物油中)於6 mL CS_2 中之混合物中逐滴添加含常見酸前驅體-178, 步驟b(4.5 g, 19 mmol)之40 mL CS_2 。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。混合物變為淺橙色且產生一些固體。接著

經20分鐘逐滴添加MeI(14.29 mL, 229 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用飽和NH₄Cl溶液小心淬滅。用EtOAc(3×)萃取混合物。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 6% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178, 步驟c(3.13 g)。LC-MS: [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈NaO₄S₂之分析性計算值349.05; 實驗值349.11; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94-8.00 (2 H, m), 7.50-7.58 (1 H, m), 7.41 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 5.96 (1 H, t, *J*=9.46 Hz), 5.28 (1 H, ddd, *J*=11.37, 9.38, 5.49 Hz), 4.02 (1 H, ddd, *J*=11.98, 4.96, 1.68 Hz), 3.54-3.68 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.31 (1 H, dd), 1.88-1.99 (1 H, m), 1.28 (3 H, d)。

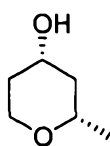
常見酸前驅體-178, 步驟d



在80℃下向常見酸前驅體-178, 步驟c(3.13 g, 9.59 mmol)及AIBN(120 mg, 0.731 mmol)於40 mL苯中之混合物中添加氫化三-正丁基錫(10.24 mL, 38.4 mmol)。在回流溫度下攪拌所得混合物20分鐘, 接著冷卻至室溫。混合物用乙醚稀釋且添加100 mL KF(10 g)水溶液且劇烈攪拌混合物30分鐘。接著分離兩層且水相用EtOAc(2×)萃取。有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 用含3% Et₃N之己烷鈍化且用含3% Et₃N之己烷沖洗以移除三丁基

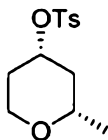
錫衍生物，接著用 15% EtOAc/Hex 溶離) 純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178，步驟 d (1.9 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98-8.07 (2 H, m), 7.52-7.58 (1 H, m), 7.43 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 5.08-5.17 (1 H, m), 4.06 (1 H, ddd, *J*=11.90, 4.88, 1.53 Hz), 3.50-3.59 (2 H, m), 2.08-2.14 (1 H, m), 1.99-2.06 (1 H, m), 1.69-1.80 (1 H, m), 1.41-1.49 (1 H, m), 1.24 (3 H, d, *J*=6.10 Hz)。

常見酸前驅體-178，步驟 e



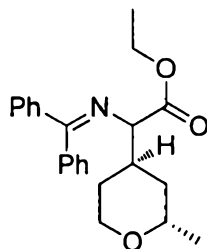
向常見酸前驅體-178，步驟 d (1.9 g, 8.63 mmol) 於 10 mL MeOH 中之混合物中添加甲醇鈉 (2 mL, 4.00 mmol) (2 M 於甲醇中)。在室溫下攪拌所得混合物 5 小時。在真空下移除溶劑。混合物用飽和 NH₄Cl 溶液中中和且用 EtOAc (3×) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178，步驟 e (0.8 g)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01 (1 H, ddd, *J*=11.80, 5.02, 1.76 Hz), 3.73-3.83 (1 H, m), 3.36-3.46 (2 H, m), 1.92-2.00 (1 H, m), 1.88 (1 H, m), 1.43-1.56 (1 H, m), 1.23 (3 H, d), 1.15-1.29 (1 H, m)。

常見酸前驅體-178，步驟 f



將甲苯磺醯氯(2.63 g, 13.77 mmol)添加至常見酸前驅體-178, 步驟e(0.8 g, 6.89 mmol)及吡啶(2.23 mL, 27.5 mmol)於100 mL CH₂Cl₂中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物3天。接著將10 mL水添加至反應混合物中且在室溫下攪拌混合物1小時。分離兩層且有機相用水及1 N鹽酸水溶液洗滌。有機相用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈淺黃色固體狀之常見酸前驅體-178, 步驟f(1.75 g)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。 $[M+H]^+$ C₁₃H₁₉O₄S之分析性計算值271.10; 實驗值270.90; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.34 (2 H, d, *J*=7.93 Hz), 4.53-4.62 (1 H, m), 3.94 (1 H, ddd, *J*=12.13, 4.96, 1.83 Hz), 3.29-3.41 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.90-1.97 (1 H, m), 1.79-1.85 (1 H, m), 1.64-1.75 (1 H, m), 1.38-1.48 (1 H, m), 1.17 (3 H, d, *J*=6.10 Hz)。

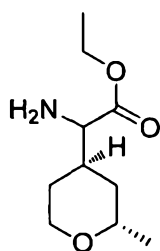
常見酸前驅體-178, 步驟g



將2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸乙酯(1.6 g, 5.92 mmol)及常見酸前驅體-178, 步驟f(1.6 g, 5.92 mmol)置放於微波

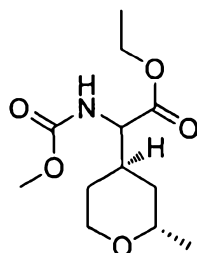
管中。添加 10 mL 甲苯。密封微波管且在 N_2 下逐滴添加 LiHMDS (7.1 mL, 7.10 mmol) (1 N 於甲苯中)。在微波輻射下 100°C 下加熱所得暗褐色溶液 6 小時。接著向混合物中添加水且用 EtOAc (3 $\times$) 萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，用 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮得到呈橙色油狀之常見酸前驅體-3，步驟 g (3.1 g) 之非對映異構混合物。粗混合物未經分離即用於下一步驟。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}NO_3$ 之分析性計算值 366.21；實驗值 366.3。

常見酸前驅體-178，步驟 h



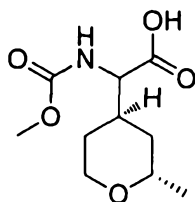
向乙基常見酸前驅體-178，步驟 g 之非對映異構混合物於 20 mL THF 中之溶液中添加 HCl (30 mL, 60.0 mmol) (2 N 水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。混合物用 EtOAc 萃取且濃縮水層得到呈橙色油狀之常見酸前驅體-178，步驟 h 之鹽酸鹽 (1.9 g)。該鹽未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{20}NO_3$ 之分析性計算值 202.14；實驗值 202.1。

常見酸前驅體-178，步驟 i



在室溫下攪拌 1.9 g 常見酸前驅體-178，步驟 h(鹽酸鹽)、DiPEA(4.19 mL, 24.0 mmol)及氯甲酸甲酯(1.24 mL, 16.0 mmol)於 20 mL CH₂Cl₂中之溶液 1 小時。混合物用 CH₂Cl₂稀釋且用水洗滌。有機層用 Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 0-20% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈黃色油狀之常見酸前驅體-178，步驟 i(1.1 g)。[M+Na]⁺ C₁₂H₂₁NNaO₅之分析性計算值 282.13；實驗值 282.14；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.16 (1 H, br. s.), 4.43-4.58 (1 H, m), 4.17-4.28 (2 H, m), 3.89-4.03 (1 H, m), 3.72-3.78 (2 H, m), 3.67-3.72 (3 H, m), 2.07-2.19 (1 H, m), 1.35-1.77 (4 H, m), 1.30 (3 H, td, *J*=7.09, 2.89 Hz), 1.19 (3 H, d, *J*=6.53 Hz)。

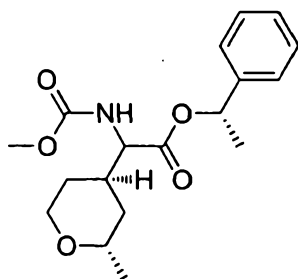
常見酸前驅體-178，步驟 j



向常見酸前驅體-178，步驟 i(1.1 g, 4.2 mmol)於 5 mL THF 及 2 mL 水中之混合物中添加 LiOH(6.36 mL, 12.7 mmol)(2 N 水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著混合物用 1 N 鹽酸水溶液中中和且用 EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用 MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-178，步驟 j(0.8 g)。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₈NO₅之分析性計算值 232.12；實驗值 232.1；¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 5.20 (1 H, d, $J=8.28$ Hz), 4.54 (1 H, t, $J=8.16$ Hz), 3.95-4.10 (1 H, m), 3.66-3.85 (5 H, m), 2.15-2.29 (1 H, m), 1.41-1.85 (4 H, m), 1.23 (3 H, dd, $J=6.53$, 1.76 Hz)。

常見酸前驅體-178，步驟k



向常見酸前驅體-178，步驟j(240 mg, 1.04 mmol)、(S)-1-苯基乙醇(0.141 mL, 1.142 mmol)及EDC(219 mg, 1.14 mmol)於10 mL CH₂Cl₂中之溶液中添加DMAP(13.95 mg, 0.114 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% EtOAc/己烷)純化粗產物得到呈兩種非對映異構體之混合物形式之常見酸前驅體-178，步驟k。藉由對掌性HPLC(CHIRALPAK® AS管柱，21×250 mm, 10 μ m)，用90% 0.1%二乙胺/庚烷-10% EtOH以15 mL/min溶離來分離混合物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-178，步驟k立體異構體1(第一溶離)及常見酸前驅體-178，步驟k立體異構體2(第二溶離)。異構體之立體化學未作指定。

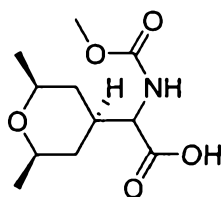
常見酸前驅體-178，步驟k立體異構體1(130 mg)：LC-

MS: $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{25}NNaO_5$ 之分析性計算值358.16；實驗值358.16； ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28-7.38 (5 H, m), 5.94 (1 H, q, $J=6.71$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 4.55 (1 H, t, $J=9.00$ Hz), 3.72-3.81 (1 H, m), 3.67 (3 H, s), 3.60-3.70 (2 H, m), 1.98-2.08 (1 H, m), 1.59 (3 H, d, $J=6.71$ Hz), 1.38-1.47 (2 H, m), 1.30 (2 H, t, $J=5.34$ Hz), 0.93 (3 H, d, $J=6.41$ Hz)。

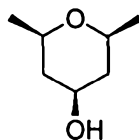
常見酸前驅體-178，立體異構體1

向常見酸前驅體-178，步驟k立體異構體1((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-((2S,4R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸)(150 mg, 0.447 mmol)於10 mL EtOH中之溶液中添加Pd/C(20 mg, 0.188 mmol)且在Parr震盪器上在40 psi下氫化混合物隔夜。接著過濾混合物且濃縮濾液得到呈黏稠白色固體狀之常見酸前驅體-178，立體異構體1(100 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{18}NO_5$ 之分析性計算值232.12；實驗值232.1； ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.14-5.27 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, $J=8.39$ Hz), 3.90-4.07 (1 H, m), 3.60-3.83 (5 H, m), 2.06-2.27 (1 H, m), 1.45-1.77 (4 H, m), 1.21 (3 H, d, $J=6.41$ Hz)。

常見酸前驅體-179((S)-對映異構體或(R)-對映異構體)

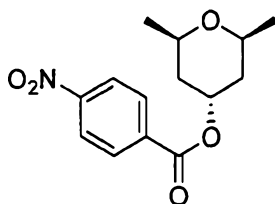


常見酸前驅體-179，步驟a



將2,6-二甲基-4H-哌喃-4-酮(15 g, 121 mmol)溶解於乙醇(300 mL)中且添加10% Pd/C(1.28 g, 1.21 mmol)。在Parr震盪器中在室溫下H₂(70 psi)下氫化混合物72小時。經矽藻土墊(Celite®)過濾反應混合物且用乙醇洗滌。在真空中濃縮濾液且經由急驟層析(10%至30% EtOAc/Hex)純化殘餘物。分離兩個澄清油狀溶離份。第一溶離份為(2R,4r,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇(常見酸前驅體-1, 步驟a)與(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇之混合物(1.2 g), 而後續溶離份對應於單獨常見酸前驅體-179, 步驟a(10.73 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.69-3.78 (1 H, m), 3.36-3.47 (2 H, m), 2.10 (1 H, br. s.), 1.88 (2 H, dd, *J*=12.05, 4.73 Hz), 1.19 (6 H, d, *J*=6.10 Hz), 1.10 (2 H, q, *J*=10.70 Hz)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 71.44 (2 C), 67.92 (1 C), 42.59 (2 C), 21.71 (2 C)。

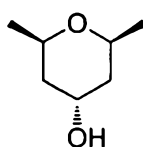
常見酸前驅體-179, 步驟b



將DEAD(166 mL, 330 mmol)逐滴添加至常見酸前驅體-179, 步驟a(10.73, 82 mmol)、4-硝基苯甲酸(48.2 g, 288

mmol)及 Ph_3P (86 g, 330 mmol)於苯(750 mL)中之溶液中。偵測到熱析出且在環境溫度下攪拌所得琥珀色溶液18小時。在減壓下移除溶劑且用 Et_2O (200 mL)濕磨殘餘物以移除氧化三苯膦(10 g)。經Biotage[®]純化(0至5% EtOAc/Hex ; 300 g管柱×4)剩餘混合物。分離呈白色固體狀之常見酸前驅體-179, 步驟b(19.36 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.27-8.32 (2 H, m), 8.20-8.24 (2 H, m), 5.45 (1 H, quin, $J=2.82$ Hz), 3.92 (2 H, dqd, $J=11.90, 6.10, 1.53$ Hz), 1.91 (2 H, dd, $J=14.80, 2.29$ Hz), 1.57 (2 H, dt, $J=14.65, 3.05$ Hz), 1.22 (6 H, d, $J=6.10$ Hz)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 163.81 (1 C), 150.55 (1 C), 135.94 (1 C), 130.64 (2 C), 123.58 (2 C), 70.20 (1 C), 68.45 (2 C), 36.95 (2 C), 21.84 (2 C)。LC-MS: $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 之分析性計算值: 279.11; 實驗值279.12。

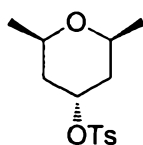
常見酸前驅體-179, 步驟c



將 LiOH (8.30 g, 347 mmol)於水(300 mL)中之溶液添加至常見酸前驅體-179, 步驟b(19.36 g, 69.3 mmol)於THF(1000 mL)中之溶液中且在環境溫度下攪拌所得混合物16小時。在減壓下移除THF且水層用更多的水(200 mL)稀釋且用 EtOAc (3×200 mL)萃取。乾燥(MgSO_4)合併之有機層, 過濾且在真空下濃縮。回收具有白色固體之油性殘餘

物。混合物用己烷濕磨且藉由過濾移除固體得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-179，步驟c(8.03 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 (1 H, quin, $J=2.82$ Hz), 3.87-3.95 (2 H, m), 1.72 (1 H, br. s.), 1.63 (2 H, dd, $J=14.34$, 2.14 Hz), 1.39-1.47 (2 H, m), 1.17 (6 H, d, $J=6.41$ Hz)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 67.53 (2 C), 64.71 (1 C), 39.99 (2 C), 21.82 (2 C)。

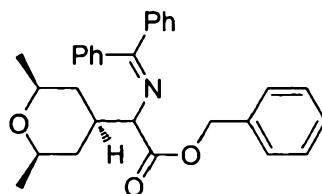
常見酸前驅體-179，步驟d



在室溫下將對甲苯磺醯氯(23.52 g, 123 mmol)添加至常見酸前驅體-179，步驟c(8.03 g, 61.7 mmol)及吡啶(19.96 mL, 247 mmol)於 CH_2Cl_2 (750 mL)中之溶液中且攪拌36小時。由於反應未進行完全，在減壓下移除 CH_2Cl_2 且再繼續攪拌48小時。接著將混合物添加至 CH_2Cl_2 (100 mL)及水(100 mL)中且在環境溫度下攪拌2小時。分離混合物且有機層用1 N鹽酸水溶液(2×50 mL)充分洗滌。接著乾燥(MgSO_4)有機層，過濾且濃縮。分離呈黃色油狀之常見酸前驅體-179，步驟d(14.15 g)，其在真空下凝固為灰白色固體。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (2 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.35 (2 H, d, $J=7.93$ Hz), 4.88 (1 H, quin, $J=2.82$ Hz), 3.79-3.87 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 1.76 (2 H, dd, $J=14.50$, 2.59 Hz), 1.36 (2 H, ddd, $J=14.34$, 11.60, 2.75 Hz), 1.12 (6 H, d,

$J=6.10$ Hz)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 144.64 (1 C), 134.24 (1 C), 129.82 (2 C), 127.61 (2 C), 77.34 (1 C), 67.68 (2 C), 37.45 (2 C), 21.61 (1 C), 21.57 (2 C)。LC-MS: $[2\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{S}_2$ 之分析性計算值：569.22；實驗值569.3。

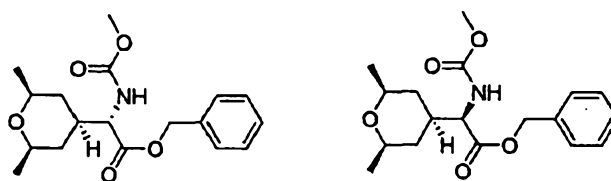
常見酸前驅體-179，步驟e



在壓力管中在室溫下將LiHMDS(29.7 mL, 29.7 mmol, 1 M於THF中)添加至常見酸前驅體-179，步驟d(7.05 g, 24.8 mmol)及2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯(8.57 g, 26.0 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液中，接著在100℃下攪拌所得混合物5小時。反應物用水(100 mL)淬滅，用EtOAc萃取，用水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由Biotage[®]純化(0%至15% EtOAc/Hex；240 g管柱)殘餘物且分離呈黃色油狀之常見酸前驅體-179，步驟e之外消旋混合物(8.76 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.62-7.71 (2 H, m), 7.30-7.45 (11 H, m), 7.05 (2 H, dd, $J=7.65$, 1.63 Hz), 5.13-5.22 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, $J=6.78$ Hz), 3.46 (2 H, dquind, $J=11.27$, 5.90, 2.01 Hz), 2.34-2.45 (1 H, m), 1.58-1.66 (1 H, m), 1.34-1.43 (1 H, m), 1.19 (3 H, d, $J=6.02$ Hz), 1.03-1.16 (4 H, m), 0.83-0.97 (1 H, m)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.84 (1 C), 170.68 (1 C), 139.01 (1

C), 135.96 (1 C), 135.51 (1 C), 130.04 (1 C), 128.49 (2 C), 128.20 (1 C), 128.09 (4 C), 127.97 (2 C), 127.85 (1 C), 127.67 (2 C), 127.47 (2 C), 72.76 (1 C), 72.46 (1 C), 69.77 (1 C), 65.99 (1 C), 39.11 (1 C), 35.90 (1 C), 35.01 (1 C), 21.74 (1 C), 21.65 (1 C) • LC-MS $[2M+Na]^+$ $C_{58}H_{62}N_2NaO_6$ 之分析性計算值：905.45；實驗值905.42。

常見酸前驅體-179，步驟f



常見酸前驅體-179，步驟f.1 常見酸前驅體-179，步驟f.2

將常見酸前驅體-179，步驟e(8.76 g, 19.84 mmol)溶解於THF(100 mL)中且用2 N鹽酸水溶液(49.6 mL, 99 mmol)處理。在環境溫度下攪拌所得澄清溶液4小時，接著在減壓下移除THF。剩餘水層用EtOAc(3×30 mL)萃取且在真空下濃縮得到相應粗胺。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL)中且添加DIEA(11.8 mL, 67.6 mmol)及氯甲酸甲酯(1.962 mL, 25.3 mmol)。在環境溫度下攪拌所得溶液2小時。反應混合物用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機層，過濾且濃縮。經由Biotage®純化(15%至25% EtOAc/Hex; 80 g管柱)殘餘物。回收呈澄清無色油狀之外消旋常見酸前驅體-179，步驟f(5.27 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32-7.41 (5 H, m), 5.13-5.28 (3 H, m), 4.36 (1 H, dd, $J=8.16, 4.64$ Hz),

3.69 (3 H, s), 3.30-3.47 (2 H, m), 2.00-2.16 (1 H, m), 1.52 (1 H, d, $J=12.55$ Hz), 1.33 (1 H, d, $J=12.30$ Hz), 1.15 (6 H, dd, $J=6.02, 5.02$ Hz), 0.88-1.07 (2 H, m)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.39 (1 C), 156.72 (1 C), 135.20 (2 C), 128.60 (2 C), 128.57 (1 C), 128.52 (2 C), 72.77 (1 C), 72.74 (1 C), 67.16 (1 C), 57.81 (1 C), 52.40 (1 C), 38.85 (1 C), 35.56 (1 C), 34.25 (1 C), 21.94 (2 C)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ 之分析性計算值：336.18；實驗值336.3。

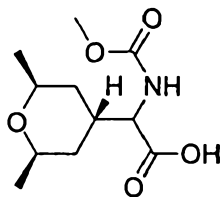
開發一種對掌性方法在CHIRALPAK[®](AS-H管柱(50×500 mm, 20 μm)上使用20%乙醇作為改質劑來分離外消旋混合物(波長=220 nm, 流動速率=100 mL/min(22分鐘), 溶劑A=含0.1%二乙胺之庚烷, 溶劑B=EtOH)。兩種經分離之異構體對應於(S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-179, 步驟f.1)(滯留時間=9.8分鐘, 2.2 g)及(R)-2-((2R,4r,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-179, 步驟f.2)(滯留時間=16.4分鐘, 2.1 g)且其各呈現與相應混合物相同之分析數據(參見上文)。

常見酸前驅體-179[(S)-對映異構體]

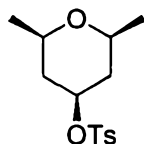
在Parr瓶中將(S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-179, 步驟f.1)(2.2 g, 6.6 mmol)溶解於MeOH(50 mL)中且添加10% Pd/C(0.349 g, 0.328 mmol)。接著將懸浮液置放於Parr震盪器中且混合物用 N_2 (3×)沖洗, 置放於40 psi H_2

下且在室溫下震盪15小時。經矽藻土墊(Celite®)濾除催化劑且在減壓下移除溶劑得到呈琥珀色固體狀之(S)-常見酸前驅體-179(1.6 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.74 (1 H, br. s.), 7.35 (1 H, d, *J*=6.10 Hz), 3.85 (1 H, br. s.), 3.53 (3 H, s), 3.35 (2 H, ddd, *J*=15.95, 9.99, 6.10 Hz), 1.97 (1 H, br. s.), 1.48 (2 H, t, *J*=13.28 Hz), 1.06 (6 H, d, *J*=6.10 Hz), 0.82-1.00 (2 H, m)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 176.93 (1 C), 156.72 (1 C), 72.10 (1 C), 71.92 (1 C), 58.54 (1 C), 51.35 (1 C), 36.88 (1 C), 35.82 (1 C), 34.71 (1 C), 21.90 (2 C)。注意：藉由對(S)-苯乙醇酯衍生物進行單晶X射線分析來指定絕對立體化學。類似地製備常見酸前驅體-179[(R)-對映異構體]：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.50 (1 H, br. s.), 7.31 (1 H, br. s.), 3.84 (1 H, t, *J*=7.32 Hz), 3.53 (3 H, s), 3.29-3.41 (2 H, m), 1.99 (1 H, s), 1.48 (2 H, t, *J*=14.34 Hz), 1.06 (6 H, d, *J*=6.10 Hz), 0.95 (1 H, q, *J*=12.21 Hz), 0.87 (1 H, q, *J*=11.80 Hz)。[注意：對映異構體之¹H NMR概況之較小變化可能係由樣品濃度差異所致。]

常見酸前驅體-180(外消旋混合物)

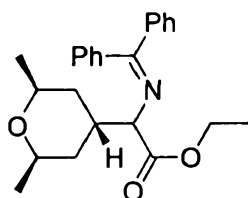


常見酸前驅體-180，步驟a



在室溫下將對甲苯磺醯氯(4.39 g, 23.0 mmol)添加至常見酸前驅體-179, 步驟a(1.50 g, 11.5 mmol)及吡啶(3.73 mL, 46.1 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之溶液中且攪拌2天。反應物用CH₂Cl₂稀釋, 相繼用水及1 N HCl洗滌。乾燥(MgSO₄)有機層且濃縮為黃色油狀物, 經由BIOTAGE®純化(5%至20% EtOAc/Hex; 40 g管柱)。分離呈澄清油狀之常見酸前驅體-180, 步驟a(2.89 g), 其在真空下凝固。LC-MS: [2M+Na]⁺ C₂₈H₄₀NaO₈S₂之分析性計算值: 591.21; 實驗值591.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.35 (2 H, d, *J*=7.93 Hz), 4.59 (1 H, tt, *J*=11.37, 4.96 Hz), 3.36-3.46 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 1.91 (2 H, dd, *J*=12.05, 5.04 Hz), 1.37 (2 H, dt, *J*=12.67, 11.52 Hz), 1.19 (6 H, d, *J*=6.10 Hz)。

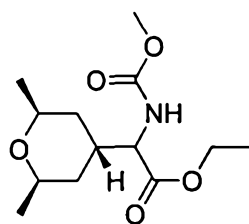
常見酸前驅體-180, 步驟b



在室溫下將1 N LiHMDS(7.09 mL, 7.09 mmol)添加至常見酸前驅體-180, 步驟a(1.68 g, 5.91 mmol)及2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸乙酯(1.579 g, 5.91 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中, 接著在85°C下攪拌所得混合物16小時。反應物

用水(50 mL)淬滅，用EtOAc萃取，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由BIOTAGE®純化(0%至15% EtOAc/Hex；40 g管柱)殘餘物。分離呈澄清淺黃色油狀之常見酸前驅體-180，步驟b(外消旋混合物；0.64 g)。LC-MS: [M+H]⁺ C₂₄H₃₀NO₃之分析性計算值：380.22；實驗值380.03。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64-7.70 (2 H, m), 7.45-7.51 (3 H, m), 7.38-7.44 (1 H, m), 7.31-7.37 (2 H, m), 7.13-7.19 (2 H, m), 4.39 (1 H, d, *J*=10.54 Hz), 4.16-4.26 (2 H, m), 3.29-3.39 (1 H, m), 2.93-3.03 (1 H, m), 2.70 (1 H, m, *J*=9.41, 4.14 Hz), 1.42-1.49 (2 H, m), 1.31-1.37 (1 H, m), 1.29 (4 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.04 (6 H, dd, *J*=7.78, 6.27 Hz)。

常見酸前驅體-180，步驟c



將常見酸前驅體-180，步驟b(0.36 g，0.949 mmol)溶解於THF(10 mL)中且用2 N HCl(1.897 mL，3.79 mmol)處理。在環境溫度下攪拌所得澄清溶液20小時且在減壓下移除THF。剩餘水層用己烷(3×20 mL)萃取且在用H₂O(20 mL)稀釋後，水相用1 N NaOH鹼化至pH=10且用EtOAc(3×10 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於CH₂Cl₂(10.00 mL)中且添加

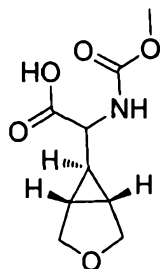
DIEA(0.497 mL, 2.85 mmol)及氯甲酸甲酯(0.081 mL, 1.044 mmol)。在環境溫度下攪拌所得溶液2小時且反應混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下移除有機層。水層用EtOAc(3×10 mL)萃取且乾燥(MgSO₄)合併之有機層，過濾且濃縮。回收得到呈琥珀色油狀之常見酸前驅體-180，步驟c(0.21 g)且其未經進一步純化即使用。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₃H₂₄NO₅之分析性計算值：273.17；實驗值274.06。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.20 (1 H, d, *J*=8.03 Hz), 4.59 (1 H, t, *J*=10.16 Hz), 4.11-4.27 (3 H, m), 3.69-3.82 (2 H, m), 3.64 (3 H, s), 1.95-2.07 (1 H, m), 1.63 (1 H, d, *J*=13.80 Hz), 1.41 (2 H, dd, *J*=8.03, 4.02 Hz), 1.31-1.37 (1 H, m), 1.26 (3 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.16 (1 H, d, *J*=6.27 Hz), 1.12 (6 H, dd, *J*=6.15, 3.89 Hz)。

常見酸前驅體-180(外消旋混合物)

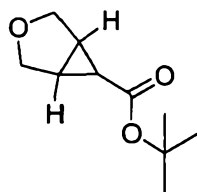
將常見酸前驅體-180，步驟c(0.32 g, 1.2 mmol)溶解於THF(10 mL)中且在0℃下添加含LiOH(0.056 g, 2.342 mmol)之水(3.33 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下移除THF且剩餘殘餘物用水(15 mL)稀釋且用Et₂O(2×10 mL)洗滌。接著用1 N HCl酸化水層至pH值約為2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之有機層，過濾且在真空下濃縮得到呈白色泡沫狀之常見酸前驅體-180(外消旋混合物)(0.2 g)。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₁H₂₀NO₅之分析性計算值：246.13；實驗值246.00。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.14 (1 H, d, *J*=9.03 Hz), 4.65 (1 H, t,

$J=9.91$ Hz), 3.63-3.89 (5 H, m), 1.99-2.13 (1 H, m), 1.56-1.73 (2 H, m), 1.48-1.55 (1 H, m), 1.35-1.48 (1 H, m), 1.27 (1 H, br. s.), 1.17 (6 H, d, $J=6.02$ Hz)。

常見酸前驅體-181



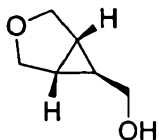
常見酸前驅體-181，步驟a



重氮乙酸第三丁酯 (1.832 mL, 13.22 mmol) 於 50 mL CH_2Cl_2 中之溶液由注射泵經 5 小時逐滴添加至 2,5-二氫呋喃 (9.76 mL, 132 mmol)、乙酸銨(II)二聚體 (0.058 g, 0.132 mmol) 於 40 mL CH_2Cl_2 中之混合物中。接著在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在真空下移除溶劑。藉由層析(矽膠, 0%-15% EtOAc/Hex)純化殘餘物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-181 步驟a(反式異構體)(720 mg)及常見酸前驅體-181，步驟a(順式異構體)(360 mg)。常見酸前驅體-181 步驟a(反式異構體): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.88 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 3.70 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 2.03-2.07 (2 H, m), 1.47 (1 H, t, $J=3.20$ Hz), 1.41 (9 H, s); 常見酸前驅

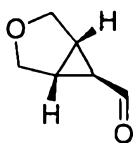
體-181步驟a(順式異構體): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.06 (2 H, d, $J=8.53$ Hz), 3.73 (2 H, d, $J=8.03$ Hz), 1.81-1.86 (2 H, m), 1.65-1.71 (1 H, m), 1.43-1.47 (9 H, m)。

常見酸前驅體-181，步驟b



在 -10°C 下經1小時向(常見酸前驅體-181，步驟a(反式異構體))(700 mg, 3.80 mmol)於15 mL乙醚中之溶液中逐滴添加 LiAlH_4 (7.60 mL, 7.60 mmol) (1 M於THF中)。在 -10°C 下攪拌所得混合物1小時接著在室溫下攪拌1小時。接著冷卻混合物至 -5°C 。逐滴添加10 mL洛歇爾鹽 (Rochelle's salt)(酒石酸鉀鈉)水溶液以淬滅反應物。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-181，步驟b(380 mg)。產物未經純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.85 (2 H, d, $J=8.28$ Hz), 3.68 (2 H, d, $J=8.53$ Hz), 3.45-3.55 (2 H, m), 1.50-1.56 (2 H, m), 1.02-1.11 (1 H, m)。

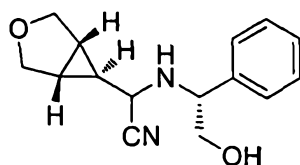
常見酸前驅體-181，步驟c



在 -78°C 下向 DMSO (4.82 mL, 67.9 mmol)於 CH_2Cl_2 (70

mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(3.14 mL, 35.8 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物15分鐘。添加常見酸前驅體-181，步驟b(3.10 g, 27.2 mmol)於35 mL CH₂Cl₂中之溶液且在-78℃下攪拌混合物1小時。接著逐滴添加Et₃N(18.93 mL, 136 mmol)。30分鐘後，移除冷卻浴且反應物用冷20% K₂HPO₄水溶液(10 mL)及水淬滅。在室溫下攪拌混合物15分鐘，接著用Et₂O稀釋。分離各層。用Et₂O(2×)萃取水層。經合併之有機層用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，100% CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-181，步驟c(2.71 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.41 (1 H, d, *J*=4.27 Hz), 3.96 (2 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.80 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 2.27-2.33 (2 H, m), 1.93 (1 H, m)。

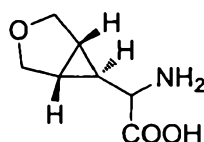
常見酸前驅體-181，步驟d



在0℃下向常見酸前驅體-181，步驟c(2.7 g, 24.08 mmol)於50 mL水中之混合物中添加亞硫酸氫鈉(2.506 g, 24.08 mmol)及KCN(1.631 g, 25.04 mmol)，接著添加(R)-2-氨基-2-苯乙醇(3.30 g, 24.08 mmol)於18 mL MeOH中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時，接著加熱至回流隔夜。冷卻混合物至室溫。添加100 mL EtOAc。混合15分鐘後，分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。經合併之有機

層用鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由逆相 HPLC(管柱：Water Sunfire 30×150 mm，乙腈/水/ NH_4OAc) 純化粗非對映異構混合物得到常見酸前驅體-181，步驟 d 之兩種非對映異構體。未測定各異構體之絕對立體化學。非對映異構體 1(後一溶離份)(570 mg)：LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析性計算值 259.14；實驗值 259.2。

常見酸前驅體-181，步驟 e



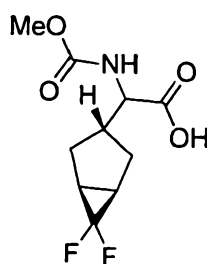
在 0°C 下向常見酸前驅體-181，步驟 d(非對映異構體 1)(570 mg, 2.207 mmol) 於 20 mL CH_2Cl_2 及 20 mL MeOH 中之溶液中添加四乙酸鉛(1174 mg, 2.65 mmol)。在 0°C 下攪拌所得橙色混合物 10 分鐘。接著向混合物中添加水(20 mL)且濾出(CELITE®)混合物。濃縮濾液且用 25 mL 6 N 鹽酸水溶液稀釋。使所得混合物回流 4 小時。濾出混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌。濃縮水層得到常見酸前驅體-181，步驟 e(鹽酸鹽)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.87-3.91 (2 H, m), 3.73 (2 H, dd, $J=8.70, 2.90$ Hz), 3.55 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 2.02-2.07 (1 H, m), 1.94-1.99 (1 H, m), 1.03-1.10 (1 H, m)。

常見酸前驅體-181

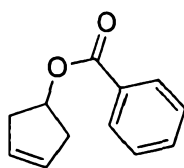
向上述粗常見酸前驅體-181，步驟 e 於 1 N NaOH 水溶液(10 mL)中之混合物中添加碳酸氫鈉(371 mg, 4.42

mmol)。接著逐滴添加氯甲酸甲酯(0.342 mL, 4.42 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物3小時。混合物用1 N鹽酸水溶液中和且用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-181(100 mg, 21%, 2步驟)。LC-MS: [M+H]⁺ C₉H₁₄NO₅之分析性計算值216.09; 實驗值216.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.29 (1 H, br. s.), 3.53-4.02 (8 H, m), 1.66-1.92 (2 H, m), 1.08 (1 H, br. s.)。

常見酸前驅體-182(外消旋混合物)



常見酸前驅體-182, 步驟a

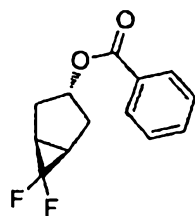


在室溫下攪拌環戊-3-烯醇(5 g, 59.4 mmol)及Et₃N(9.94 mL, 71.3 mmol)於50 mL CH₂Cl₂中之溶液15分鐘。接著逐滴添加苯甲醯氯(8.28 mL, 71.3 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著用水洗滌混合物且有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, EtOAc/Hex 0-10%)純化殘餘物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-182, 步驟a(9.25 g)。

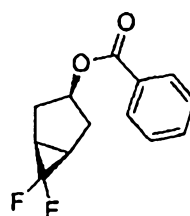
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-8.07 (2 H, m), 7.55

(1 H, t, $J=7.40$ Hz), 7.43 (2 H, t, $J=7.65$ Hz), 5.79 (2 H, s), 5.64 (1 H, tt, $J=6.93, 2.60$ Hz), 2.87 (2 H, dd, $J=16.56, 6.78$ Hz), 2.52-2.63 (2 H, m)。

常見酸前驅體-182，步驟b



異構體1



異構體2

向具有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加氟化鈉(5.02 mg, 0.120 mmol)及常見酸前驅體-182，步驟a(2.25 g, 11.95 mmol)。將燒瓶加熱至100°C且由注射泵經5小時緩慢添加純2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸三甲基矽烷酯(5.89 mL, 29.9 mmol)，且在100°C下加熱隔夜。接著混合物用CH₂Cl₂稀釋，用水、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-5% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-182，步驟b(異構體1)(750 mg)及常見酸前驅體-182，步驟b(異構體2)(480 mg)。藉由NOE研究來指定相關立體化學。常見酸前驅體-182，步驟b(異構體1)：LC-MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₃F₂O₂之分析性計算值 239.09；實驗值 239.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99-8.04 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, $J=7.32$ Hz), 7.43 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 5.25-5.33 (1 H, m), 2.50 (2 H, dd, $J=14.04, 6.71$ Hz), 2.14-2.22 (2 H, m), 2.08-2.14 (2 H,

m)。常見酸前驅體-182，步驟b(異構體2)：LC-MS：
 $[M+H]^+$ $C_{13}H_{13}F_2O_2$ 之分析性計算值239.09；實驗值239.2。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98-8.08 (2 H, m), 7.53-7.59 (1 H, m), 7.41-7.48 (2 H, m), 5.53-5.62 (1 H, m), 2.59-2.70 (2 H, m), 2.01-2.11 (4 H, m)。

常見酸前驅體-182，步驟c



向常見酸前驅體-182，步驟b(異構體2)(480 mg，2.015 mmol)於4 mL MeOH中之溶液中添加KOH(4 mL，2.015 mmol)(10%水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著用 CH_2Cl_2 (3 $\times$)萃取混合物。合併之有機層用 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮得到呈淺黃色固體狀之常見酸前驅體-182，步驟c(220 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.41-4.54 (1 H, m), 2.38-2.50 (2 H, m), 1.89-1.99 (2 H, m), 1.81 (2 H, dd, $J=14.50, 5.04$ Hz)。

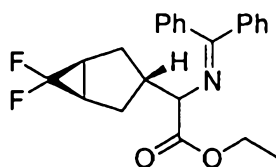
常見酸前驅體-182，步驟d



將對甲苯磺醯氯(625 mg，3.28 mmol)添加至常見酸前驅體-182，步驟c(220 mg，1.640 mmol)及吡啶(0.531 mL，

6.56 mmol)於7 mL CH_2Cl_2 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用 CH_2Cl_2 稀釋，用水及1 N鹽酸水溶液洗滌。乾燥(MgSO_4)有機層且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% EtOAc /己烷)純化殘餘物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-182，步驟d(325 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NaO}_3\text{S}$ 之分析性計算值311.05；實驗值311.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (2 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.34 (2 H, d, $J=8.24$ Hz), 4.99-5.08 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.31-2.41 (2 H, m), 1.84-1.94 (4 H, m)。

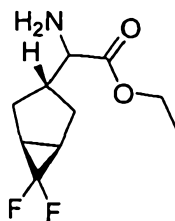
常見酸前驅體-182，步驟e(外消旋混合物)



向微波管中添加含N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙酯(241 mg, 0.902 mmol)及常見酸前驅體-182，步驟d(260 mg, 0.902 mmol)之2 mL甲苯。密封微波管且在 N_2 下逐滴添加 LiHMDS (1.082 mL(1 N於THF中)，1.082 mmol)。在微波中 100°C 下加熱所得暗褐色溶液5小時。接著混合物用水淬滅且用 EtOAc (3 $\times$)萃取。合併之有機層用水洗滌，用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-5% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-182，步驟e之外消旋混合物(240 mg)。混合物未經分離即用於下一步驟。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_2$ 之分析性計算值384.18，實驗值384.35。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.63-

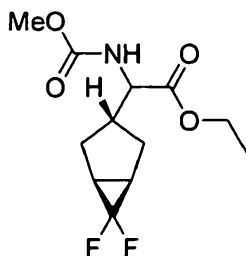
7.70 (2 H, m), 7.43-7.51 (3 H, m), 7.38-7.43 (1 H, m), 7.31-7.38 (2 H, m), 7.13-7.22 (2 H, m), 4.13-4.22 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, $J=6.41$ Hz), 2.67-2.79 (1 H, m), 2.07-2.16 (1 H, m), 1.97-2.07 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.65-1.76 (1 H, m), 1.25 (3 H, t, $J=7.17$ Hz)。

常見酸前驅體-182，步驟f(外消旋混合物)



向常見酸前驅體-182，步驟e(240 mg，0.626 mmol)於4 mL THF中之溶液中添加HCl(1 mL，2.0 mmol)(2 N水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著混合物用EtOAc洗滌，用NaHCO₃飽和水溶液中中和，接著用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-182，步驟f(120 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ C₁₀H₁₆F₂NO₂之分析性計算值220.11；實驗值220.26。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.14-4.25 (2 H, m), 3.26 (1 H, d, $J=6.71$ Hz), 2.22-2.35 (1 H, m), 1.90-2.11 (5 H, m), 1.79-1.90 (1 H, m), 1.22-1.34 (3 H, m)。

常見酸前驅體-182，步驟g(外消旋混合物)

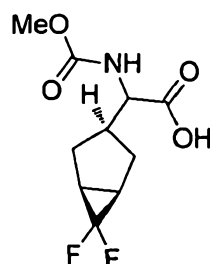


向常見酸前驅體-182，步驟f(120 mg，0.547 mmol)於2 mL CH_2Cl_2 中之溶液中添加氯甲酸甲酯(0.085 mL，1.095 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。混合物用 CH_2Cl_2 稀釋且用水洗滌。有機層用 Na_2SO_4 乾燥且濃縮得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-182，步驟g(150 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_4$ 之分析性計算值278.12；實驗值278.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.23 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 4.29 (1 H, t, $J=7.48$ Hz), 4.15-4.23 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 2.37 (1 H, br. s.), 2.02-2.10 (1 H, m), 1.85-2.00 (4 H, m), 1.75-1.84 (1 H, m), 1.27 (3 H, t, $J=7.02$ Hz)。

常見酸前驅體-182(外消旋混合物)

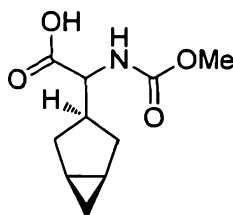
向常見酸前驅體-182，步驟g(150 mg，0.541 mmol)於2 mL THF及1 mL水中之混合物中添加LiOH(0.811 mL，1.623 mmol)(2 N水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。混合物用1 N鹽酸水溶液中中和且用EtOAc(3 $\times$)萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-182(133 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 之分析性計算值250.09；實驗值250.13。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.18-5.36 (1 H, m), 4.28-4.44 (1 H, m), 3.70 (3 H, s), 2.37-2.56 (1 H, m), 1.74-2.31 (6 H, m)。

常見酸前驅體-183(外消旋混合物)

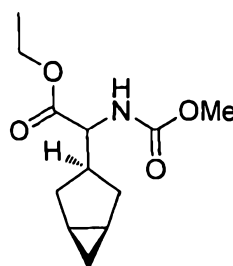


根據關於常見酸前驅體-182之製備所描述之程序自常見酸前驅體-182，步驟b(異構體1)合成常見酸前驅體-183。
 $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}F_2NO_4$ 之分析性計算值 250.09，實驗值 249.86。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.15 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 4.32 (1 H, t, $J=7.48$ Hz), 3.69 (3 H, s), 2.83-2.99 (1 H, m), 1.96-2.26 (4 H, m), 1.70 (1 H, t, $J=11.75$ Hz), 1.59 (1 H, t, $J=12.05$ Hz)。

常見酸前驅體-184(外消旋混合物)



常見酸前驅體-184，步驟a



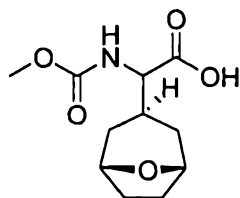
在室溫下攪拌2-胺基-2-((1R,3r,5S)-雙環[3.1.0]己-3-基)乙酸乙酯(使用與關於常見酸前驅體-182之製備所描述相同

之程序自市售 (1R,3r,5S)-雙環 [3.1.0] 己 -3-醇製備；350 mg, 1.910 mmol)、DiPEA(0.667 mL, 3.82 mmol)、氯甲酸甲酯(0.296 mL, 3.82 mmol)於5 mL CH₂Cl₂中之混合物1小時。接著混合物用CH₂Cl₂稀釋且用水洗滌。有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈黃色油狀之常見酸前驅體-184, 步驟a(461 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₂H₂₀NO₄之分析性計算值 242.14；實驗值 242.2。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.04 (1 H, d, J=7.63 Hz), 4.09-4.20 (2 H, m), 4.05 (1 H, t, J=8.39 Hz), 3.63 (3 H, s), 2.55-2.70 (1 H, m), 1.96-2.09 (2 H, m), 1.37-1.60 (4 H, m), 1.24 (3 H, t, J=7.17 Hz), 0.66-0.76 (1 H, m), -0.03-0.06 (1 H, m)。

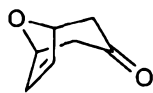
常見酸前驅體-184(外消旋混合物)

向常見酸前驅體-184, 步驟a(461 mg, 1.911 mmol)於5 mL THF及2 mL水中之混合物中添加LiOH(2.87 mL, 5.73 mmol)(2 N水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著混合物用1 N鹽酸水溶液中中和且用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-184(350 mg)。LC-MS: [2M+Na]⁺ C₂₀H₃₀N₂NaO₈之分析性計算值 449.19；實驗值 449.3。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.07 (1 H, d, J=8.85 Hz), 4.13 (1 H, t, J=8.24 Hz), 3.68 (3 H, s), 2.64-2.79 (1 H, m), 2.04-2.21 (2 H, m), 1.23-1.49 (4 H, m), 0.71-0.81 (1 H, m), 0.03-0.12 (1 H, m)。

常見酸前驅體-185(對映異構體-1及對映異構體-2)



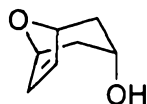
常見酸前驅體-185，步驟a



在黑暗中經1小時向呋喃(1.075 mL, 14.69 mmol)及鋅(1.585 g, 24.24 mmol)於1 mL THF中之混合物中逐滴添加含1,1,3,3-四溴丙-2-酮(8.23 g, 22.03 mmol)及硼酸三乙酯(5.25 mL, 30.8 mmol)之4 mL THF。在黑暗中在室溫下攪拌所得混合物17小時。冷卻所得暗褐色混合物至-15℃且添加6 mL水。將混合物溫至0℃且在此溫度下攪拌30分鐘。接著過濾混合物且用乙醚洗滌。濾液用水稀釋且用乙醚(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到暗褐色油狀物。將暗褐色油狀物溶解於6 mL MeOH中且將溶液逐滴添加至鋅(4.99 g, 76 mmol)、氯化銅(I)(0.756 g, 7.64 mmol)及氯化銨(5.4 g, 101 mmol)於20 mL MeOH中之混合物中。在添加期間維持反應溫度低於15℃。接著在室溫下攪拌混合物20小時，過濾且濾液用水稀釋且用CH₂Cl₂(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-14% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-185，步驟a(1.0 g)，其很快變為黃色。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.24 (2 H, s), 5.01 (2 H, d, *J*=4.88 Hz), 2.73 (2 H, dd, *J*=16.94, 5.04 Hz),

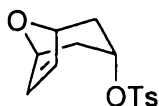
2.31 (2 H, d, $J=16.79$ Hz)。

常見酸前驅體-185，步驟b



在 -78°C 下經 100 分鐘向常見酸前驅體-185，步驟a(240 mg, 1.933 mmol)於 2 mL THF中之溶液中逐滴添加鋰硼化物(3.87 mL, 3.87 mmol)(1 M於THF中)。在 -78°C 下攪拌所得混合物1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。接著冷卻混合物至 0°C ，添加 4 mL 20% NaOH水溶液，接著逐滴添加 2 mL H_2O_2 (30%水溶液)。攪拌所得混合物1小時，接著用 6 N HCl(約 5 mL)中和。用 NaCl使水層飽和且用 CH_2Cl_2 (3 $\times$)萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-40% EtOAc/ Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-185，步驟b(180 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.49 (2 H, s), 4.76 (2 H, d, $J=4.27$ Hz), 3.99 (1 H, t, $J=5.77$ Hz), 2.29 (2 H, ddd, $J=15.18, 5.65, 4.02$ Hz), 1.70-1.78 (2 H, m)。

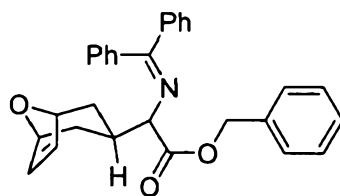
常見酸前驅體-185，步驟c



將對甲苯磺醯氯(544 mg, 2.85 mmol)添加至常見酸前驅體-185，步驟b(180 mg, 1.427 mmol)及吡啶(0.462 mL, 5.71 mmol)於 5 mL CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中且在室溫下攪

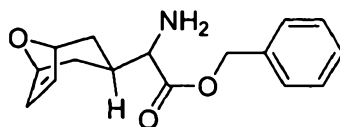
拌混合物2天。反應物用CH₂Cl₂稀釋且用1 N鹽酸水溶液洗滌。水層用CH₂Cl₂(2×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-185，步驟c(210 mg)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.32 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 6.25 (2 H, s), 4.76 (1 H, t, *J*=5.65 Hz), 4.64 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.44 (3 H, s), 2.18 (2 H, td, *J*=10.07, 5.49 Hz), 1.71 (2 H, d, *J*=15.56 Hz)。

常見酸前驅體-185，步驟d



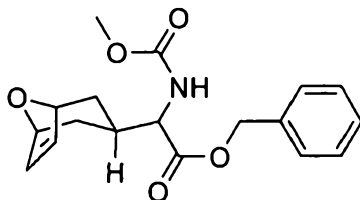
向微波管中裝入含2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯(1.5 g, 4.57 mmol)及常見酸前驅體-185，步驟c(1.28 g, 4.57 mmol)之5 mL甲苯。密封微波管且在N₂下逐滴添加LiHMDS(5.5 mL, 5.50 mmol)(1 N於甲苯中)。在微波中100℃下加熱所得暗褐色溶液5小時。接著向混合物中添加水及EtOAc。分離各層且用EtOAc(2×)萃取水相。濃縮合併之有機層得到常見酸前驅體-185，步驟d之外消旋混合物。粗混合物未經純化或分離即用於下一步驟。LC-MS: [M+H]⁺ C₂₉H₂₈NO₃之分析性計算值438.21；實驗值438.4。

常見酸前驅體-185，步驟e



向常見酸前驅體-185，步驟d之外消旋混合物於30 mL THF中之溶液中添加HCl(20 mL)(2 N水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在藉由TLC判定反應完成後，分離兩層。水層用EtOAc洗滌，用NaHCO₃飽和水溶液中中和，接著用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到常見酸前驅體-185，步驟e。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₆H₂₀NO₃之分析性計算值274.14；實驗值274.12。

常見酸前驅體-185，步驟f



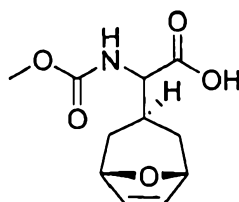
在室溫下攪拌粗常見酸前驅體-185，步驟e、DiPEA(1.24 mL, 7.1 mmol)及氯甲酸甲酯(0.55 mL, 7.1 mmol)於5 mL CH₂Cl₂中之溶液1小時。接著混合物用CH₂Cl₂稀釋且用水洗滌。有機層用Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-40% EtOAc/Hex)純化粗產物得到700 mg外消旋混合物。接著藉由對掌性HPLC(CHIRALPAK® AD-H管柱，30×250 mm，5 μm)，用88% CO₂-12% EtOH以70 mL/min溶離來分離混合物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-1，步驟f之對映異構體-1(240 mg)及對映異構體-2(310 mg)。對映異構體-1：LC-MS: [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₅之

分析性計算值 332.15；實驗值 332.3。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30-7.40 (5 H, m), 6.03-6.16 (2 H, m), 5.09-5.26 (3 H, m), 4.65-4.74 (2 H, m), 4.33 (1 H, dd, $J=9.16$, 4.88 Hz), 3.67 (3 H, s), 2.27-2.38 (1 H, m), 1.61-1.69 (1 H, m), 1.45-1.56 (1 H, m), 1.34 (1 H, dd, $J=13.43$, 5.19 Hz), 1.07 (1 H, dd, $J=13.12$, 5.19 Hz)。對映異構體-2：LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 之分析性計算值 332.15；實驗值 332.06。

常見酸前驅體-185(對映異構體-1及對映異構體-2)

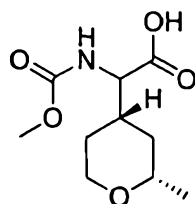
在氮氣氛圍下向含有常見酸前驅體-185，步驟f(對映異構體-2)(300 mg, 0.905 mmol)於10 mL MeOH中之溶液之氫化瓶中添加Pd/C(15 mg, 0.141 mmol)。在Parr震盪器上在40 psi下氫化混合物3小時。接著過濾混合物且濃縮濾液得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-185(對映異構體-2)(200 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 之分析性計算值 244.12；實驗值 244.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.33 (1 H, br. s.), 4.46 (2 H, d), 4.28 (1 H, br. s.), 3.68 (3 H, s), 2.35 (1 H, br. s.), 1.91-2.03 (2 H, m), 1.56-1.80 (4 H, m), 1.36-1.55 (2 H, m)。[注意：可以類似方式獲得常見酸前驅體-185(對映異構體-1)。]

常見酸前驅體-186

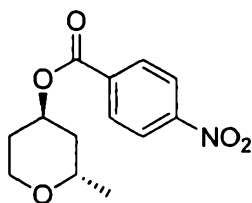


向酯常見酸前驅體-185，步驟f(對映異構體-2)(150 mg，0.453 mmol)於4 mL MeOH中之溶液中添加NaOH(4 mL(1 N 於水中)，4.00 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。接著在真空下移除甲醇且殘餘物用1 N HCl溶液中中和並用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到受一些苯甲醇污染之常見酸前驅體-186(黏性白色固體；115 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₅之分析性計算值242.10；實驗值242.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.10-6.19 (2 H, m), 5.36 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 4.75-4.84 (2 H, m), 4.28 (1 H, dd, *J*=8.55, 4.58 Hz), 3.68 (3 H, s), 2.33-2.45 (1 H, m), 1.60-1.72 (2 H, m), 1.30-1.48 (2 H, m)。

常見酸前驅體-187



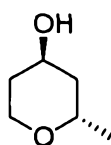
常見酸前驅體-187，步驟a



向常見酸前驅體-178，步驟e(2.2 g，18.94 mmol)、PPh₃(24.84 g，95 mmol)及4-硝基苯甲酸(14.24 g，85 mmol)於30 mL 苯中之溶液中逐滴添加DEAD(42.9 mL，95

mmol)。在室溫下攪拌所得淺橙色溶液隔夜。接著在真空下移除溶劑且藉由急驟層析(矽膠, 0-15% EtOAc/Hex)純化殘餘物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-187, 步驟a(2.3 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27-8.34 (2 H, m), 8.20-8.26 (2 H, m), 5.45 (1 H, t, *J*=2.90 Hz), 3.83-3.96 (3 H, m), 1.90-2.03 (2 H, m), 1.80-1.88 (1 H, m), 1.61-1.70 (1 H, m), 1.21 (3 H, d, *J*=6.10 Hz)。

常見酸前驅體-187, 步驟b



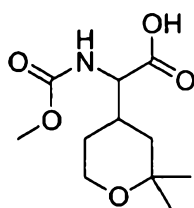
向常見酸前驅體-187, 步驟a(2.3 g, 8.67 mmol)於10 mL MeOH中之溶液中添加甲醇鈉(2.372 mL, 8.67 mmol)(25%於甲醇中)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。添加水且混合物用EtOAc(5×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 0-15% EtOAc/Hex, 接著15%-50% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-187, 步驟b(0.85 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.19-4.23 (1 H, m), 3.82-3.91 (2 H, m), 3.73-3.79 (1 H, m), 1.79-1.88 (1 H, m), 1.62-1.68 (1 H, m), 1.46-1.58 (2 H, m), 1.14 (3 H, d, *J*=6.10 Hz)。

常見酸前驅體-187

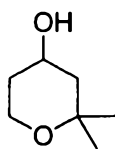
根據關於常見酸前驅體-178所描述之程序自常見酸前驅體-187, 步驟b合成常見酸前驅體-187之個別非對映異構

體。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{18}NO_5$ 之分析性計算值232.12；實驗值232.1。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.26 (1 H, d, $J=7.78$ Hz), 4.32-4.43 (1 H, m), 4.07 (1 H, dd, $J=11.54$, 3.51 Hz), 3.72 (3 H, s), 3.39-3.50 (2 H, m), 2.08-2.23 (1 H, m), 1.54-1.68 (1 H, m), 1.38-1.52 (1 H, m), 1.11-1.32 (5 H, m)。

常見酸前驅體-188(4種立體異構體)



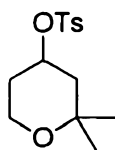
常見酸前驅體-188步驟a



向2,2-二甲基二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮(2 g, 15.60 mmol)於50 mL MeOH中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉(0.649 g, 17.16 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。接著向混合物中添加1 N鹽酸水溶液直至其進入酸性pH值範圍，接著用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-188，步驟a(1.9 g)。產物未經純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91-4.02 (1 H, m), 3.79-3.86 (1 H, m), 3.63 (1 H, td, $J=12.05$, 2.51 Hz), 1.82-1.93 (2 H, m), 1.40-1.53 (1 H, m),

1.29-1.38 (1 H, m), 1.27 (3 H, s), 1.20 (3 H, s)。

常見酸前驅體-188.1及常見酸前驅體-188.2，步驟b

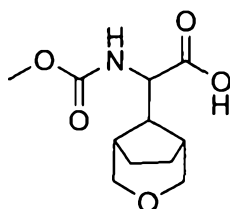


將對甲苯磺醯氯(5.56 g, 29.2 mmol)添加至常見酸前驅體-188，步驟a(1.9 g, 14.59 mmol)及吡啶(4.72 mL, 58.4 mmol)於100 mL CH₂Cl₂中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物3天。向反應物中添加10 mL水且再在室溫下攪拌混合物1小時。分離兩層且有機相用水及1 N鹽酸水溶液洗滌。有機相用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈淺黃色固體狀之兩種對映異構體之混合物。藉由對掌性HPLC(CHIRALPAK® AD管柱, 21×250 mm, 10 μm), 用92% 0.1%二乙胺/庚烷-8% EtOH以15 mL/min溶離來分離混合物得到常見酸前驅體-188.1, 步驟b(1.0 g)及常見酸前驅體-188.2, 步驟b(1.0 g)。未指定兩種對映異構體之絕對立體化學。常見酸前驅體-188.1, 步驟b: LC-MS: [2M+Na]⁺ C₂₈H₄₀NaO₈S₂之分析性計算值591.21; 實驗值591.3。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (2 H, d, J=8.24 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.24 Hz), 4.72-4.81 (1 H, m), 3.78 (1 H, dt, J=12.44, 4.16 Hz), 3.53-3.61 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.75-1.86 (2 H, m), 1.61-1.71 (1 H, m), 1.52-1.60 (1 H, m), 1.22 (3 H, s), 1.14 (3 H, s)。常見酸前驅體-188.2, 步驟b: LC-MS: [2M+Na]⁺ C₂₈H₄₀NaO₈S₂之分析性計算值591.21; 實驗值591.3。

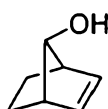
常見酸前驅體-188

可根據關於常見酸前驅體-178之製備所描述之程序自常見酸前驅體-188.1，步驟b及常見酸前驅體-188.2，步驟b合成常見酸前驅體-188之4種立體異構體。常見酸前驅體-188(立體異構體-1)：LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{19}NNaO_5$ 之分析性計算值 268.12；實驗值 268.23。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.32 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 4.26-4.35 (1 H, m), 3.57-3.82 (5 H, m), 2.11-2.34 (1 H, m), 1.25-1.58 (4 H, m), 1.21 (6 H, d, $J=6.10$ Hz)。常見酸前驅體-188(立體異構體-2)：LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{20}NO_5$ 之分析性計算值 246.13；實驗值 246.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.25 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 4.33 (1 H, dd, $J=8.39, 5.04$ Hz), 3.80 (1 H, dd, $J=11.90, 3.97$ Hz), 3.62-3.76 (4 H, m), 2.20-2.32 (1 H, m), 1.52-1.63 (1 H, m), 1.27-1.49 (3 H, m), 1.22 (6 H, d, $J=14.04$ Hz)。

常見酸前驅體-189



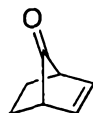
常見酸前驅體-189，步驟a



向溴化苯基鎂(113 mL, 340 mmol)(3 M於乙醚中)於100

mL 乙醚中之溶液中逐滴添加含外-2,3-環氧降莖烷(25 g, 227 mmol)之 50 mL 乙醚。最初放熱後，加熱混合物至回流隔夜。接著冷卻反應物至室溫且用水(約 10 mL)小心淬滅。混合物用乙醚稀釋且用 3 N 鹽酸水溶液(約 160 mL)洗滌。水層用乙醚(2×)萃取且合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-18% EtOAc/Hex)純化粗產物得到常見酸前驅體-189，步驟 a(11 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.03-6.11 (2 H, m), 3.76 (1 H, d, $J=11.29$ Hz), 2.72-2.81 (2 H, m), 1.98 (1 H, d, $J=11.29$ Hz), 1.67-1.76 (2 H, m), 0.90-0.97 (2 H, m)。

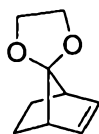
常見酸前驅體-189，步驟 b



在 -78°C 下向乙二醯氯(59.9 mL, 120 mmol)於 200 mL CH_2Cl_2 中之溶液中添加含 DMSO(17.01 mL, 240 mmol)之 100 mL CH_2Cl_2 。攪拌混合物 10 分鐘且相繼添加含常見酸前驅體-189，步驟 a(11 g, 100 mmol)之 150 mL CH_2Cl_2 及含 Et_3N (72.4 mL, 519 mmol)之 30 mL CH_2Cl_2 。在 -78°C 下攪拌混合物 30 分鐘，接著溫至室溫。添加水(150 mL)且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。接著分離兩層且水層用 CH_2Cl_2 (2×)萃取。合併有機層，用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-5% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-189，步驟 b(5.3 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.50-6.55 (2 H, m), 2.78-2.84 (2

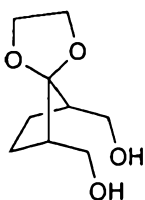
H, m), 1.92-1.99 (2 H, m), 1.17-1.23 (2 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟c



使常見酸前驅體-189，步驟b(5.3 g, 49.0 mmol)、單水合對甲苯磺酸(1.492 g, 7.84 mmol)及乙二醇(4.10 mL, 73.5 mmol)於100 mL苯中之混合物回流4小時，接著在室溫下攪拌隔夜。使反應物分配於Et₂O與NaHCO₃飽和水溶液之間且分離兩層。有機層用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-6% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189，步驟c(5.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.20 (2 H, t, *J*=2.13 Hz), 3.90-3.97 (2 H, m), 3.81-3.89 (2 H, m), 2.54 (2 H, m), 1.89-1.99 (2 H, m), 0.95-1.03 (2 H, m)。

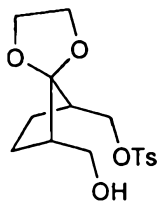
常見酸前驅體-189，步驟d



冷卻常見酸前驅體-189，步驟c(5.2 g, 34.2 mmol)於60 mL MeOH及50 mL CH₂Cl₂中之溶液至-78℃且用臭氧氣體處理直至出現淡藍色。接著反應物用N₂鼓泡以移除過量臭氧氣體(藍色消失)且將硼氫化鈉(1.939 g, 51.3 mmol)添加至反應物中。接著使反應物溫至0℃。將丙酮添加至混合物中以淬滅過量硼氫化鈉。濃縮混合物且藉由急驟層析

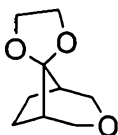
(矽膠，100% EtOAc)純化殘餘物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189，步驟d(5.0 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.99-4.09 (4 H, m), 3.68 (4 H, m), 2.17-2.29 (2 H, m), 1.92-2.10 (2 H, m), 1.77-1.88 (2 H, m), 1.57-1.70 (2 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟e



向常見酸前驅體-189，步驟d(1 g, 5.31 mmol)於20 mL CH_2Cl_2 中之溶液中添加氧化銀(3.8 g)、p-TsCl(1.215 g, 6.38 mmol)及KI(0.176 g, 1.063 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液3天。接著過濾混合物且濃縮濾液。藉由急驟層析(矽膠，60% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189，步驟e(0.79 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_6\text{S}$ 之分析性計算值365.10；實驗值365.22。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (2 H, d, $J=8.28$ Hz), 7.36 (2 H, d, $J=8.03$ Hz), 4.11-4.17 (1 H, m), 3.85-4.06 (5 H, m), 3.64-3.71 (1 H, m), 3.55-3.63 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.32-2.43 (1 H, m), 2.15-2.27 (1 H, m), 1.70-1.89 (2 H, m), 1.52-1.66 (1 H, m), 1.35-1.47 (1 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟f



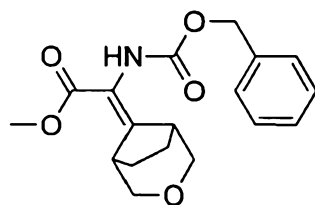
向常見酸前驅體-189，步驟e(2.2 g, 6.43 mmol)於40 mL MeOH中之溶液中添加碳酸鉀(1.776 g, 12.85 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著混合物用水及EtOAc稀釋。分離兩層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189，步驟f(0.89 g, 5.23 mmol, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89-4.02 (6 H, m), 3.58 (2 H, dd, *J*=10.79, 2.51 Hz), 1.69-1.89 (6 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟g



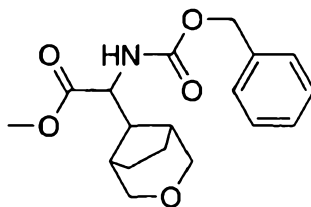
向常見酸前驅體-189，步驟f(890 mg, 5.23 mmol)於15 mL THF中之溶液中添加HCl(15 mL, 45.0 mmol)(3 M水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著混合物用乙醚稀釋且分離兩層。水相用乙醚(2×)萃取且合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到常見酸前驅體-189，步驟g(0.95 g, 含有一些殘餘溶劑)。產物未經純化即用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.95-4.00 (2 H, m), 3.85 (2 H, d, *J*=10.68 Hz), 2.21-2.28 (2 H, m), 1.99-2.04 (2 H, m), 1.90-1.96 (2 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟h(對映異構體-1及對映異構體-2)



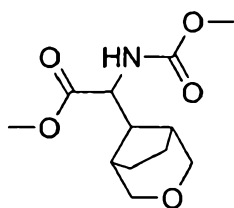
在 -20°C 下向 (+/-)-苯甲氧基羰基- α -磷酸基甘胺酸三甲酯 (1733 mg, 5.23 mmol) 於 6 mL THF 中之溶液中添加 1,1,3,3-四甲基胍 (0.723 mL, 5.75 mmol)。在 -20°C 下攪拌所得淺黃色混合物 1 小時且添加含常見酸前驅體-189, 步驟 g (660 mg, 5.23 mmol) 之 3 mL THF, 接著在室溫下攪拌混合物 3 天。接著反應混合物用 EtOAc 稀釋, 用 0.1 N 鹽酸水溶液洗滌。水層用 EtOAc (2 $\times$) 萃取且合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析 (矽膠, 0-4% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化粗產物得到 960 mg 外消旋混合物。藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK® AD 管柱, 21 $\times$ 250 mm, 10 μm), 用 90% 0.1% 二乙胺/庚烷-10% EtOH 以 15 mL/min 溶離來分離混合物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-189, 步驟 h (對映異構體-1; 300 mg) 及常見酸前驅體-189, 步驟 h (對映異構體-2; 310 mg)。常見酸前驅體-189, 步驟 h (對映異構體-1): LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 之分析性計算值 332.15; 實驗值 332.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29-7.41 (5 H, m), 6.00 (1 H, br. s.), 5.13 (2 H, s), 3.63-3.87 (8 H, m), 2.84 (1 H, br. s.), 1.84-2.02 (2 H, m), 1.63-1.84 (2 H, m)。常見酸前驅體-189, 步驟 h (對映異構體-2): LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 之分析性計算值 332.15; 實驗值 332.2。

常見酸前驅體-189, 步驟 i



於 500 mL 氫化瓶中使 N₂ 鼓泡通過常見酸前驅體-189，步驟 h(對映異構體-2；290 mg，0.875 mmol) 於 10 mL MeOH 中之溶液 30 分鐘。向溶液中添加 (S,S)-Me-BPE-Rh(9.74 mg，0.018 mmol)，接著在 60 psi 下氫化混合物 6 天。濃縮混合物且對掌性分析性 HPLC(CHIRALPAK® OJ 管柱) 表明存在少量殘餘起始物質及 1 種主要產物。藉由對掌性 HPLC(CHIRALPAK® OJ 管柱，21×250 mm，10 μm)，用 70% 0.1% 二乙胺/庚烷-30% EtOH 以 15 mL/min 溶離來分離殘餘物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189，步驟 i(150 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ C₁₈H₂₄NO₅ 之分析性計算值 334.17；實驗值 334.39。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28-7.41 (5 H, m), 5.12-5.18 (1 H, m), 5.09 (2 H, s), 4.05 (1 H, t, *J*=10.07 Hz), 3.75 (3 H, s), 3.60-3.72 (2 H, m), 3.41-3.50 (2 H, m), 2.10 (1 H, br. s.), 1.72-1.99 (6 H, m)。

常見酸前驅體-189，步驟 j



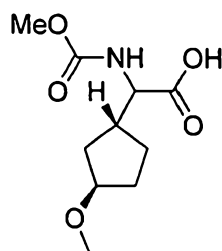
在氮氣氛圍下向氫化瓶中常見酸前驅體-189，步驟 i(150 mg，0.450 mmol) 於 10 mL MeOH 中之溶液中添加二碳酸二

甲酯(0.072 mL, 0.675 mmol)及10% Pd/C(23.94 mg, 0.022 mmol)。接著在Parr震盪器上在45 psi下氫化混合物隔夜。過濾混合物且濃縮濾液得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-189, 步驟j(110 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}NO_5$ 之分析性計算值258.13; 實驗值258.19。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.08 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 4.03 (1 H, t, $J=10.07$ Hz), 3.75 (3 H, s), 3.60-3.72 (5 H, m), 3.46 (2 H, t, $J=10.38$ Hz), 2.11 (1 H, br. s.), 1.72-1.99 (6 H, m)。

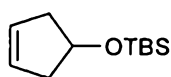
常見酸前驅體-189

向常見酸前驅體-189, 步驟j(110 mg, 0.428 mmol)於2 mL THF及1 mL水中之混合物中添加LiOH(0.641 mL, 1.283 mmol)(2 N水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。混合物用1 N鹽酸水溶液中中和且用EtOAc(3 $\times$)萃取。合併之有機層用 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-189(100 mg)。LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}NNaO_5$ 之分析性計算值266.10; 實驗值266.21。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.10 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 4.02 (1 H, t, $J=10.07$ Hz), 3.62-3.78 (5 H, m), 3.49 (2 H, d, $J=10.68$ Hz), 2.07-2.22 (2 H, m), 1.72-1.98 (6 H, m)。

常見酸前驅體-190(非對映異構混合物)

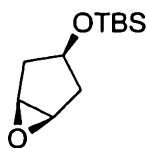


常見酸前驅體-190，步驟a



在 0℃ 下向環戊-3-烯醇 (2.93 g, 34.8 mmol) 及咪唑 (5.22 g, 77 mmol) 於 30 mL DMF 中之混合物中添加第三丁基二甲基氯矽烷 (6.30 g, 41.8 mmol)。在室溫下攪拌所得無色混合物隔夜。接著向混合物中添加己烷及水且分離兩層。水層用 EtOAc (2×) 萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥且濃縮。藉由急驟層析 (矽膠，2% EtOAc/Hex) 純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-190，步驟 a (6.3 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.65 (2 H, s), 4.49-4.56 (1 H, m), 2.56 (2 H, dd, *J*=15.26, 7.02 Hz), 2.27 (2 H, dd, *J*=15.26, 3.36 Hz), 0.88 (9 H, s), 0.06 (6 H, s)。

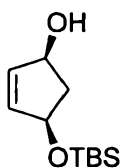
常見酸前驅體-190，步驟b



在 0℃ 下向常見酸前驅體-190，步驟 a (2.3 g, 11.59 mmol) 於 40 mL CH₂Cl₂ 中之溶液中分 5 份添加 *m*-CPBA (5.60 g, 16.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著向混合物中添加己烷及水且分離兩層。有機層用 50 mL 10% NaHSO₃ 水溶液及鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥且濃縮。藉由急驟層析 (矽膠，3%-6% EtOAc/Hex) 純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-190，步驟 b (1.42 g) 及其反式非對

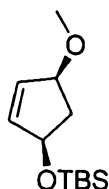
映異構體(0.53 g)。常見酸前驅體-190，步驟b(順式)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.39-4.47 (1 H, m), 3.47 (2 H, s), 2.01-2.10 (2 H, m), 1.93-2.00 (2 H, m), 0.88 (9 H, s), 0.04 (6 H, s)。常見酸前驅體-190，步驟b(反式)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.04-4.14 (1 H, m), 3.47 (2 H, s), 2.41 (2 H, dd, $J=14.05$, 7.28 Hz), 1.61 (2 H, dd, $J=14.18$, 6.90 Hz), 0.87 (9 H, s), 0.03 (6 H, s)。

常見酸前驅體-190，步驟c



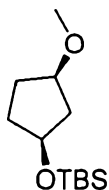
在 0°C 下向(S)-1,2'-亞甲基二吡咯啉(0.831 g, 5.39 mmol)於15 mL 苯中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(4.90 mL, 4.90 mmol)(1 M於己烷中)。溶液變為亮黃色。在 0°C 下攪拌混合物30分鐘。接著添加含常見酸前驅體-190，步驟b(順式異構體；0.7 g, 3.27 mmol)之10 mL 苯且在 0°C 下攪拌所得混合物3小時。將EtOAc及 NH_4Cl 飽和水溶液添加至混合物中且分離兩層。有機層用水及鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，15% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-190，步驟c(400 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.84-5.98 (2 H, m), 4.53-4.69 (2 H, m), 2.63-2.73 (1 H, m), 1.51 (1 H, dt, $J=13.73$, 4.43 Hz), 0.89 (9 H, s), 0.08 (6 H, s)。

常見酸前驅體-190，步驟d



在 0°C 下向常見酸前驅體-190，步驟c(400 mg，1.866 mmol)、MeI(1.866 mL，3.73 mmol)(2 M於第三丁基甲基醚中)於 5 mL THF 中之溶液中添加 NaH(112 mg，2.80 mmol)(60%於礦物油中)。使所得混合物溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。接著反應物用水淬滅且用 EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，用 MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，5% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-190，步驟d(370 mg)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.92-5.96 (1 H, m), 5.87-5.91 (1 H, m), 4.64-4.69 (1 H, m), 4.23-4.28 (1 H, m), 3.32 (3 H, s), 2.62-2.69 (1 H, m), 1.54 (1 H, dt, *J*=13.12, 5.49 Hz), 0.89 (9 H, s), 0.07 (5 H, d, *J*=1.83 Hz)。

常見酸前驅體-190，步驟e

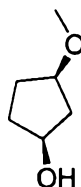


向氫化瓶中常見酸前驅體-190，步驟d(400 mg，1.751 mmol)於 10 mL EtOAc 中之溶液中添加氧化鉑(IV)(50 mg，0.220 mmol)。在 Parr 震盪器上在 50 psi 下氫化所得混合物 2 小時。接著混合物經 CELITE® 過濾且濃縮濾液得到呈澄清

油狀之常見酸前驅體-190，步驟e(400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{27}O_2Si$ 之分析性計算值231.18；實驗值231.3。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10-4.17 (1 H, m), 3.65-3.74 (1 H, m), 3.27 (3 H, s), 1.43-1.80 (6 H, m), 0.90 (9 H, s), 0.09 (6 H, s)。

常見酸前驅體-190，步驟f



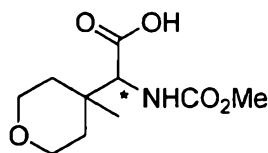
向常見酸前驅體-190，步驟e(400 mg, 1.736 mmol)於5 mL THF中之溶液中添加TBAF(3.65 mL, 3.65 mmol)(1 N於THF中)。幾分鐘後混合物顏色變為棕色且在室溫下攪拌隔夜。在真空下移除揮發性組分且藉由急驟層析(矽膠，0-25% EtOAc/Hex)純化殘餘物得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-190，步驟f(105 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.25 (1 H, br. s.), 3.84-3.92 (1 H, m), 3.29 (3 H, s), 1.67-2.02 (6 H, m)。

常見酸前驅體-190

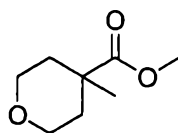
接著根據關於常見酸前驅體-182所描述之程序自常見酸前驅體-190，步驟f合成常見酸前驅體-190。LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{17}NNaO_5$ 之分析性計算值254.10；實驗值254.3。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.25 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 4.27-4.41 (1 H, m), 3.81-3.90 (1 H, m), 3.69 (3

H, s), 3.26 (3 H, s), 2.46-2.58 (1 H, m), 1.76-1.99 (3 H, m), 1.64-1.73 (1 H, m), 1.40-1.58 (1 H, m), 1.22-1.38 (1 H, m)。

常見酸前驅體-191(對映異構體-1)



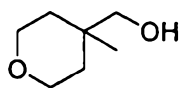
常見酸前驅體-191，步驟a



在 -78°C 下在氮氣下向二異丙胺 (3 mL, 21.05 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (2.5 M 於己烷中; 8.5 mL, 21.25 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物 10 分鐘，接著使其達到 0°C 保持 25 分鐘。再冷卻反應物至 -78°C ，添加含四氫-2H-呋喃-4-甲酸甲酯 (3 g, 20.81 mmol) 之 THF (3 mL)。在 -78°C 下攪拌反應物 15 分鐘，接著使其達到 0°C 保持 30 分鐘。冷卻反應物至 -78°C ，添加碘甲烷 (1.301 mL, 20.81 mmol)。添加後，移除冷卻浴且反應物緩慢溫至約 25°C 且攪拌 22 小時。添加乙酸乙酯及鹽酸水溶液 (0.1 N) 且分離有機層並用鹽水洗滌且乾燥 (MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物裝載於湯姆生矽膠濾筒 (Thomson's silica gel cartridge) 上 (用 10% 乙酸乙酯/己烷溶離) 得到淺黃色油狀物 (2.83 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.73-3.66 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.95-1.93 (dm,

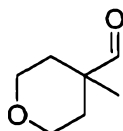
1H), 1.92-1.90 (dm, 1H), 1.43 (ddd, $J=13.74$, 9.72, 3.89, 2H), 1.18 (s, 3H)。

常見酸前驅體-191，步驟b



在 -78°C 下在氮氣下向常見酸前驅體-191，步驟a(3 g, 18.96 mmol)於甲苯(190 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁(1.5 M於甲苯中；26.5 mL, 39.8 mmol)。在 -78°C 下繼續攪拌反應物1.5小時且移除浴槽且攪拌18小時。反應物用 MeOH(20 mL)淬滅。添加 HCl(1 M, 150 mL)且混合物用 EtOAc(4×40 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物得到無色油狀物(1.36 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.77 (dt, $J=11.73$, 4.55, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.71-1.40 (bs, 1H) 1.59 (ddd, $J=13.74$, 9.72, 4.39, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.06 (s, 3H)。

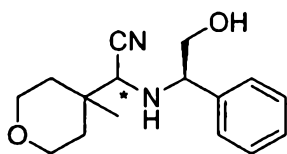
常見酸前驅體-191，步驟c



在 -78°C 下在氮氣下向 DMSO(5.9 mL, 83 mmol)於 CH_2Cl_2 (85 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(3.8 mL, 43.4 mmol)且攪拌40分鐘。接著添加常見酸前驅體-191，步驟

b(4.25 g, 32.6 mmol)於CH₂Cl₂(42.5 mL)中之溶液。在-78℃下在氮氣下繼續攪拌反應物2小時。反應物用冷20% K₂HPO₄(水溶液)(10 mL)及水淬滅。在約25℃下攪拌混合物15分鐘，用乙醚(50 mL)稀釋且分離各層。用乙醚(2×50 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂(4 mL)中且藉由急驟層析(矽膠，用CH₂Cl₂溶離)純化得到無色油狀物(2.1 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (s, 1H), 3.80 (dt, J=11.98, 4.67, 2H), 3.53 (ddd, J=12.05, 9.41, 2.89, 2H), 1.98 (ddd, J=4.71, 3.20, 1.38, 1H), 1.94 (ddd, J= 4.71, 3.20, 1.38, 1H), 1.53 (ddd, J=13.87, 9.60, 4.14, 2H), 1.12 (s, 3H)。

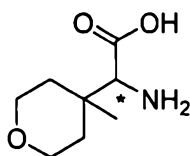
常見酸前驅體-191，步驟d



在約25℃下在氮氣下向常見酸前驅體191c(2.5 g, 19.51 mmol)於CHCl₃(20 mL)中之溶液中添加(R)-2-氨基-2-苯基乙醇(2.94 g, 21.46 mmol)且攪拌5小時。冷卻反應物至0℃，逐滴添加氰化三甲基矽烷(3.8 mL, 30.4 mmol)。移除冷卻浴且在約25℃下在氮氣下攪拌反應物15.5小時。反應物用3 N HCl(20 mL)及水(20 mL)處理，且產物用CHCl₃(3×50 mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；40%乙酸乙酯/己

烷)純化殘餘物得到兩種非對映異構體：呈無色油狀之常見酸前驅體-191，步驟d1(非對映異構體1)，其在靜置後凝固為白色固體(3 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.42-7.26 (m, 5H), 5.21 (t, $J=5.77$, 1H), 3.87 (dd, $J=8.53$, 4.52, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 5H), 3.10 (d, $J=13.05$, 1H), 2.65 (d, $J=13.05$, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.11 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析性計算值：275.18；實驗值275.20。呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-191，步驟d2(非對映異構體2)(0.5 g)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.44-7.21 (m, 5H), 4.82 (t, $J=5.40$, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 3H), 3.61-3.37 (m, 5H), 2.71 (dd, $J=9.29$, 4.77, 1H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.10 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析性計算值：275.18；實驗值275.20。

常見酸前驅體-191，步驟e



在0°C下在氮氣下向常見酸前驅體-191，步驟d2(非對映異構體2)(0.4472 g, 1.630 mmol)於 CH_2Cl_2 (11 mL)及MeOH(5.50 mL)中之溶液中添加四乙酸鉛(1.445 g, 3.26 mmol)。攪拌反應物1.5小時，移除冷卻浴且繼續攪拌20小

時。反應物用磷酸鹽緩衝液(pH=7; 6 mL)處理且攪拌45分鐘。反應物經由CELITE®過濾，用CH₂Cl₂洗滌且分離各層。水層用CH₂Cl₂(3×25 mL)萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠；15%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物得到呈無色油狀之亞胺中間物(181.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (d, J=1.00, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 3H), 4.80 (d, J=1.00, 1H), 3.74 (tt, J=11.80, 4.02, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

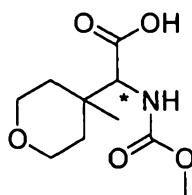
將亞胺中間物溶解於6 N HCl(10 mL)中且在90°C下加熱10天。將反應物移離熱源，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。在真空中濃縮水層得到灰白色固體。將固體溶解於MeOH中且裝載於預先調節之MCX(6 g)濾筒上，用MeOH洗滌接著用2 N NH₃/MeOH溶液溶離且在真空中濃縮得到灰白色固體(79.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.33-13.51 (bs, 1H), 8.30 (bs, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.70 (dt, J=11.80, 4.02, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.08 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ C₈H₁₆NO₃之分析性計算值：174.11；實驗值174.19。

常見酸前驅體-191(對映異構體-1)

在0°C下向常見酸前驅體-191，步驟e(0.0669 g，0.386 mmol)及碳酸鈉(0.020 g，0.193 mmol)於氫氧化鈉(1 M水

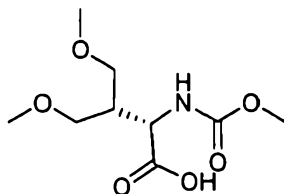
溶液；0.4 mL，0.40 mmol)中之溶液中逐滴添加氯甲酸甲酯(0.035 mL，0.453 mmol)。自冷卻浴移除反應物且在約25°C下攪拌3小時。用乙醚(3×20 mL)洗滌反應物。水層用12 N HCl(約pH 1-2)酸化且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之有機層，過濾且在真空中濃縮得到呈無色膜狀之常見酸前驅體-191(66.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.10-12.37 (bs, 1H), 7.37 (d, J=9.04, 1H), 4.02 (d, J=9.29, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 1.65 (ddd, J=13.61, 9.72, 4.27, 1H), 1.53 (ddd, J=13.68, 9.66, 4.27, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。LC-MS: [M+Na]⁺ C₁₀H₁₇NO₅Na 之分析性計算值：254.10；實驗值254.11。

常見酸前驅體-192(對映異構體-2)

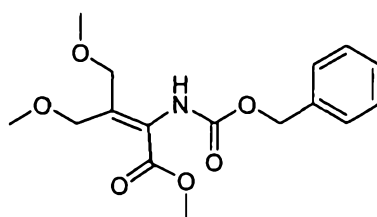


常見酸前驅體-192(對映異構體-2)係自常見酸前驅體-191，步驟d1根據關於其對映異構體常見酸前驅體-191之製備所描述之程序製備。

常見酸前驅體-193

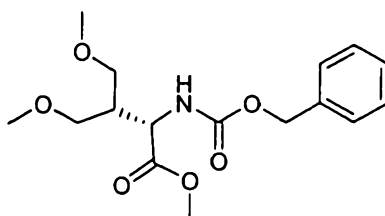


常見酸前驅體-193，步驟a



向2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(1.45 g, 4.2 mmol)於DCM中之溶液中添加DBU(0.70 mL, 4.7 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘，接著添加1,3-二甲氧基丙-2-酮(0.5 g, 4.2 mmol)於DCM中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物18小時。將反應混合物裝入80 g矽膠濾筒中，用含0-70% EtOAc之己烷之18分鐘梯度溶離得到呈黏稠油狀之常見酸前驅體-193，步驟a(0.8 g)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.23-7.43 (5 H, m), 4.99-5.18 (2 H, m), 4.16 (2 H, s), 4.06 (2 H, s), 3.66-3.78 (3 H, s), 3.26 (3 H, s), 3.23 (3 H, s)。LC-MS: [M+Na]⁺ C₁₆H₂₁NNaO₆之分析性計算值：346.14；實驗值：346.12。

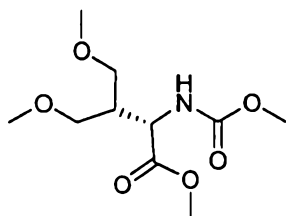
常見酸前驅體-193，步驟b



在55 psi H₂下攪拌酯常見酸前驅體-193，步驟a(0.5 g)及四氟硼酸(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷啞基)苯(環辛二烯)銨(I)(0.1 g)於MeOH中之反應混合物18小時。濃縮反應

混合物至乾燥。將殘餘物裝入 25 g 矽膠濾筒中且用含 0-80% EtOAc 之己烷之 18 分鐘梯度溶離得到呈澄清油狀之常見酸前驅體 -193，步驟 b (0.49 g)。LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{23}NNaO_6$ 之分析性計算值：348.15；實驗值：348.19。

常見酸前驅體 -193，步驟 c



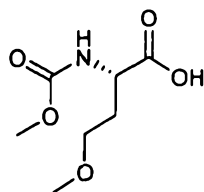
在室溫下在 H_2 下攪拌常見酸前驅體 -193，步驟 b (0.16 g)、二碳酸二甲酯 (0.13 g) 及 10% Pd/C (0.026 g) 於 EtOAc 中之反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且濃縮得到胺基甲酸甲酯常見酸前驅體 -193，步驟 c。LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{19}NNaO_6$ 之分析性計算值：272.12；實驗值：272.07。

常見酸前驅體 -193

向酯常見酸前驅體 -193，步驟 c 於 THF (1 mL) 及 MeOH (0.25 mL) 中之溶液中添加 1 N NaOH (1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。濃縮反應混合物且用 EtOAc 及 1 N HCl 稀釋。水相用 EtOAc 萃取且合併之有機相用飽和 NaCl 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮得到常見酸前驅體 -193 (0.082 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5.99 (1 H, d, $J=8.56$ Hz), 4.57 (1 H, dd, $J=8.56$, 3.27 Hz), 3.67 (3 H, s), 3.49 (2 H, d, $J=4.28$ Hz), 3.45-3.44 (2 H, m), 3.26-3.35 (6 H, m)。LC-MS: $[M+Na]^+$ $C_9H_{17}NNaO_6$ 之分析性計算值：

258.11；實驗值：258.13。

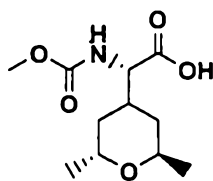
常見酸前驅體-194



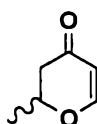
向 (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-4-甲氧基丁酸 (0.355 g, 1 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加哌啶 (1.0 mL, 10 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 3 小時。移除揮發性物質且使殘餘物分配於飽和 NaHCO_3 (水溶液) (5 mL) 與 EtOAc (5 mL) 之間。水層進一步用 EtOAc 及 Et_2O 洗滌。相繼向水溶液中添加 Na_2CO_3 (212 mg, 2.0 mmol) 及氯甲酸甲酯 (0.16 mL, 2.0 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。反應混合物用 1 N HCl (水溶液) 酸化直至 $\text{pH} < 7$ ，接著用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。乾燥 (Na_2SO_4) 合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟二氧化矽層析 (EtOAc/己烷，自 20% 至 70% 之梯度) 純化殘餘物得到呈黏稠無色油狀之 (S)-4-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸 (常見酸前驅體-194) (91.5 mg)。LC-MS 滯留時間 = 0.61 分鐘； m/z 214 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。(管柱：PHENOMENEX® Luna 3.0×50 mm S10。溶劑 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶劑 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。流動速率 = 4 mL/min。開始 %B = 0。最終 %B = 100。梯度時間 = 3 分鐘。波長 = 220)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.41 (br. s., 1 H), 5.74-6.02 (m, 1 H), 4.32-4.56 (m, 1

H), 3.70 (s, 3 H), 3.54 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.99-2.23 (m, 2 H)。

常見酸前驅體-195



常見酸前驅體-195，步驟a

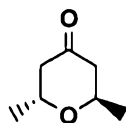


參考文獻：S. Danishefsky及J. F. Kerwin, Jr *J. Org. Chem*, **1982**, 47, 1597。

在氮氣下向經攪拌及冷卻(-78℃)之(E)-(4-甲氧基丁-1,3-二烯-2-基氧基)三甲基矽烷(5.0 g, 29 mmol)及乙醛(3.28 mL, 58.0 mmol)於乙醚(100 mL)中之溶液中逐滴添加醚合三氟化硼(3.81 mL, 30.5 mmol)。在-78℃下攪拌反應物2.5小時，接著用NaHCO₃飽和水溶液(40 mL)淬滅，溫至室溫且攪拌隔夜。分離各層且用乙醚(2×50 mL)萃取水層。乾燥(MgSO₄)合併之有機層，過濾且濃縮至黃色/橙色油狀物。藉由Biotage[®] Horizon(110 g SiO₂, 25%-40% EtOAc/己烷)純化粗油得到呈黃色油狀之外消旋2-甲基-2H-哌喃-4-(3H)-酮(常見酸前驅體-195，步驟a)(2.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.35 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.41 (dd, $J=6.0, 1.0$ Hz, 1 H), 4.51-4.62 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m,

2 H), 1.47 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)。

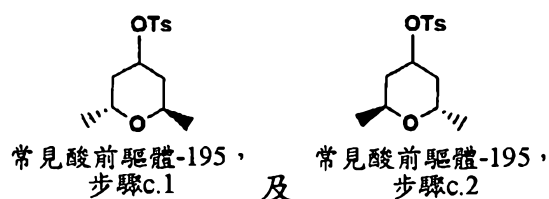
常見酸前驅體-195，步驟b



參考文獻：Reddy, D. S.; Vander Velde, D.; Aube, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 1716-1719。

在 0℃ 下且在氮氣下向 1.6 M 甲基鋰於乙醚 (20.9 mL, 33.4 mmol) 中之溶液中添加經攪拌之碘化銅(I) (4.25 g, 22.30 mmol) 於乙醚 (30 mL) 中之漿料。在 0℃ 下攪拌反應物 20 分鐘，接著經 10 分鐘添加含外消旋 2-甲基-2H-吡喃-4(3H)-酮 (1.25 g, 11.2 mmol) 之乙醚 (12.0 mL)。使反應物溫至室溫且攪拌 2 小時。將反應混合物傾入飽和 NH₄Cl (水溶液) 中且攪拌 20 分鐘。溶液用乙醚 (4×60 mL) 萃取且合併之有機物用鹽水 (約 80 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾且濃縮得到呈橙色油狀之外消旋 (2R,6R)-2,6-二甲基二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (常見酸前驅體-195，步驟b) (1.34 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.28-4.39 (m, 2 H), 2.57 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 2.53 (dd, $J=4.9, 1.4$ Hz, 1 H), 2.26 (dd, $J=6.5, 1.5$ Hz, 1 H), 2.23 (dd, $J=6.5, 1.5$ Hz, 1 H), 1.28 (d, $J=6.3$ Hz, 6 H)。

常見酸前驅體-195，步驟c

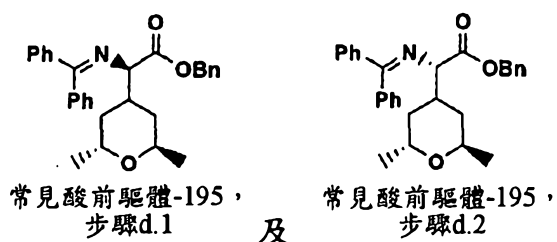


在 0℃ 下將硼氫化鈉 (0.354 g, 9.36 mmol) 逐份添加至經攪拌之外消旋 (2R,6R)-2,6-二甲基二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (常見酸前驅體-195, 步驟b) (1.2 g, 9.4 mmol) 於 MeOH (30 mL) 中之溶液中。在 0℃ 下攪拌溶液 10 分鐘，溫至室溫且攪拌 1 小時。將反應物傾入飽和 NH₄Cl (約 50 mL) 中，攪拌 20 分鐘，接著部分濃縮 (至約 1/2 體積)。形成沈澱且添加水直至均勻，接著溶液用 DCM (3×60 mL) 萃取。水層用 1 N HCl 酸化，接著用 DCM (3×60 mL) 萃取。合併之有機物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮形成渾濁黃色油狀物 (1.08 g)。將粗油溶解於 DCM (8.0 mL) 中，接著添加對甲苯磺醯氯 (2.68 g, 14.0 mmol) 及吡啶 (1.51 mL, 18.7 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 2.5 天。反應物用飽和 NH₄Cl (約 60 mL) 稀釋且用 DCM (3×30 mL) 萃取。乾燥 (MgSO₄) 合併之有機相，過濾且濃縮至棕色油狀物。油狀物用 Biotage[®] Horizon (80 g SiO₂, 10%-25% EtOAc/己烷) 純化得到呈黏稠澄清無色油狀之外消旋 4-甲基苯磺酸 (2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-呋喃-4-基酯 (常見酸前驅體-195, 步驟c) (1.63 g)。LC-MS 滯留時間 3.321 分鐘；m/z 284.98 [M+H]⁺。用配備有 Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0×50 mm 管柱之 Shimadzu LC-10AS 液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis 偵測器在 220 nm 之偵測器波長下記錄 LC 數據。所用溶離條件為流動速率

0.8 mL/min，梯度 100% 溶劑 A/0% 溶劑 B 至 0% 溶劑 A/100% 溶劑 B，梯度時間 4 分鐘，保持時間 1 分鐘且分析時間 5 分鐘，其中溶劑 A 為 5% MeOH/95% H₂O/10 mM 乙酸銨且溶劑 B 為 5% H₂O/95% MeOH/10 mM 乙酸銨。使用 LC Micromass 平台以電噴模式測定 MS 數據。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 4.81-4.92 (1 H, m), 4.17-4.26 (1 H, m), 3.78-3.87 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 1.91-1.99 (1 H, m), 1.78-1.86 (1 H, m), 1.65-1.72 (1 H, m), 1.46 (1 H, ddd, $J=12.9, 9.4, 9.3$ Hz), 1.20 (6 H, dd, $J=6.5, 4.8$ Hz)。

使用對掌性製備型 SFC 純化 (Chiralpak AD-H 製備型管柱，30×250 mm，5 μ m，含 10% 1:1 EtOH/庚烷之 CO₂，70 毫升/分鐘，歷時 10 分鐘) 分多次注射將外消旋混合物分離成個別對映異構體，得到第一溶離峰 4-甲基苯磺酸 (2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基酯 (常見酸前驅體-195，步驟 c.1) (577 mg) 及第二溶離峰 4-甲基苯磺酸 (2S,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基酯 (常見酸前驅體-195，步驟 c.2) (588 mg)。各對映異構體分離為澄清無色油狀物，其在靜置後凝固為白色固體。

常見酸前驅體-195，步驟 d



在 48 mL 壓力管中，在 THF (2 mL) 及 甲苯 (10 mL) 中攪拌 4-甲基苯磺酸 (2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基酯 (常見酸前驅體-195，步驟 c.1) (575 mg, 2.02 mmol) 及 2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯 (733 mg, 2.22 mmol)。澄清無色溶液用氮氣沖洗，接著添加 LiHMDS (1.0 M 於 THF 中) (2.22 mL, 2.22 mmol) 且密封容器並在 100°C 下加熱 8 小時。冷卻反應物至室溫，傾入 1/2 飽和 NH_4Cl (水溶液) (約 50 mL) 中且用 EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾且濃縮為粗橙色油狀物。油狀物用 Biotage[®] Horizon 純化 (40 g SiO_2 , 10%-25% EtOAc/己烷) 得到呈橙色油狀之不純的所需產物 (501 mg)。此物質用 Biotage[®] Horizon 再純化 (25 g SiO_2 , 6%-12% EtOAc/己烷) 得到呈黏稠橙色油狀之非對映異構體之約 1:1 混合物 (常見酸前驅體-195，步驟 d) (306 mg)。

使用對掌性製備型 SFC 純化 (Chiralcel OJ-H 製備型管柱, 30×250 mm, 5 μm , 含 10% 1:1 EtOH/庚烷之 CO_2 (150 巴), 70 毫升/分鐘, 歷時 10 分鐘) 分多次注射將混合物分離為個別非對映異構體得到第一溶離峰 (R)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯 (常見酸前驅體-195，步驟 d.1) (124 mg) 及第二溶離峰 (S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯 (常見酸前驅體-195，步驟 d.2) (129 mg)。各非對映異構體分離為黏稠黃色油狀物。

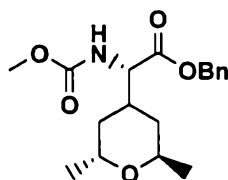
(R)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(二苯

基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-195, 步驟d.1)之分析數據：¹H NMR (400 MHz, D₄-MeOH) δ ppm 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.41-7.48 (m, 4 H), 7.33-7.40 (m, 7 H), 7.03-7.08 (m, 2 H), 5.22 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 4.09-4.19 (m, 1 H), 3.84 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 2.53-2.64 (m, 1 H), 1.58-1.65 (m, 1 H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 1.26-1.32 (m, 1 H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.10 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 0.98-1.08 (m, 1 H)。LC-MS滯留時間4.28分鐘；*m/z* 442.16 [M+H]⁺。用配備有Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0×50 mm管柱之Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率0.8 mL/min，梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B，梯度時間4分鐘，保持時間1分鐘且分析時間5分鐘，其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC Micromass平台以電噴模式測定MS數據。

(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-195, 步驟d.2)之分析數據：¹H NMR (400 MHz, D₄-MeOH) δ ppm 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.41-7.50 (m, 4 H), 7.33-7.40 (m, 7 H), 7.04-7.08 (m, 2 H), 5.22 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 4.20 (qd, *J*=6.4, 6.3 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 3.74-3.83 (m, 1 H), 2.53-2.64 (m, 1 H), 1.60 (td, *J*=12.7,

5.6 Hz, 1 H), 1.38-1.51 (m, 2 H), 1.26 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.04 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 0.79-0.89 (m, 1 H)。LC-MS滯留時間 4.27分鐘； m/z 442.17 $[M+H]^+$ 。用配備有 Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 $\times$ 50 mm管柱之 Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis偵測器在 220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率 0.8 mL/min，梯度 100%溶劑 A/0%溶劑 B至 0%溶劑 A/100%溶劑 B，梯度時間 4分鐘，保持時間 1分鐘且分析時間 5分鐘，其中溶劑 A 為 5% MeOH/95% H₂O/10 mM 乙酸銨且溶劑 B 為 5% H₂O/95% MeOH/10 mM 乙酸銨。使用 LC Micromass平台以電噴模式測定MS數據。

常見酸前驅體-195，步驟e



將 (S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)-2-(二苯基亞甲基胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-195，步驟 d.2)(129.6 mg，0.294 mmol)溶解於 THF(2 mL)中，接著用 2 N HCl(1.0 mL，2.1 mmol)水溶液處理。攪拌反應物 2 小時，接著在氮氣流下濃縮隔夜。將粗殘餘物溶解於 DCM(2 mL)及 DIPEA(0.21 mL，1.2 mmol)中，接著用氯甲酸甲酯(0.032 mL，0.41 mmol)處理且在室溫下攪拌 4 小時。反應物用水(約 2.5 mL)稀釋且用 DCM(4 $\times$ 2 mL)萃取。在氮氣流

下濃縮合併之有機相隔夜且藉由Biotage® Horizon純化(4 g SiO₂, 10%-50% EtOAc/己烷)殘餘物得到呈無色玻璃狀(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-195, 步驟e)(56 mg)。LC-MS滯留時間3.338分鐘; m/z 335.99 [M+H]⁺。用配備有Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0×50 mm管柱之Shimadzu LC-10AS液相層析儀, 使用SPD-10AV UV-Vis偵測器在220 nm之偵測器波長下記錄LC數據。所用溶離條件為流動速率0.8 mL/min, 梯度100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B, 梯度時間4分鐘, 保持時間1分鐘且分析時間5分鐘, 其中溶劑A為5% MeOH/95% H₂O/10 mM乙酸銨且溶劑B為5% H₂O/95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用LC Micromass平台以電噴模式測定MS數據。¹H NMR (400 MHz, D₄-MeOH) δ ppm 7.29-7.42 (m, 5 H), 5.28 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 4.10-4.20 (m, 2 H), 3.68-3.78 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.22-2.36 (m, 1 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 1.29-1.38 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 0.89-1.00 (m, 1 H)。

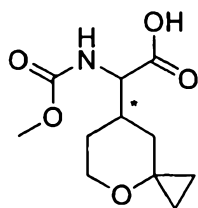
常見酸前驅體-195

將(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸苯甲酯(常見酸前驅體-195, 步驟e)(56 mg, 0.167 mmol)溶解於MeOH(4 mL)中, 接著用10% Pd/C(12 mg, 0.012 mmol)處理。反應混合物相繼用氮氣(4×)及氫氣(4×)真空沖洗且在氫氣球下攪拌隔夜。反應物

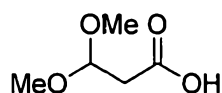
經 Celite® 過濾且濃縮得到呈無色油狀之 (S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸 (常見酸前驅體-195) (41 mg)。¹H NMR (400 MHz, D₄-MeOH) δ ppm 4.22 (quin, *J*=6.4 Hz, 1 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 3.78-3.87 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.26-2.39 (m, 1 H), 1.63 (d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 1.51-1.60 (m, 1 H), 1.42-1.49 (m, 1 H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0.97-1.08 (m, 1 H)。

注意：藉由對自常見酸前驅體-195((R)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸)之差向異構體及 (S)-1-(萘-2-基)乙胺製備之醯胺類似物進行單晶 X 射線分析來測定常見酸前驅體-195 之絕對立體化學。

常見酸前驅體-196.1 及 常見酸前驅體-196.2



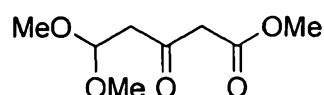
常見酸前驅體-196，步驟 a



在 80°C 下加熱 3,3-二甲氧基丙酸甲酯 (10 g, 67.5 mmol)、LiOH (8.08 g, 337 mmol) 於含有 40 mL MeOH、40 mL THF 及 40 mL 水之溶劑中之混合物 2 小時。接著冷卻混合物至室溫且用 1 N 鹽酸水溶液 (pH>3) 酸化。接著用

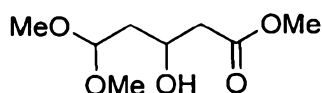
CH₂Cl₂(3×)萃取混合物。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟a(6.3 g)。產物未經進一步純化即用於下一反應。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.69 (d, *J*=5.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.22, 101.09, 53.68, 38.76。

常見酸前驅體-196，步驟b



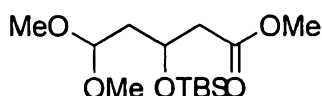
向常見酸前驅體-196，步驟a(4.55 g, 33.9 mmol)於40 mL THF中之溶液中逐滴添加N,N'-羰基二咪唑(6.60 g, 40.7 mmol)於40 mL THF中之懸浮液。溶液變為黃色且觀測到氣體析出。在室溫下攪拌混合物2小時。同時，亦在室溫下攪拌另一燒瓶中含丙二酸單甲酯單鉀鹽(7.95 g, 50.9 mmol)及氯化鎂(3.55 g, 37.3 mmol)之80 mL THF 2小時。接著咪唑溶液由注射器轉移至Mg(OOCCH₂COOMe)₂溶液中且在室溫下攪拌所得混合物16小時。接著混合物用60 mL NaHSO₄(2 M)溶液酸化且用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈淺紫色油狀之常見酸前驅體-196，步驟b(4.9 g)。油狀物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.84 (d, *J*=5.5 Hz, 2H)。

常見酸前驅體-196，步驟c



向常見酸前驅體-196，步驟b(4.9 g，25.8 mmol)於70 mL MeOH中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉(1.072 g，28.3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時且用1 N HCl(15 mL)淬滅。接著用EtOAc(3×)萃取混合物。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈淺黃色油狀之常見酸前驅體-196，步驟c(4.4 g)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (d, *J*=1.5 Hz, 6H), 2.52-2.48 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.21, 102.73, 64.61, 53.22, 52.95, 51.30, 41.00, 38.65。

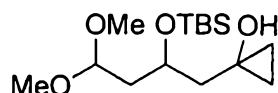
常見酸前驅體-196，步驟d



向常見酸前驅體-196，步驟c(4.4 g，22.89 mmol)於50 mL DMF中之溶液中添加咪唑(3.12 g，45.8 mmol)及TBS-Cl(5.52 g，36.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3天。接著反應物用CH₂Cl₂稀釋且用水洗滌。有機相用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-15% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟d(5.0 g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.55-

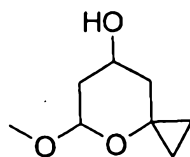
4.50 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (d, $J=1.5$ Hz, 6H), 2.51 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J=11.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.41, 101.24, 65.85, 52.35, 52.09, 51.04, 42.40, 39.92, 25.37, 25.27, 17.55, -3.95, -5.15。

常見酸前驅體-196，步驟e



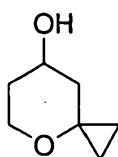
向水浴中常見酸前驅體-196，步驟d(5.0 g, 16.31 mmol)於50 mL乙醚中之溶液中添加含鈦酸四異丙酯(0.971 mL, 3.26 mmol)之10 mL乙醚。溶液變為黃色。接著由注射泵經1小時逐滴添加溴化乙基鎂(48.9 mL, 48.9 mmol)(1 M於THF中)。溶液變為暗褐色且產生一些沈澱。接著在水浴中攪拌混合物2小時。混合物用乙醚稀釋且用 NH_4Cl 飽和水溶液緩慢淬滅。濾出所得白色沈澱。濾液用 Et_2O (3 $\times$)萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。接著藉由急驟層析(矽膠, 0-20% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟e(4.02 g)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.47 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.31 (d, $J=1.8$ Hz, 6H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.47 (m, 1H), 0.40-0.34 (m, 1H), 0.12 (d, $J=11.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 102.09, 69.97, 54.44, 52.97, 52.84, 43.27, 40.00, 25.92, 17.96, 14.04, 12.06, -4.32, -4.61。

常見酸前驅體-196，步驟f



在室溫下攪拌常見酸前驅體-196，步驟e(4.02 g，13.20 mmol)及單水合對甲苯磺酸(3.01 g，15.84 mmol)於120 mL MeOH中之溶液隔夜。向混合物中添加100 mL飽和NaHCO₃溶液且用CH₂Cl₂(3×)萃取混合物。合併之有機層用MgSO₄乾燥且濃縮。藉由經矽膠床用70% EtOAc/Hex沖洗粗產物來快速純化得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟f(1.7 g)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 4.79 (t, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J*=5.3, 2.9 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 2.00 (dtd, *J*=13.1, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J*=13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.81-1.61 (m, 7H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 1H), 0.74-0.69 (m, 1H), 0.65-0.56 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 100.86, 100.27, 65.75, 64.35, 56.24, 55.92, 53.80, 52.35, 40.86, 39.92, 39.28, 38.05, 12.10, 12.06, 9.91, 9.37。

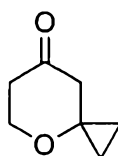
常見酸前驅體-196，步驟g



向常見酸前驅體-196，步驟f(1.7 g，10.75 mmol)於20

mL CH_2Cl_2 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)三氟乙醯胺 (2.139 mL, 8.06 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。接著冷卻混合物至 -10°C 。添加三乙基矽烷 (6.87 mL, 43.0 mmol)，接著逐滴添加三氟化硼乙醚複合物 (3.40 mL, 26.9 mmol)。在添加三氟化硼乙醚複合物後混合物立即變為淺紫色。接著使混合物緩慢溫至 0°C 且在 0°C 下攪拌 30 分鐘。接著反應物用水淬滅且用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由經矽膠床用 70% EtOAc/Hex 沖洗粗產物來快速純化得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟 g (1.5 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (br. s., 1H), 3.96 (tt, $J=9.5, 4.7$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J=11.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.51 (td, $J=11.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 1H), 0.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 67.41, 64.37, 57.99, 41.28, 35.22, 11.74, 11.32。

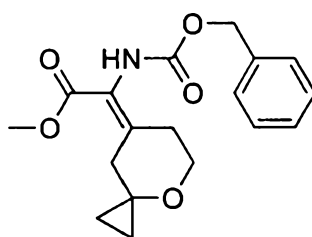
常見酸前驅體-196，步驟 h



在 -78°C 下向乙二醯氯 (1.090 mL, 12.45 mmol) 於 30 mL CH_2Cl_2 中之溶液中逐滴添加含 DMSO (1.767 mL, 24.90 mmol) 之 20 mL CH_2Cl_2 。攪拌混合物 20 分鐘且逐滴添加含常見酸前驅體-196，步驟 g (1.33 g, 10.38 mmol) 之 20 mL CH_2Cl_2 。在 -78°C 下攪拌所得混合物 20 分鐘。接著添加

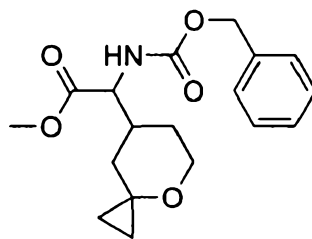
Et₃N(7.52 mL, 54.0 mmol)且混合物經30分鐘緩慢溫至室溫。接著混合物用水淬滅且用CH₂Cl₂(3×)萃取。合併有機層且用MgSO₄乾燥且濃縮得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196，步驟h(1.3 g)。粗產物未經純化即用於下一步驟。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 3.95 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)。

常見酸前驅體-196，步驟i



在-20℃下向2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(3.41 g, 10.30 mmol)於20 mL THF中之溶液中添加1,1,3,3-四甲基胍(2.85 mL, 22.67 mmol)。在-20℃下攪拌所得混合物1小時。接著添加含常見酸前驅體-196，步驟h(1.3 g, 10.30 mmol)之10 mL THF。在室溫下攪拌所得棕色混合物6天。接著濃縮反應物且藉由急驟層析(矽膠，0-25% EtOAc/Hex)純化粗產物得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-196，步驟i(異構體之混合物)(850 mg)。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₅之分析性計算值332.15；實驗值332.14；¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.29 (m, 5H), 6.09-5.81 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 2H), 3.88-3.49 (m, 5H), 3.06-2.82 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 2H), 0.82-0.64 (m, 2H), 0.58-0.32 (m, 2H)。

常見酸前驅體-196.1及常見酸前驅體-196.2，步驟j



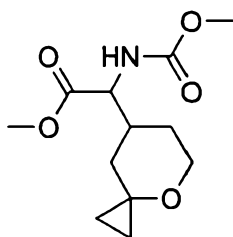
500 mL 氫化壓力管中常見酸前驅體-196，步驟i(異構體之混合物)(730 mg, 2.203 mmol)於5 mL MeOH中之溶液用N₂鼓泡30分鐘。向混合物中添加四氫硼酸(-)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二甲基磷啉基)乙烷(環辛二烯)銻(I)(24.51 mg, 0.044 mmol)，接著將壓力瓶置放於Parr震盪器上且在60 psi下氫化3天。接著濃縮混合物。接著藉由對掌性HPLC(Chiralpak AD管柱，21×250 mm，10 μm)，用85% 0.1%二乙胺/庚烷-15% EtOH以15 mL/min溶離來分離粗產物得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196.1，步驟j(220 mg)(第一溶離份)及常見酸前驅體-196.2，步驟j(290 mg)(第二溶離份)。未測定各異構體之絕對立體化學。

常見酸前驅體-196.1，步驟j：LC/MS: [M+Na]⁺ C₁₈H₂₃NNaO₅之分析性計算值356.15；實驗值356.16；¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.37 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (td, J=11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.96 (t, J=12.7 Hz, 1H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 1H), 0.66-0.56 (m, 1H), 0.56-0.47 (m, 1H), 0.37-0.27 (m, 1H)；

常見酸前驅體-196.2，步驟j：LC/MS: [M+Na]⁺

$C_{18}H_{23}NNaO_5$ 之分析性計算值 356.15；實驗值 356.17； ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.36 (dd, $J=8.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.94 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.67-1.44 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.53-0.44 (m, 1H), 0.33-0.24 (m, 1H)。

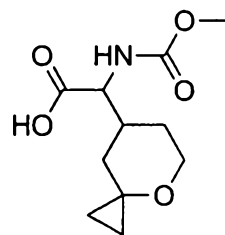
常見酸前驅體-196.1，步驟k



向氫化瓶中常見酸前驅體-196.1，步驟j(210 mg，0.630 mmol)於10 mL MeOH中之溶液中添加二碳酸二甲酯(0.135 mL，1.260 mmol)及Pd/C(33.5 mg，0.031 mmol)。將氫化瓶置放於Parr震盪器上且在50 psi下氫化混合物4小時。接著混合物經矽藻土(Celite[®])過濾且濃縮濾液得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-196.1，步驟k(165 mg)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}NO_5$ 之分析性計算值 258.13；實驗值 258.16； ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=8.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.91 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.97 (dd, $J=13.1, 2.4$ Hz, 1H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.61-0.52 (m, 1H),

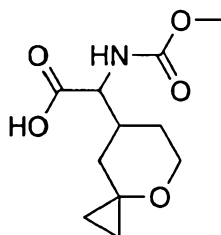
0.46 (dt, $J=10.1, 6.0$ Hz, 1H), 0.32-0.24 (m, 1H)。

常見酸前驅體-196.1



向常見酸前驅體-196.1，步驟k(165 mg, 0.641 mmol)於 2 mL THF及 1 mL 水中之混合物中添加 LiOH(1 mL, 2.0 mmol)(2 N 水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著用乙醚(1 mL)洗滌混合物。水相用 1 N 鹽酸水溶液酸化且用乙醚(6×)萃取。合併之有機層用 MgSO_4 乾燥且濃縮得到呈白色固體狀之常見酸前驅體-196.1(150 mg)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 之分析性計算值 244.12；實驗值 244.09； ^1H NMR (500MHz, CDCl_3-d) δ 5.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=8.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.01 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.40-0.31 (m, 1H)。

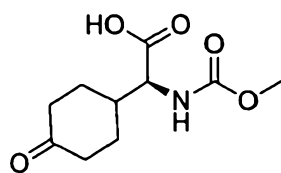
Cap 196.2



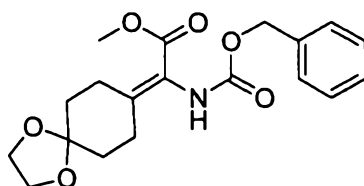
根據關於常見酸前驅體-196.1所描述之程序自常見酸前

驅體 -196.2，步驟j合成常見酸前驅體 -196.2。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{18}NO_5$ 之分析性計算值 244.12；實驗值 244.09； ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 5.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=8.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=11.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.54 (qd, $J=12.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 1H), 0.39-0.30 (m, 1H)。

常見酸前驅體-197



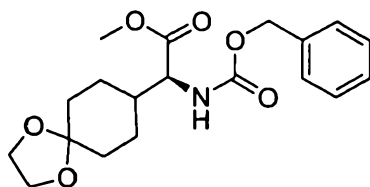
常見酸前驅體-197，步驟a



將 1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮(15 g, 96 mmol)於 EtOAc(150 mL)中之溶液添加至 2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(21.21 g, 64.0 mmol)於 1,1,3,3-四甲基胍(10.45 mL, 83 mmol)及 EtOAc(150 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌所得溶液 72 小時，接著用 EtOAc(25 mL)稀釋。有機層用 1 N HCl(75 mL)、 H_2O (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。經由 Biotage 純化(5%至 25 EtOAc/己烷；300 g 管柱)殘餘物。接著在真空下

濃縮合併之含有產物之溶離份且使殘餘物自己烷/EtOAc再結晶得到呈白色晶體狀之2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-亞基)乙酸甲酯(6.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.30-7.44 (5 H, m), 6.02 (1 H, br. s.), 5.15 (2 H, s), 3.97 (4 H, s), 3.76 (3 H, br. s.), 2.84-2.92 (2 H, m), 2.47 (2 H, t, *J*=6.40 Hz), 1.74-1.83 (4 H, m)。LC(條件OL1): *R*_t=2.89 min。LC/MS: [M+Na]⁺ C₁₉H₂₃NNaO₆之分析性計算值: 745.21; 實驗值: 745.47。

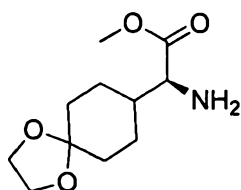
常見酸前驅體-197, 步驟b



根據Burk, M. J.; Gross, M. F.及Martinez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 9375-9376及其中參考文獻)之方法自烯常見酸前驅體-197, 步驟a製備酯常見酸前驅體-197, 步驟b: 在N₂氛圍下向500 mL高壓瓶中裝入含烯常見酸前驅體-197, 步驟a(3.5 g, 9.68 mmol)之經脫氣之MeOH(200 mL)。接著向溶液中添加四氟硼酸(-)-1,2-雙((2*S*,5*S*)-2,5-二甲基磷啉基)乙烷(環辛二烯)銻(I)(0.108 g, 0.194 mmol)且所得混合物用N₂(3×)沖洗且填充H₂(3×)。在環境溫度下在70 psi H₂下劇烈震盪溶液72小時。在減壓下移除溶劑且將剩餘殘餘物溶解於EtOAc中。接著淡褐色溶液經矽膠塞過濾且用EtOAc溶離。在真空下濃縮溶劑得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-197, 步驟b(3.4 g)。¹H NMR (500 MHz,

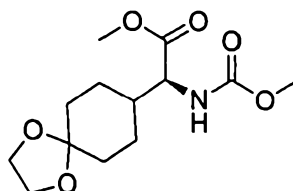
CDCl₃-d) δ ppm 7.28-7.43 (5 H, m), 5.32 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 5.06-5.16 (2 H, m), 4.37 (1 H, dd, $J=9.00, 5.04$ Hz), 3.92 (4 H, t, $J=3.05$ Hz), 3.75 (3 H, s), 1.64-1.92 (4 H, m), 1.37-1.60 (5 H, m)。LC(條件OL1): $R_t=1.95$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ C₁₉H₂₆NO₆之分析性計算值: 364.18; 實驗值: 364.27。

常見酸前驅體-197，步驟c



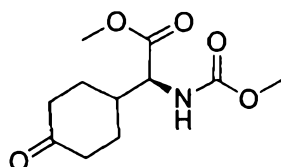
將常見酸前驅體-197，步驟b(6.68 g, 18.38 mmol)溶解於MeOH(150 mL)中且添加Pd/C(0.039 g, 0.368 mmol)且將懸浮液置放於1 atm H₂下。在室溫下攪拌反應混合物6小時且經矽藻土塞(Celite®)過濾且在減壓下移除揮發性物質。回收得到呈琥珀色油狀之常見酸前驅體-197，步驟c(3.8 g)且其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 3.92 (br. s., 4H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.87-1.44 (m, 9H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃-d) δ 176.1, 108.7, 64.5 (2C), 59.1, 52.0, 41.1, 34.7, 34.6, 27.2, 25.4。

常見酸前驅體-197，步驟d



將氯甲酸甲酯(2.57 mL, 33.1 mmol)添加至常見酸前驅體197, 步驟c(3.8 g, 16.57 mmol)及DIEA(23.16 mL, 133 mmol)於CH₂Cl₂(200 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液3小時且在減壓下移除揮發性物質。經由Biotage純化(30% EtOAc/Hex; 160 g管柱)殘餘物。回收得到呈琥珀色油狀之常見酸前驅體-197, 步驟d(3 g)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃-d) δ 5.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*=8.9, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.67 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.62-1.33 (m, 5H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃-d) 172.4, 156.7, 108.1, 64.2, 64.2, 57.7, 52.3, 52.2, 39.6, 34.2 (2C), 26.5, 25.0。

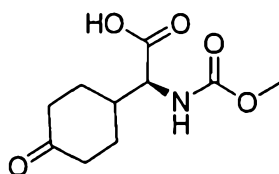
常見酸前驅體-197, 步驟e



將常見酸前驅體-197, 步驟d(1.15 g, 4.00 mmol)溶解於THF(50 mL)中, 接著相繼添加水(30 mL)、冰AcOH(8.02 mL, 140 mmol)及二氯乙酸(1.985 mL, 24.02 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜且藉由在劇烈攪拌下緩慢添加固體碳酸鈉直至不再發現氣體釋放來淬滅反應物。於10%乙酸乙酯-二氯甲烷中萃取粗產物且合併有機層, 乾燥(MgSO₄), 過濾且濃縮。經由Biotage純化(0至30% EtOAc/Hex; 40 g管柱)殘餘物且回收得到呈澄清油狀之常見酸前驅體-197, 步驟e(0.72 g)。¹H NMR (500MHz,

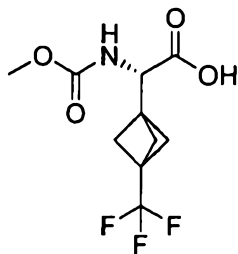
CDCl_3 -*d*) δ 5.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=8.4$, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3 -*d*) δ 210.1, 171.9, 156.7, 57.2, 52.5 (2C), 40.2, 40.2, 39.4, 28.7, 27.6。

常見酸前驅體-197



冷卻常見酸前驅體-197，步驟e(0.68 g, 2.80 mmol)於THF(7.5 mL)及MeOH(7.50 mL)中之溶液至 0°C 。逐滴添加2 N NaOH水溶液(1.9 mL, 3.80 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。添加己烷： Et_2O 之1:1混合物(20 mL)且棄去有機層。接著用10% KHSO_4 水溶液酸化水層至約pH 1且用EtOAc(2 $\times$)萃取混合物。乾燥(MgSO_4)合併之有機層，過濾且濃縮。回收得到呈白色泡沫狀之常見酸前驅體-197(0.55 g)且其未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (br. s., 1H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=8.2$, 6.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 3H), 1.94-1.79 (m, 3H), 1.57 (qd, $J=12.7$, 4.1 Hz, 1H), 1.47 (qd, $J=12.7$, 4.4 Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (126MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 210.2, 173.0, 156.8, 57.6, 51.5, 39.7 (2C), 36.9, 28.6, 27.5。

常見酸前驅體-198



在 0°C 下向 (S)-2-胺基-2-(3-(三氟甲基)雙環 [1.1.1] 戊-1-基)乙酸(自商業來源獲得；0.5151 g，2.463 mmol)及碳酸鈉(0.131 g，1.231 mmol)於 1 M 氫氧化鈉水溶液(2.4 mL，2.400 mmol)中之混合物中逐滴添加氯甲酸甲酯(0.2 mL，2.59 mmol)。接著在室溫下攪拌反應物 4 小時。接著在冰/水浴中冷卻且添加乙醚(25 mL)且攪拌並分離各層。用乙醚(2×25 mL)洗滌水層。水層用冰-水浴冷卻且用 12 N HCl 酸化至 pH 值在 1-2 範圍內。用 CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮得到呈灰白色固體狀之常見酸前驅體-198(480.7 mg)且其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (br s, 1H), 7.61 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.00 (d, *J*=8.3 Hz, 3H), 1.93 (d, *J*=9.3, 3H)。

實例

現將結合某些實施例描述本發明，該等實施例不欲限制本發明之範疇。相反，本發明涵蓋可包括在申請專利範圍之範疇內之所有替代物、修改及相等物。因此，以下實例(包括特定實施例)將說明本發明之一種實踐，應理解，實例係出於說明某些實施例之目的且為了提供威信為最適用且最容易理解的對於本發明程序及概念態樣之描述而提出。

純度評估、分子量及滯留時間係根據以下條件進行。

條件1(用 Agilent 1200系列LC系統進行之均質性指數評估)

管柱 = Xbridge phenyl((4.6×150) mm , 3.5 μm)
溶劑 A = 緩衝液 : CH₃CN(95:5)
溶劑 B = 緩衝液 : CH₃CN(5:95)
緩衝液 = 0.05% TFA之H₂O溶液(pH 2.5 , 用稀氨調節)
起始%B = 10
最終%B = 100
梯度時間 = 12 min
等度溶離時間 = 3 min
終止時間 = 23 min
流動速率 = 1 mL/min
波長 = 220 nm及254 nm

條件2(用 Agilent 1200系列LC系統進行之均質性指數評估)

管柱 = Sunfire C18((4.6×150) mm , 3.5 μm)
溶劑 A = 緩衝液 : CH₃CN(95:5)
溶劑 B = 緩衝液 : CH₃CN(5:95)
緩衝液 = 0.05% TFA之H₂O溶液(pH 2.5 , 用稀氨調節)
起始%B = 10
最終%B = 100
梯度時間 = 12 min
等度溶離時間 = 3 min
終止時間 = 23 min
流動速率 = 1 mL/min

波長 = 220 nm 及 254 nm

條件 3 (用 Agilent 1200 系列 LC 系統進行之均質性指數評估)

管柱 = Xbridge phenyl ((4.6 × 150) mm, 3.5 μm)

溶劑 A = 緩衝液 : CH₃CN (95:5)

溶劑 B = 緩衝液 : CH₃CN (5:95)

緩衝液 = 0.05% TFA 之 H₂O 溶液 (pH 2.5, 用稀氨調節)

起始 %B = 0

最終 %B = 50

梯度時間 -1 = 15 min

最終 %B = 100

梯度時間 -2 = 3 min

等度溶離時間 = 5 min

終止時間 = 28 min

流動速率 = 1 mL/min

波長 = 220 nm 及 254 nm

條件 4 (用 Agilent 1200 系列 LC 系統進行之均質性指數評估)

管柱 = Sunfire C18 ((4.6 × 150) mm, 3.5 μm)

溶劑 A = 緩衝液 : CH₃CN (95:5)

溶劑 B = 緩衝液 : CH₃CN (5:95)

緩衝液 = 0.05% TFA 之 H₂O 溶液 (pH 2.5, 用稀氨調節)

起始 %B = 0

最終 %B = 50

梯度時間 -1 = 15 min

最終 %B = 100

梯度時間-2 =3 min

等度溶離時間=5 min

終止時間 =28 min

流動速率 =1 mL/min

波長 =220 nm及 254 nm

條件5(用 Agilent 1200系列LC系統進行之均質性指數評估)

管柱 =Sunfire C18((4.6×150) mm , 3.5 μm)

溶劑A =緩衝液：CH₃CN(95:5)

溶劑B =緩衝液：CH₃CN(5:95)

緩衝液 =0.05% TFA之H₂O溶液(pH 2.5，用稀氨調節)

起始%B =10

最終%B =100

梯度時間 =25 min

等度溶離時間=5 min

終止時間 =36 min

流動速率 =1 mL/min

波長 =220 nm及 254 nm

條件6(用 Agilent 1200系列LC系統進行之均質性指數評估)

管柱 =Xbridge phenyl((4.6×150) mm , 3.5 μm)

溶劑A =緩衝液：CH₃CN(95:5)

溶劑B =緩衝液：CH₃CN(5:95)

緩衝液 =0.05% TFA之H₂O溶液(pH 2.5，用稀氨調節)

起始%B =10

最終%B =100

梯度時間 =25 min

等度溶離時間=5 min

終止時間 =36 min

流動速率 =1 mL/min

波長 =220 nm及 254 nm

條件7(用 Agilent 1200系列LC系統進行之均質性指數評估)

管柱 =Eclipse XDB C18((4.6×150) mm , 5 μm)

溶劑A =20 mM NH₄OAc之H₂O溶液

溶劑B =CH₃CN

起始%B =10

最終%B =100

梯度時間 =12 min

等度溶離時間=3 min

終止時間 =20 min

流動速率 =1 mL/min

波長 =220 nm及 254 nm

條件8(使用與6140單一四極質譜儀耦合之Agilent LC-1200

系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Chromolith SpeedROD C18((4.6×30) mm , 5 μm)

溶劑A =MeOH(10%)+0.1% TFA之H₂O溶液(90%)

溶劑B =MeOH(90%)+0.1% TFA之H₂O溶液(10%)

起始%B =0

最終%B =100

梯度時間 =2 min

終止時間 =1 min
流動速率 =5 mL/min
波長 =220 nm

條件9(使用與6140單一四極質譜儀耦合之Agilent LC-1200系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Zorbax SB C18((4.6×50) mm，5 μm)
溶劑A =MeOH(10%)+0.1% TFA之H₂O溶液(90%)
溶劑B =MeOH(90%)+0.1% TFA之H₂O溶液(10%)
起始%B =0
最終%B =100
梯度時間 =2 min
終止時間 =3 min
流動速率 =5 mL/min
波長 =220 nm

條件10(使用與6140單一四極質譜儀耦合之Agilent LC-1200系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式及 -ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Purospher@star RP-18((4.0×55) mm，3 μm)
溶劑A =ACN(10%)+20 mM NH₄OAc之H₂O溶液(90%)
溶劑B =ACN(90%)+20 mM NH₄OAc之H₂O溶液(10%)
起始%B =0
最終%B =100
梯度時間 =2.0 min
等度溶離時間=0.5 min

終止時間 =3 min
流動速率 =2.5 mL/min
波長 =220 nm

條件 11(使用與 6140 單一四極質譜儀耦合之 Agilent LC-1200 系列進行之 LC-MS 分析，ESI +ve 模式及 -ve 模式，MS 範圍：100-2000)

管柱 =Purospher@star RP-18((4.0×55) mm，3 μm)
溶劑 A =ACN(10%)+20 mM NH₄OAc 之 H₂O 溶液(90%)
溶劑 B =ACN(90%)+20 mM NH₄OAc 之 H₂O 溶液(10%)
起始 %B =0
最終 %B =100
梯度時間 =1.8 min
等度溶離時間 =1.5 min
終止時間 =4 min
流動速率 =2.5 mL/min
波長 =220 nm

條件 12(使用與 6140 單一四極質譜儀耦合之 Agilent LC-1200 系列進行之 LC-MS 分析，ESI +ve 模式及 -ve 模式，MS 範圍：100-2000)

管柱 =Xbridge phenyl(4.6×30 mm，3.5 μm)
溶劑 A =CH₃CN(2%)+10 mM NH₄COOH 之 H₂O 溶液(98%)
溶劑 B =CH₃CN(98%)+10 mM NH₄COOH 之 H₂O 溶液(2%)
起始 %B =0
最終 %B =100

梯度時間 =1.5 min

等度溶離時間 =1.7 min

終止時間 =4 min

流動速率 =1.8 mL/min

波長 =220 nm

條件13(使用與6330離子阱質譜儀耦合之Agilent LC-1200系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式及 -ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Ascentis Express C18(2.1×50 mm，2.7 μm)

溶劑A =CH₃CN(2%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(98%)

溶劑B =CH₃CN(98%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(2%)

起始%B =0

最終%B =100

梯度時間 =1.4 min

等度溶離時間 =1.6 min

終止時間 =4 min

流動速率 =1.0 mL/min

波長 =220 nm

條件14(使用與6330離子阱質譜儀耦合之Agilent LC-1200系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式及 -ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Ascentis Express C8(2.1×50 mm，2.7 μm)

溶劑A =CH₃CN(2%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(98%)

溶劑B =CH₃CN(98%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(2%)

起始%B =0
最終%B =100
梯度時間 =1.5 min
等度溶離時間=1.5 min
終止時間 =4 min
流動速率 =1.0 mL/min
波長 =220 nm

條件15(使用與6330離子阱質譜儀耦合之Agilent LC-1200系列進行之LC-MS分析，ESI +ve模式及 -ve模式，MS範圍：100-2000)

管柱 =Ascentis Express C18(2.1×50 mm，2.7 μm)
溶劑A =CH₃CN(2%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(98%)
溶劑B =CH₃CN(98%)+10 mM NH₄COOH之H₂O溶液(2%)
起始%B =0
最終%B =100
梯度時間 =1.5 min
等度溶離時間=1.5 min
終止時間 =4 min
流動速率 =1.0 mL/min
波長 =220 nm

條件16(使用Agilent GCMS模組-7890(GC)5975C(MSD)進行之GC-MS分析)

管柱=DB-1，30 m×0.25 mm ID×0.25 μ膜厚度

管柱流動速率=1.2 mL/min，恆定氮氣流

載氣 = 氦氣

注射器溫度 = 250°C

注射體積 = 1 µL

分流比 = 1:20

質量偵測器：

源溫度 = 230°C

四極溫度 = 150°C

管柱溫度梯度 = 初始溫度 50°C 且保持 1 分鐘。以 25°C/min 遞增至 300°C 且保持 5 分鐘。

條件 17 (使用與 6140 四極質譜儀耦合之 Agilent LC-1200 系列進行之 LC-MS 分析，(ESI+APCI) 多模 +ve 模式及 -ve 模式，MS 範圍：100-1300)

管柱 = YMC PACK TMS (3×50 mm, 3 µm)

溶劑 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH 之 H₂O 溶液 (98%)

溶劑 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH 之 H₂O 溶液 (2%)

起始 %B = 0

最終 %B = 100

梯度時間 = 1.5 min

等度溶離時間 = 1.7 min

終止時間 = 4 min

流動速率 = 1.0 mL/min

波長 = 220 nm

條件 18 (使用與 6140 單一四極質譜儀耦合之 Agilent LC-1200 系列進行之 LC-MS 分析，ESI +ve 模式及 -ve 模式，MS

範圍：100-2000)

管柱 =Purospher@star RP-18((4.0×55) mm，3 μm)

溶劑 A =ACN(10%)+20 mM NH₄OAc之H₂O溶液(90%)

溶劑 B =ACN(90%)+20 mM NH₄OAc之H₂O溶液(10%)

起始%B =0

最終%B =100

梯度時間 =2.0 min

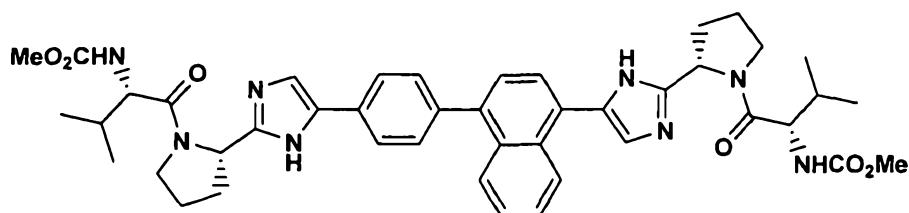
等度溶離時間 =0.5 min

終止時間 =4 min

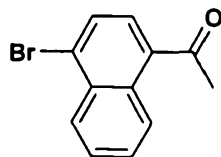
流動速率 =2.5 mL/min

波長 =220 nm

實例 1



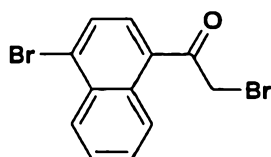
實例 1，步驟 a



用 N₂ 沖洗 1,4-二溴萘(1.0 g，3.49 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液 10 分鐘。接著相繼添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(1.38 g，3.84 mmol)及 Pd(Ph₃P)₂Cl₂(251 mg，0.349

mmol)。反應混合物用 N_2 沖洗10分鐘且在 100°C 下回流隔夜。反應混合物用飽和KF溶液(10 mL)淬滅且在室溫下攪拌2小時。經矽藻土塞(Celite®)過濾反應混合物且分離有機層並在真空中濃縮。在室溫下向所得殘餘物中添加3 N HCl(20 mL)且攪拌2小時。接著反應混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO，EtOAc:石油醚，20:80)純化粗產物得到溴化物1a(600 mg)。LC/MS(條件8)： $R_t=1.99$ min。 ^1H NMR(CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 8.75-8.73 (m, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.85 (d, $J=7.8$, 1H), 7.76 (d, $J=7.8$, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrO}$ 之分析性計算值：248.98；實驗值249.0。

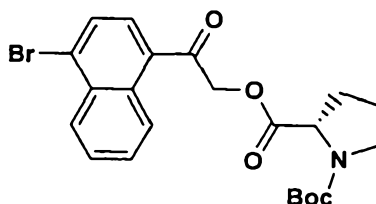
實例1，步驟b



在 0°C 下向經攪拌之溴化物1a(600 mg, 2.40 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 Br_2 (384 mg, 2.40 mmol)且在室溫下攪拌隔夜，隨後用冰淬滅。反應混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮得到粗產物2,2-二溴-1-(4-溴苯-1-基)乙酮(780 mg)。在室溫下向含粗二溴乙醯基衍生物(400 mg, 0.98 mmol)之ACN(25 mL)中相繼添加亞磷酸二乙酯(0.12 mL, 0.98 mmol)及DIEA(0.17 mL, 0.98 mmol)且攪拌2小時。蒸發揮發性物

質且向反應混合物中添加水。接著反應混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮得到粗產物2-溴-1-(4-溴萘-1-基)乙酮(1b)(302 mg)，其按原樣用於下一步驟中。LC/MS(條件8)：R_t=2.09 min。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.50 ppm, 400 MHz): δ 8.44-8.41 (m, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.11 (d, J=7.8, 1H), 8.07 (d, J=7.8, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 5.06 (s, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₂H₉Br₂O之分析性計算值：326.89；實驗值328.8。

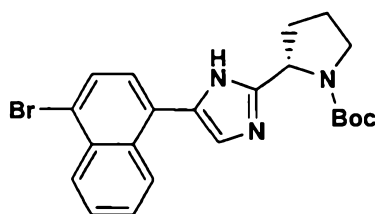
實例1，步驟c



向經攪拌之二溴化物1b(130 mg, 0.39 mmol)於ACN(20 mL)中之溶液中相繼添加N-Boc-L-脯氨酸(85 mg, 0.39 mmol)及DIEA(51 mg, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。蒸發揮發性物質且反應混合物用水淬滅。接著反應混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮得到酮酯1c(150 mg)，其未經純化即用於下一步驟。LC/MS(條件8)：R_t=2.17 min。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.50 ppm, 400 MHz): δ 8.46 (app dd, 1H), 8.28 (d, J=8.0, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.42-3.23 (被遮蔽, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

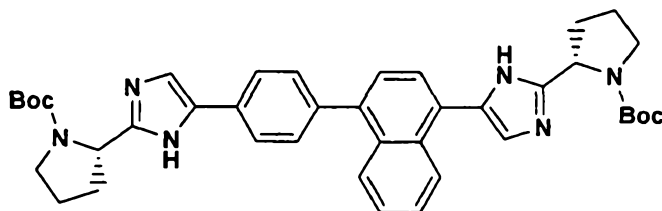
LC/MS: $[M+H-Boc]^+$ $C_{17}H_{17}BrNO_3$ 之分析性計算值：
362.03；實驗值364.0。

實例1，步驟d



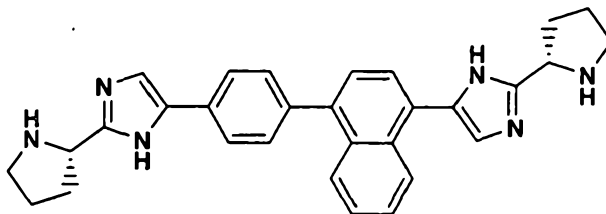
向酮酯1c(150 mg, 0.32 mmol)於二甲苯(10 mL)中之溶液中添加 NH_4OAc (600 mg, 7.79 mmol)。在壓力管中 $130^\circ C$ 下加熱反應混合物隔夜。蒸發揮發性物質且反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液中和。接著反應混合物用DCM萃取，用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, $MeOH:CHCl_3$, 5:95)純化粗產物得到溴化物1d(60 mg)。LC/MS(條件8): $R_t=1.73$ min。 ^1H NMR($DMSO-d_6$, $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 12.16/12.07 (br s, 1H), 8.89 (d, $J=8.8$, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$, 1H), 7.88 (d, $J=7.6$, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 4.94 (app br d, 0.4H), 4.85 (br s, 0.6H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.43 (s, 4H), 1.20 (s, 5H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}BrN_3O_2$ 之分析性計算值：442.11；實驗值442.0。

實例1，步驟e



向 (S)-2-(5-(4-溴 萘 -1-基)-1H-咪唑 -2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (280 mg, 0.63 mmol) 及 (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唵 -2-基)苯基)-1H-咪唑 -2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (參見專利申請案 WO 2008/021927; 278 mg, 0.56 mmol) 於二噁烷 : 水 (10 mL:2 mL) 中之混合物中添加 K_2CO_3 (175 mg, 1.26 mmol)。用 N_2 沖洗反應混合物 10 分鐘。接著添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 0.031 mmol) 且再用 N_2 沖洗 10 分鐘。在 $90^\circ C$ 下加熱反應混合物隔夜。蒸發揮發性物質且殘餘物懸浮於 DCM 中，經短矽藻土墊 (Celite[®]) 過濾。接著分離有機層，用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (ISCO, MeOH:CHCl₃, 5:95) 純化粗產物得到 苯基 - 萘 1e (260 mg)。LC/MS (條件 8) : $R_t = 1.65$ min。¹H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.50$ ppm, 400 MHz): δ 12.11/11.97/11.87 (br s, 2H), 8.87 (br s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.73-7.45 (m, 8H), 4.97-4.81 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.33-1.82 (m, 8H), 1.44-1.20 (m, 18H)。LC/MS: $[M+H]^+$ C₄₀H₄₇N₆O₄ 之分析性計算值 : 675.36 ; 實驗值 675.2。

實例 1，步驟 f



向胺基甲酸酯 1e (130 mg, 0.19 mmol) 於 MeOH (30 mL) 中之溶液中添加 HCl/乙醚 (20 mL) 且在室溫下攪拌 1 小時。在真空中移除揮發性組分且用乙醚洗滌殘餘物。所得鹽暴露於高真空得到呈固體狀之吡咯啉鹽酸鹽 1f (85 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS (條件 8) : $R_t = 1.18$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.50$ ppm, 400 MHz): δ 10.41/10.32 (br s, 2H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.10 (app d, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.95 (app d, 1H), 7.82 (app d, 1H), 7.73-7.58 (m, 5H), 5.06 (br s, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.50-1.98 (m, 8H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_6$ 之分析性計算值: 475.25; 實驗值 475.2。

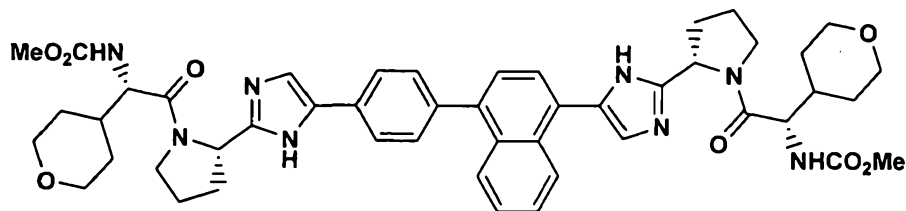
實例 1

在室溫下向吡咯啉 1f/4HCl (80 mg, 0.16 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中添加 DIEA (0.23 mL, 1.34 mmol)。接著相繼添加 (S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸 (62 mg, 0.35 mmol) 及 HATU (131 mg, 0.34 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，在真空中移除揮發性組分且殘餘物用 DCM 萃取，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相 HPLC 純化 (ACN/水/TFA) 得到呈固體狀之實例 1 之 TFA 鹽 (55 mg)。LC (條件 1 及 2) : >98% 均質性指數。LC/MS (條件 8) : $R_t = 1.48$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta = 3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.04-7.92 (m, 5H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 5H), 5.34-5.28 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.65-

2.58 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H), 1.05-0.93 (m, 12H)。

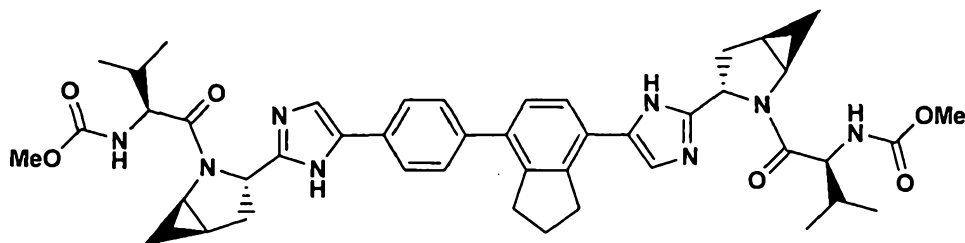
LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_6$ 之分析性計算值：789.4；實驗值 789.4。

實例 2

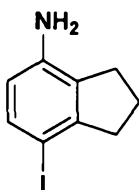


根據關於實例 1 之合成所描述之程序自吡咯啉 1f/4HCl 及 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)乙酸製備實例 2 之 TFA 鹽。LC(條件 1 及 2)：>95% 均質性指數。LC/MS(條件 8)： $R_t=1.36$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{57}N_8O_8$ 之分析性計算值：873.42；實驗值 873.4。

實例 3



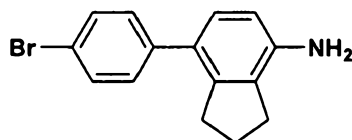
實例 3，步驟 a



在室溫下向 4-氨基茚滿 (5 g, 37.56 mmol) 於乙酸 (350 mL) 中之溶液中逐滴添加含 ICl (6.09 g, 37.56 mmol) 之乙酸

(14 mL)。攪拌所得溶液隔夜。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc(200 mL)中且溶液用飽和NaHCO₃溶液洗滌且水層用EtOAc(200 mL)萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, EtOAc:石油醚, 11:89)純化粗產物得到呈白色固體狀之碘化物3a(6.4 g)。LC/MS(條件9): R_t=1.40 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 7.31 (d, J=8.4, 1H), 6.29 (d, J=8.4, 1H), 3.55 (br s, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₉H₁₁IN之分析性計算值: 259.99; 實驗值260.0。

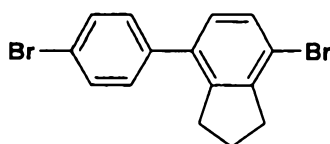
實例3，步驟b



向經攪拌之碘化物3a(6.2 g, 23.9 mmol)、4-溴苯基酮酸(5.28 g, 26.3 mmol)於無水MeOH(100 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(7.43 g, 53.7 mmol)且用N₂沖洗反應混合物10分鐘。接著添加Pd(Ph₃P)₄(828 mg, 0.71 mmol)且反應混合物再用N₂沖洗10分鐘且在60°C下加熱隔夜。反應完成後，混合物經矽藻土墊(Celite®)過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(250 mL)中，用水洗滌且水層用EtOAc(250 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, EtOAc:石油醚, 12:88)純化粗產物得到呈灰白色固體狀之溴化物3b(4 g)。

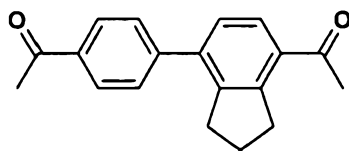
LC/MS(條件9) : $R_t=1.75$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.0$, 1H), 6.60 (d, $J=8.0$, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.95 (t, $J=7.4$, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H)。 LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}$ 之分析性計算值: 288.03; 實驗值288.0。

實例3，步驟c



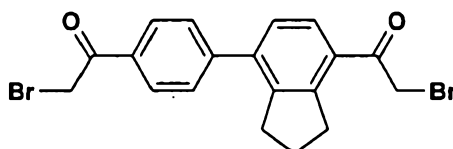
冷卻溴化物3b(4 g, 13.9 mmol)於48%氫溴酸水溶液(20 mL)中之溶液至 -15°C 。接著，緩慢添加冰冷的 NaNO_2 (1.92 g, 27.8 mmol)於水(15 mL)中之溶液且維持溫度介於 -10°C 至 -15°C 之間30分鐘。在 -15°C 下向上述反應混合物中添加 CuBr (200 mg, 1.39 mmol)，維持低於 15°C 歷時3小時且經12小時緩慢溫至室溫。藉由添加10% NaOH 調節反應混合物至約pH 10。反應混合物經矽藻土(Celite[®])過濾且用 EtOAc 洗滌。分離各層且用 EtOAc 萃取水層2次。合併之萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(SiO_2 , 230-400目, 石油醚)純化粗產物得到呈白色固體狀之二溴化物3c(2.1 g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.0 (d, $J=8.0$, 1H), 3.02 (t, $J=7.2$, 2H), 3.01 (t, $J=7.6$, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H)。

實例3，步驟d



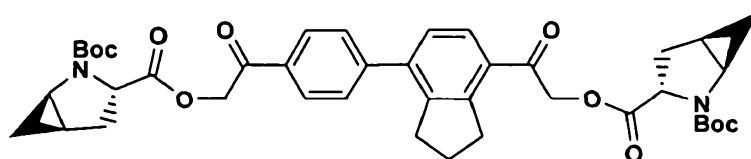
向經攪拌之二溴化物3c(1.4 g, 4.0 mmol)於無水二噁烷(20 mL)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(5.7 g, 16 mmol)且反應混合物用N₂沖洗30分鐘。接著添加Pd(Ph₃P)₂Cl₂(280 mg, 0.4 mmol)，用N₂沖洗10分鐘且在90℃下攪拌混合物16小時。混合物經矽藻土墊(Celite®)過濾且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於EtOAc中且冷卻至冰浴溫度。接著緩慢添加2 N HCl(20 mL)且經2小時溫至室溫。分離有機層且水相用EtOAc(150 mL)反萃取。合併之萃取物用10% NaHCO₃、水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, EtOAc:石油醚, 10:90)純化粗產物得到呈淡黃色固體狀之二酮3d(700 mg)。LC/MS(條件9): R_t=2.17 min。¹H NMR(CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.0, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.0, 1H), 3.34 (t, J=7.6, 2H), 2.95 (t, J=7.4, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₉H₁₉O₂之分析性計算值: 279.13; 實驗值279.2。

實例3，步驟e



在 0°C 下向二酮 3d (1.03 g, 3.7 mmol) 於無水二噁烷 (20 mL) 中之溶液中添加含 Br₂ (1.18 g, 7.4 mmol) 之二噁烷 (5 mL) 且混合物經 3 小時溫至室溫。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 DCM (100 mL) 中且溶液用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌且水相用 DCM (100 mL) 萃取。合併之萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥得到二溴化物 3e (1.5 g)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS (條件 9) : R_t = 2.12 min。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.09-8.03 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₉H₁₇Br₂O₂ 之分析性計算值: 434.95; 實驗值 435.0。

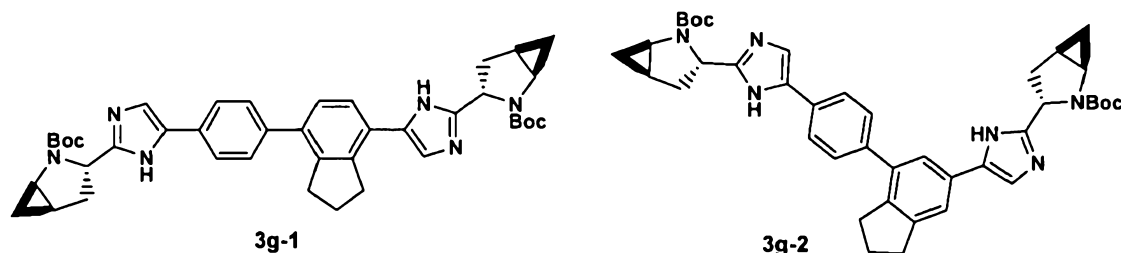
實例 3，步驟 f



冷卻含 (1R,3S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-3-甲酸 (1.57 g, 6.92 mmol) 之乙腈 (50 mL) 至冰浴溫度且添加 DIEA (1.11 g, 8.6 mmol)。向上述反應混合物中緩慢添加溶解於乙腈 (50 mL) 中之二溴化物 3e (1.5 g, 3.46 mmol) 且經 3 小時溫至室溫。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 EtOAc (200 mL) 中且溶液用飽和 NaHCO₃ 溶液、飽和 NH₄Cl 洗滌且水相用 EtOAc (100 mL) 萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真

空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, EtOAc:石油醚, 25:75)純化粗產物得到呈白色固體狀之二酮酯 3f(1.2 g)。LC/MS(條件 10): $R_t=2.47$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.99 (d, $J=8.0$, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$, 1H), 5.56-5.12 (m, 4H), 4.23 (br s, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.31 (app t, 2H), 2.94 (app t, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.47 (br s, 18H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.53-0.47 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{11}$ 之分析性計算值: 746.34; 實驗值 746.4。

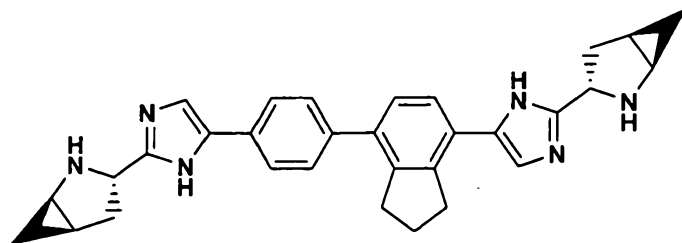
實例 3, 步驟 g-1 及 g-2



向二酮酯 3f(700 mg, 0.961 mmol)於無水二甲苯(50 mL)中之溶液中添加無水 NH_4OAc (1.480 g, 19.23 mmol)。反應混合物用 N_2 沖洗 10 分鐘且在 130°C 下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc(200 mL)中, 用飽和 NaHCO_3 溶液洗滌且水相用 EtOAc(100 mL)萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。使用相同上述條件對另一 500 mg 批次進行處理。收集兩個批次之粗產物且經逆相 HPLC 純化 (ACN/水/ NH_4OAc) 得到呈

白色固體狀之咪唑 3g-1(495 mg)。LC/MS(條件 11)：
 $R_t=2.08$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ
 7.77 (d, $J=8.0$, 2H), 7.60 (app br d, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$,
 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.0$, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.70
 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.12 (t, $J=7.2$, 2H), 3.07 (app t,
 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.15-2.10 (m,
 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.31-1.28 (br s, 18H), 0.90-0.87
 (m, 2H), 0.63 (br s, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$ 之分析
 性計算值：689.37；實驗值689.3。亦自同一反應物分離
 (稍後溶離)呈白色固體狀之區位異構體 3g-2(62 mg)。
 LC/MS(條件 11)： $R_t=2.10$ min。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.50$
 ppm, 400 MHz): δ 11.89 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 7.85-7.72
 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 4H), 4.65-4.62
 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 4H), 2.40-2.22
 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.35-1.15
 (br s, 18H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)。LC/MS:
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$ 之分析性計算值：689.37；實驗值
 689.4。

實例 3，步驟 h



在 0°C 下向胺基甲酸酯 3g-1(11 mg, 0.015 mmol) 於

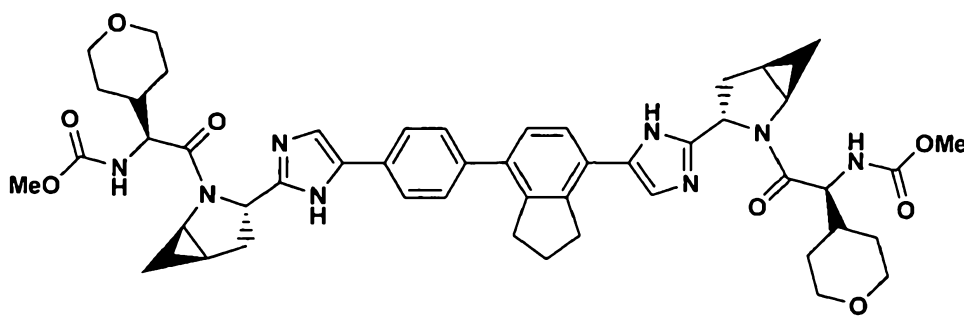
MeOH(1.0 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4N; 3 mL)且在室溫下攪拌混合物3小時。在真空中移除揮發性組分，殘餘物與無水DCM(3×5 mL)共同蒸發且在高真空下乾燥得到呈淡黃色固體狀之吡咯啉3h(4HCl)(10 mg)。LC/MS(條件10): $R_t=1.49$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 10.24 (br s, 2H), 7.88 (d, $J=8.0$, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (app d, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.0$, 1H), 4.70-4.62 (m, 2H), 3.40-3.35 (被遮蔽, 2H), 3.12 (t, $J=7.2$, 2H), 3.03 (app t, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.14 (br s, 2H), 0.90-0.79 (m, 4H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_6$ 之分析性計算值: 489.27; 實驗值 489.3。

實例3

將 HATU(12.4 mg, 0.032 mmol) 添加至吡咯啉3h(4HCl)(9.5 mg, 0.015 mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(5.87 mg, 0.033 mmol)及DIEA(0.022 mL, 0.12 mmol)之DMF溶液中且在室溫下攪拌2小時。在真空中移除揮發性組分，將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中，用飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 NH_4Cl 洗滌且水相用EtOAc(50 mL)萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相HPLC純化(ACN/水/ NH_4OAc)得到呈游離鹼形式之實例3(2 mg, 淡黃色固體)。LC(條件1及2): >98%均質性指數。LC/MS(條件11): $R_t=1.78$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 12.09/11.90/

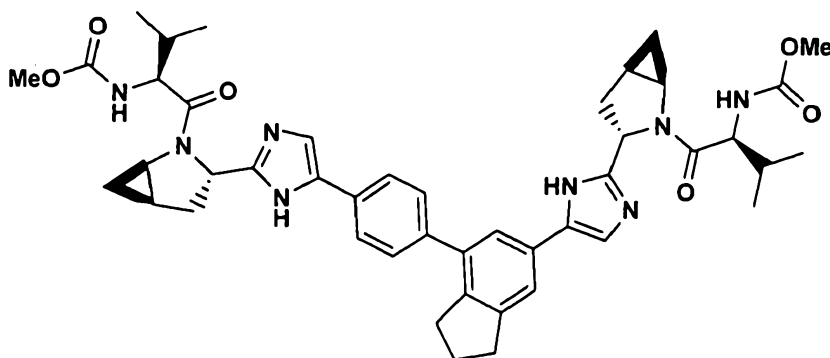
11.72/11.69 (br s, 2H), 7.82-7.66 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.15-5.10 (m, 2H), 4.45 (t, J=7.2, 2H), 3.56 (br s, 8H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.06-0.87 (m, 14H), 0.73 (br s, 2H)。LC/MS: $[M-H]^-$ $C_{45}H_{53}N_8O_6$ 之分析性計算值：801.42；實驗值801.4。

實例4

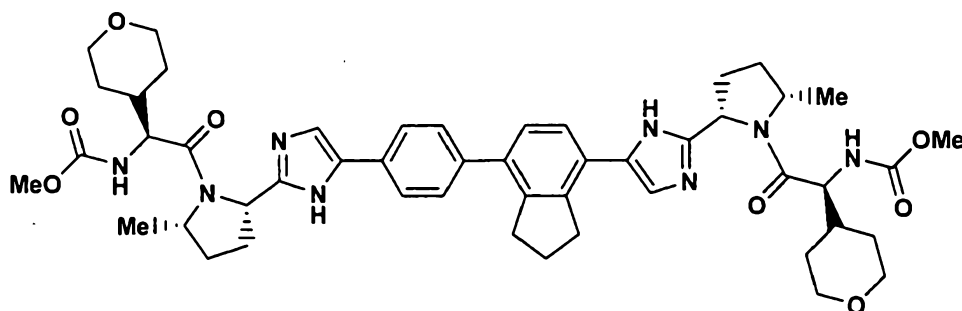


根據關於實例3所描述之程序自吡咯啉3h(鹽酸鹽)及(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)乙酸製備實例4(游離鹼，含有殘餘乙酸銨)。LC(條件1及4)：>98%均質性指數。LC/MS(條件10)： $R_t=1.51$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{49}H_{59}N_8O_8$ 之分析性計算值：887.44；實驗值887.4。

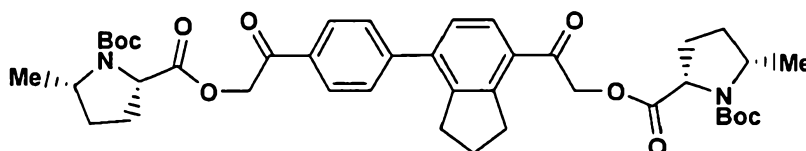
實例5



實例6

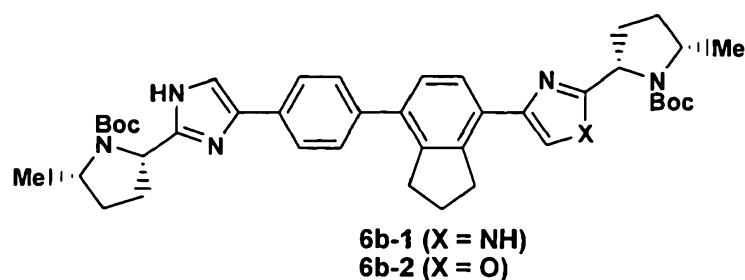


實例6，步驟a



157867.doc

實例6，步驟b-1及b-2



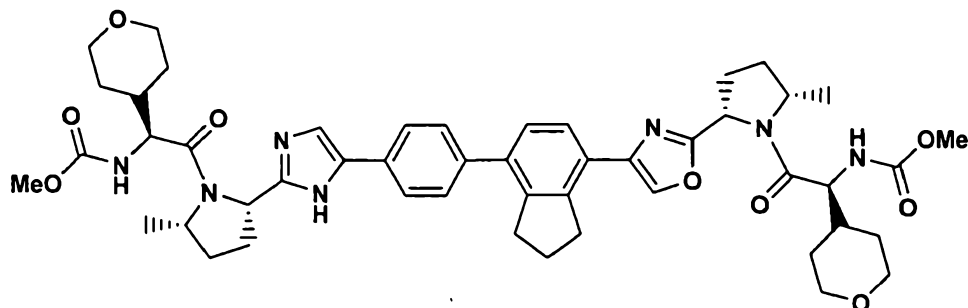
向二酮酯 6a(700 mg, 0.956 mmol)於無水二甲苯(15 mL)中之溶液中添加無水 NH_4OAc (1.47 g, 19.12 mmol)。反應混合物用 N_2 沖洗 10 分鐘且在 130°C 下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc (200 mL)中，用飽和 NaHCO_3 溶液洗滌且水相用 EtOAc (100 mL)萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相 HPLC 純化($\text{ACN}/\text{水}/\text{NH}_4\text{OAc}$)得到呈白色固體狀之咪唑 6b-1(115 mg)。亦自同一反應物分離(稍後溶離)呈白色固體狀之噁唑咪唑 6b-2(103 mg)。

實例6

根據關於實例3及實例4之製備所描述之程序以雙-咪唑 6b-1為起始物質製備實例6(TFA鹽)。LC(條件5及6)：>96% 均質性指數。LC/MS(條件10)： $R_t=1.70$ min。 ^1H NMR (MeOD , $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 7.98-7.96 (m, 0.5H), 7.89 (s, 0.8H), 7.85 (d, $J=8.4$, 1.7H), 7.73-7.66 (m, 3.7H), 7.54 (d, $J=8.0$, 0.9H), 7.44-7.41 (m, 1.4H), 5.75-5.71 (m, 0.3H), 5.22-5.15(m, 1.7H), 4.24-4.22 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 4H), 3.72/3.69/3.67 (s, 6H), 3.45-3.23 (被遮蔽, 6H), 3.18-3.07

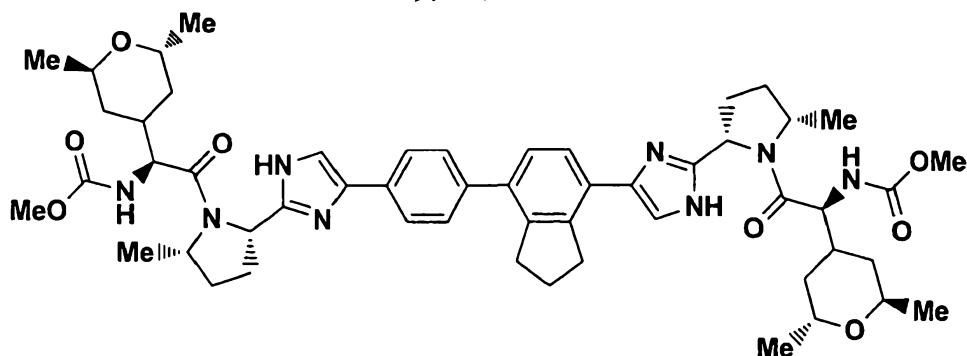
(m, 4H), 2.58-1.72 (m, 12H), 1.60-1.25 (m, 14H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{49}H_{63}N_8O_8$ 之分析性計算值: 891.47; 實驗值 891.4。

實例 7



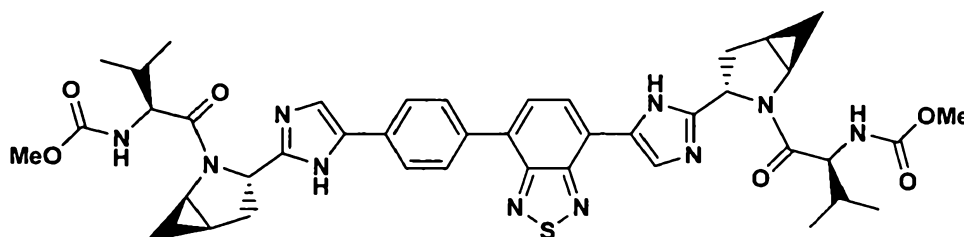
根據關於實例 3 及實例 4 之製備所描述之程序以噁唑 6b-2 為起始物質製備實例 7(TFA 鹽)。LC(條件 1 及 2): >97% 均質性指數。LC/MS(條件 10): $R_t=1.90$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.06 (s, 0.8H), 7.97/7.94/7.92 (s, 0.6H), 7.88 (s, 0.8H), 7.82-7.77 (m, 2.8H), 7.65 (d, $J=8.4$, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$, 1H), 5.82/5.4/5.20-5.13 (m, 2H), 4.82-4.21 (m, 2H), 4.0-3.87 (m, 4H), 3.72/3.68 (s, 6H), 3.42-3.25 (被遮蔽, 5H), 3.18-3.02 (m, 5H), 2.58-2.11 (m, 8H), 2.02-1.71 (m, 6H), 1.68-1.19 (m, 12H)。LC/MS: $[M-H]^-$ $C_{49}H_{60}N_7O_9$ 之分析性計算值: 890.45; 實驗值 890.4。

實例 7.1

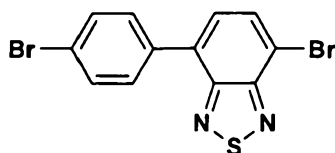


根據關於實例6之製備所描述之程序以雙-咪唑6b-1及適當酸為起始物質製備實例7.1(TFA鹽)。LC(條件1及2)：>94%均質性指數。LC/MS(條件10)： $R_t=1.87$ min。LC/MS: $[M-H]^-$ $C_{53}H_{69}N_8O_8$ 之分析性計算值：945.53；實驗值945.4。

實例8



實例8，步驟a



用 N_2 沖洗 4,7-二溴苯并[c][1,2,5]噻二唑 (1.0 g, 3.4 mmol)、4-溴苯基酮酸 (0.68 g, 3.4 mmol) 及 K_2CO_3 (0.939 g, 6.8 mmol) 於 MeOH (50 mL) 中之溶液 10 分鐘。接著添加 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.117 g, 0.10 mmol)，反應混合物再用 N_2 沖洗 10 分鐘且在 $60^\circ C$ 下回流隔夜。在減壓下蒸發揮發性組分且向所得殘餘物中添加 H_2O 。粗產物用 EtOAc (100 mL) 萃取且有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (ISCO, EtOAc:石油醚, 2:98) 純化粗產物得到呈黃色固體狀之二溴化物 8a (630 mg)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.94 (d, $J=7.4$, 1H), 7.81-7.78 (m,

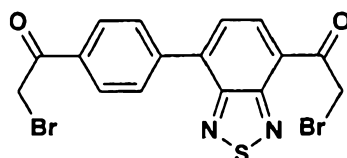
2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, $J=7.4$, 1H)。

實例8，步驟b



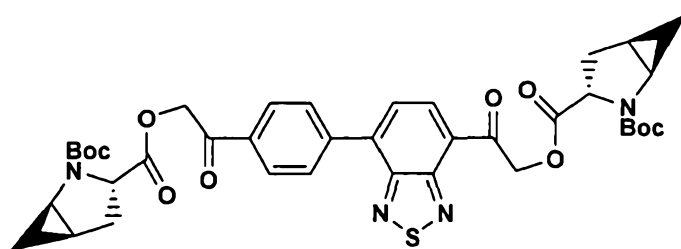
用 N_2 沖洗二溴化物 8a (1.0 g, 2.7 mmol) 於二噁烷 (20 mL) 中之溶液 10 分鐘。接著相繼添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫 (3.75 mL, 10.8 mmol) 及 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (0.135 g, 0.192 mmol)。再用 N_2 沖洗反應混合物 10 分鐘且在微波條件下 $80^\circ C$ 下加熱 1 小時。反應混合物經矽藻土塞 (Celite[®]) 過濾且在減壓下蒸發揮發性組分。將所得殘餘物溶解於 EtOAc (30 mL) 中且在室溫下添加 HCl (1.5 N, 50 mL)。攪拌 2 小時後，反應混合物用 $NaHCO_3$ 中和，用 EtOAc (100 mL) 萃取且有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (ISCO, EtOAc:石油醚, 20:80) 純化粗產物得到呈黃色固體狀之二酮 8b (630 mg)。LC/MS (條件 9): $R_t=1.90$ min。 ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 8.40 (d, $J=7.4$, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$, 2H), 8.07 (d, $J=8.4$, 2H), 7.88 (d, $J=7.4$, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{16}H_{13}N_2O_2S$ 之分析性計算值: 297.06; 實驗值 297.0。

實例8，步驟c



在室溫下向經攪拌之二酮 8b(0.480 g, 1.62 mmol)於 CHCl_3 (10 mL)中之溶液中添加含 Br_2 (0.77 g, 4.83 mmol)之 CHCl_3 (10 mL)且加熱至 60°C 保持3小時。反應混合物用 NaHCO_3 中和，用 CH_2Cl_2 (100 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮得到粗二溴化物 8c(760 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件 9)： $R_t=2.09$ min。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之分析性計算值：452.88；實驗值 452.8。

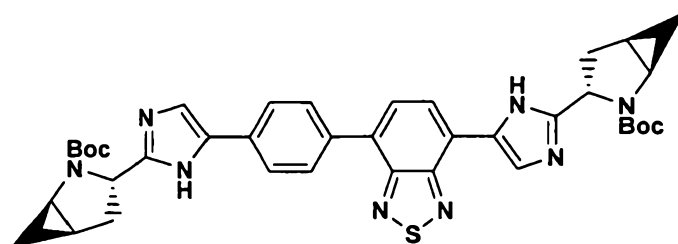
實例 8，步驟 d



在室溫下向經攪拌之(1R,3S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸(1.51 g, 6.69 mmol)及 Et_3N (0.93 mL, 6.69 mmol)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加含二溴化物 8c(0.760 g, 1.67 mmol)之 CH_3CN (15 mL)。攪拌反應混合物90分鐘，接著在減壓下蒸發揮發性物質。向反應混合物中添加水，用 DCM(100 mL)萃取且有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(ISCO, EtOAc :石油醚, 40:80)純化粗產物得到呈黃色固體狀之二酮酯 8d(430 mg)。LC/MS(條件 12)： $R_t=1.99$ min。 ^1H NMR (MeOD , $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.54 (d, $J=7.6$, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 8.21-8.16 (m, 2H), 8.11 (d, $J=7.6$, 1H), 6.07/6.02 (br s, 1H), 5.93/5.89 (br s, 1H),

5.68/5.65 (br s, 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.50 (br s, 18H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.58-0.57 (m, 2H)。LC/MS: $[M-H]^-$ $C_{38}H_{41}N_4O_{10}S$ 之分析性計算值：745.26；實驗值745.8。

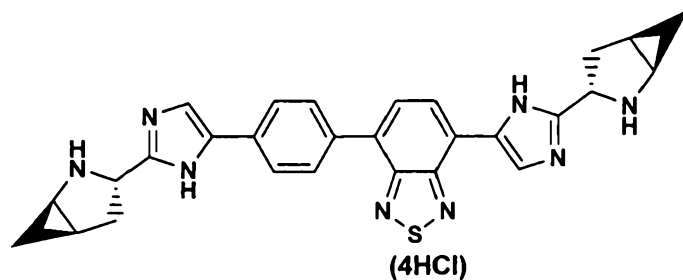
實例8，步驟e



向二酮酯 8d (0.4 g, 0.536 mmol) 於二甲苯 (8 mL) 中之溶液中添加 NH_4OAc (0.826 g, 10.72 mmol) 且在密封管中 $130^\circ C$ 下加熱隔夜。在減壓下蒸發揮發性組分且反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 溶液處理。接著反應混合物用 CH_2Cl_2 (100 mL) 萃取且有機層用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (ISCO, $MeOH:DCM: 0.3:99.7$) 純化粗產物得到呈橙紅色固體狀之咪唑 8e (100 mg)。LC/MS (條件 12): $R_t = 1.71$ min。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, $\delta = 2.50$ ppm, 400 MHz): δ 12.16 (br s, 1H), 11.94 (br s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.16/8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.94 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.59 (br s, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.46-1.14 (br s, 18H), 0.81-0.73 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)。LC/MS: $[M-$

$\text{H}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ 之分析性計算值：705.3；實驗值704.8。

實例8，步驟f



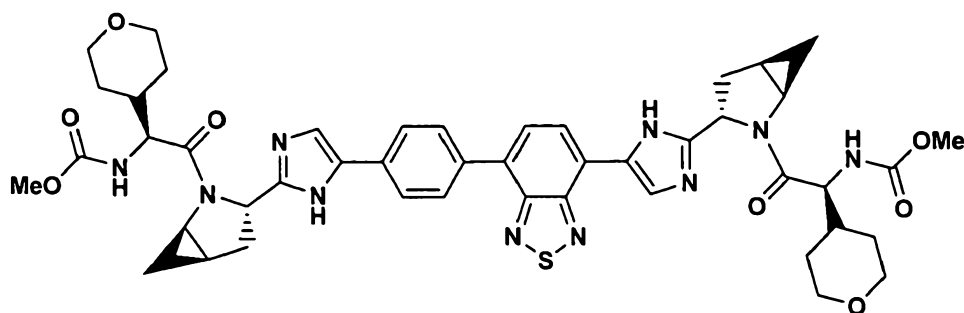
向胺基甲酸酯 8e(0.105, 0.148 mmol)於 MeOH(6 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 N, 6.3 mL)且在室溫下攪拌2小時。在真空中移除揮發性組分且殘餘物與無水 CH_2Cl_2 (3×5 mL)共同蒸發。所得鹽暴露於高真空得到呈黃色固體狀之吡咯啉 8f(105 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件9)： $R_t=1.33$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, $J=7.6$, 1H), 8.31 (d, $J=8.4$, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.6$, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$, 2H), 5.18-5.02 (m, 2H), 3.40-3.30 (被遮蔽, 2H), 2.95-2.81 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{S}$ 之分析性計算值：507.2；實驗值507.2。

實例8

在 0°C 下向吡咯啉 8f鹽酸鹽(0.055 g, 0.077 mmol)於 DMF(2 mL)中之溶液中相繼添加(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.0286 g, 0.163 mmol)、HATU(0.0607 g, 0.159 mmol)及 DIEA(0.10 mL, 0.622 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於

DCM(50 mL)中，用飽和NH₄Cl溶液、NaHCO₃溶液、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相HPLC純化(ACN/水/TFA)得到呈黃色固體狀之實例8之TFA鹽(47 mg)。LC(條件1及2)：>97%均質性指數。LC/MS(條件9)：R_t=1.56 min。¹H NMR (MeOD, δ=3.34 ppm, 400 MHz): δ 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.6, 2H), 8.23 (d, J=7.2, 1H), 8.05 (d, J=7.2, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.6, 2H), 5.24 (dd, J=9.2, 6.8, 1H), 5.15 (dd, J=9.2, 6.8, 1H), 4.58 (t, J=7.6, 2H), 3.83 (t, J=4.8, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 6H), 0.97-0.88 (m, 8H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₄₂H₄₉N₁₀O₆S之分析性計算值：821.35；實驗值821.2。

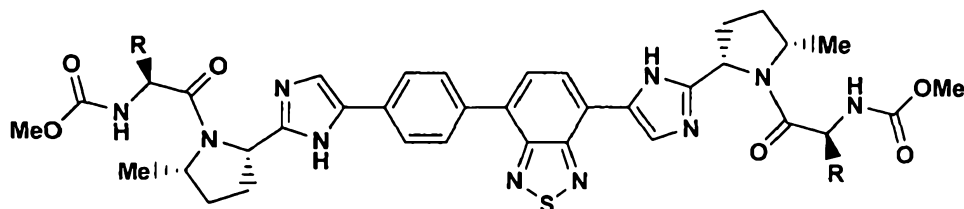
實例9

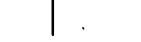


根據關於實例8所描述之程序自吡咯啉8f(.4HCl)及(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)乙酸製備實例9(TFA鹽；黃色固體)。LC(條件1及2)：>95%均質性指數。LC/MS(條件9)：R_t=1.41 min。LC/MS: [M+H]⁺ C₄₆H₅₃N₁₀O₈S之分析性計算值：905.37；實驗值905.4。

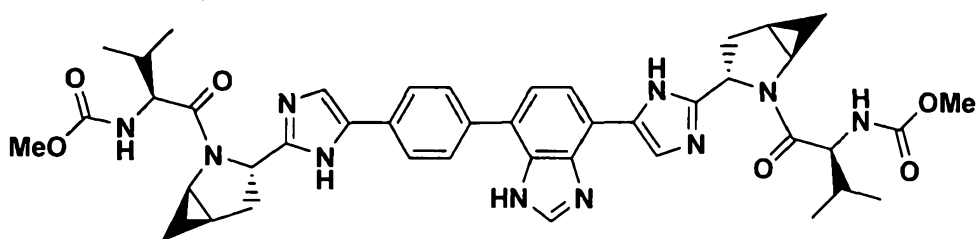
實例 10-11

根據關於製備實例8及9所描述之程序以二溴化物8c及(2S,5S)-5-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯為起始物質製備實例10及11(TFA鹽)。

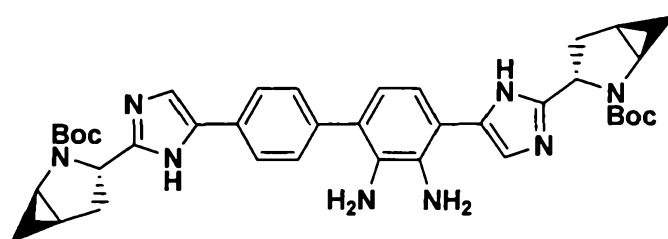


實例編號	R	LC及LC/MS數據
10		LC(條件1及2): >98%均質性指數。LC/MS(條件10): $R_t=2.02$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_{10}O_6S$ 之分析性計算值: 825.38; 實驗值825.3。
11		LC(條件1及2): >97%均質性指數。LC/MS(條件10): $R_t=1.67$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_{10}O_8S$ 之分析性計算值: 909.4; 實驗值909.4。

實例 12

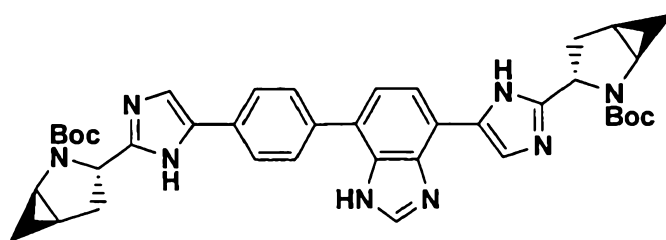


實例12，步驟a



向 8e (175 mg, 0.247 mmol) 於冰 AcOH (5 mL) 中之溶液中添加鋅粉 (161 mg, 2.47 mmol) 且在 50°C 下加熱 2 小時。反應混合物經矽藻土墊 (Celite®) 過濾且用 MeOH (2×10 mL) 洗滌。在減壓下蒸發濾液。將所得殘餘物溶解於 EtOAc (50 mL) 中且用飽和 NaHCO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮得到粗二胺 12a (120 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS (條件 12) : R_t = 1.61 min. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): δ 11.92 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4, 2H), 7.48 (d, J = 1.6, 1H), 7.43/7.37 (d, J = 8.0, 2H), 7.33 (d, J = 1.6, 1H), 6.91 (d, J = 8.0, 1H), 6.40 (d, J = 8.0, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.68-4.61 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.30-1.20 (br s, 18H), 0.80-0.72 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₃₈H₄₇N₈O₄ 之分析性計算值: 679.36; 實驗值 679.2。

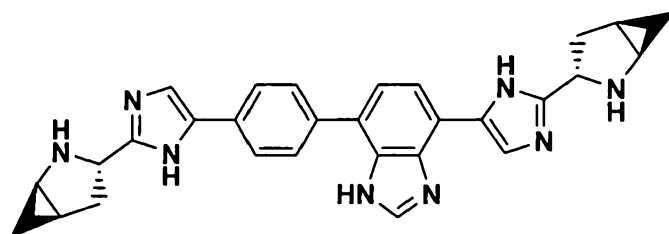
實例 12，步驟 b



向二胺 12a (60 mg, 0.088 mmol) 於原甲酸三乙酯 (1 mL) 中之溶液中添加催化量之 PTSA (5 mg) 且在微波條件下 100°C 下加熱 15 分鐘。反應混合物用 DCM (50 mL) 稀釋且用飽和 NaHCO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真

空中濃縮。殘餘物用己烷(5 mL)濕磨且過濾所得固體，用己烷(3×5 mL)洗滌得到粗產物，其經逆相HPLC純化(ACN/水/TFA)得到呈白色固體狀之實例12b之TFA鹽(30 mg)。LC/MS(條件13)： $R_t=1.77$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.01-7.91 (m, 5H), 7.80 (d, $J=7.6$, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.92-4.85 (被遮蔽, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.55-1.25 (br s, 18H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_4$ 之分析性計算值：687.35；實驗值687.5。

實例12，步驟c



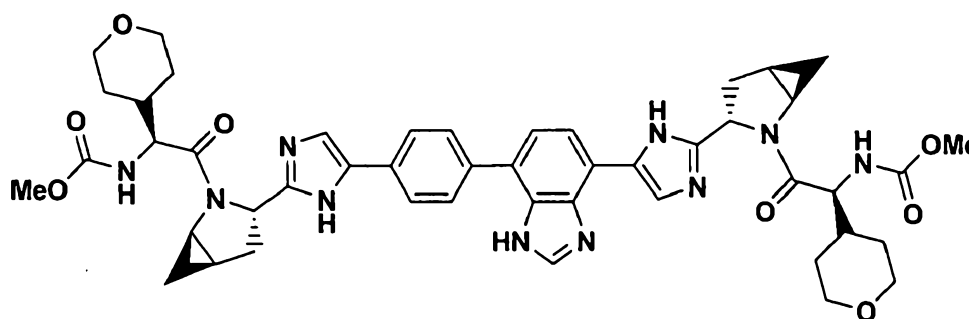
向胺基甲酸酯12b(30 mg, 0.043 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 N, 1 mL)且在室溫下攪拌2小時。在真空中移除揮發性組分且殘餘物與無水 CH_2Cl_2 (3×5 mL)共同蒸發。所得鹽暴露於高真空得到呈黃色固體狀之吡咯啉12c(22 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件9)： $R_t=1.12$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 8.20-7.99 (m, 5H), 7.90 (br s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 5.05-4.83 (被遮蔽, 2H), 3.73-3.55 (m, 2H), 2.94-

2.48 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.18-1.01 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{29}N_8$ 之分析性計算值：489.24；實驗值489.2。

實例12

在0℃下向吡咯啉12c鹽酸鹽(22 mg, 0.04 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中相繼添加(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(16 mg, 0.09 mmol)、HATU(33.9 mg, 0.089 mmol)及DIEA(0.03 mL, 0.174 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)中，用飽和 NH_4Cl 溶液、 $NaHCO_3$ 溶液、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相HPLC純化(ACN/水/TFA)得到呈灰白色固體狀之實例12之TFA鹽(4.2 mg)。LC(條件1及7)：>91%均質性指數。LC/MS(條件10)： $R_t=1.54$ min。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_{10}O_6$ 之分析性計算值：803.39；實驗值803.4。

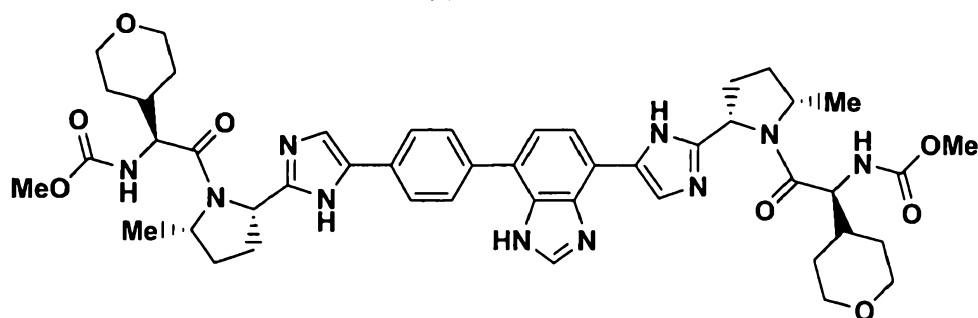
實例13



根據關於實例12所描述之程序自吡咯啉12c(.4HCl)及(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸製備實例13(TFA鹽；灰白色固體)。LC(條件3及7)：>89%均質

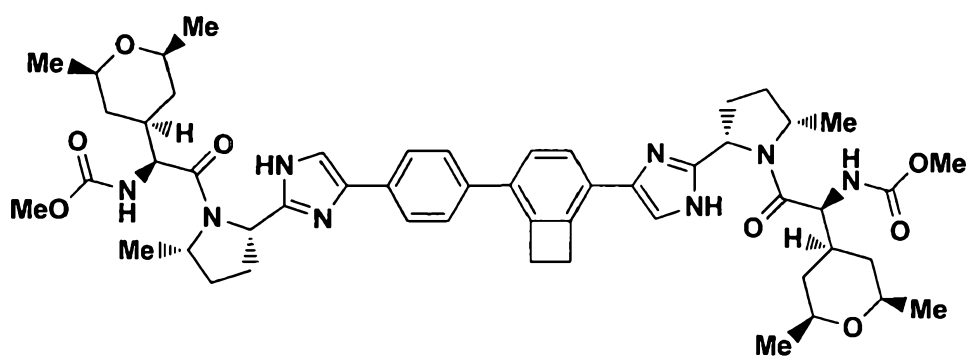
性指數。LC/MS(條件10)： $R_t=1.33$ min。LC/MS: $[M+H]^+$
 $C_{47}H_{55}N_{10}O_8$ 之分析性計算值：887.41；實驗值887.4。

實例14

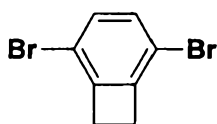


根據關於製備實例12及13所描述之程序以二溴化物8c及
 (2S,5S)-5-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯為起始
 物質製備實例14(TFA鹽)。LC(條件1及14)：>90%均質性
 指數。LC/MS(條件9)： $R_t=1.40$ min。LC/MS: $[M+H]^+$
 $C_{47}H_{59}N_{10}O_8$ 之分析性計算值：891.44；實驗值891.4。

實例15



實例15，步驟a



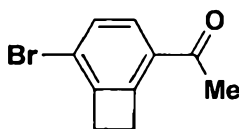
將鋰(0.533 g, 77 mmol)裝入50 mL三頸圓底燒瓶中，在0℃下添加THF(20 mL)且有力攪拌。將TMSCl(7.36 mL, 57.6 mmol)添加至反應混合物中，接著逐滴添加1,2-二氫環丁苯(2 g, 19.20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6天。用注射器自反應混合物中抽出未反應之鋰，接著在0℃下用MeOH(10 mL)淬滅反應混合物。添加水(25 mL)且所得溶液用石油醚(3×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在25℃下濃縮得到呈黃色油狀之粗二烯之混合物(4.6 g)。GC/MS(條件16)：R_t=6.95 min, GC/MS: [M]⁺ C₁₄H₂₆Si₂之分析性計算值：250.16；實驗值250.2。

將粗二烯之混合物(7.0 g, 27.9 mmol)溶解於THF(50 mL)中且加熱至40℃。將DDQ(3.17 g, 13.97 mmol)於THF(20 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中且在相同溫度下再加熱1小時。向反應混合物中添加水(100 mL)且用EtOAc(4×50 mL)萃取。有機層相繼用水(100 mL)、飽和Na₂CO₃(150 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在25℃下在減壓下濃縮得到粗3,6-雙(三甲基矽烷基)-1,2-二氫環丁苯(7.9 g)。GC/MS(條件16)：R_t=7.60 min。GC/MS: [M]⁺ C₁₄H₂₄Si₂之分析性計算值：248.14；實驗值248.0。

在0℃下將Br₂(4.66 mL, 91 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液逐滴添加至粗3,6-(雙三甲基矽烷基)-1,2-二氫環丁苯(7.5 g, 30.2 mmol)於甲醇(75 mL)中之溶液且在25℃下攪拌隔夜。向反應混合物中添加水(100 mL)且用石油醚

(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在25℃下在減壓下濃縮。藉由Combiflash Isco純化(Silicycle, 120 g, 二氧化矽, 100%石油醚)粗產物得到二溴化物15a(3.9 g)。GC/MS(條件16): R_t=7.07 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 7.17 (s, 2H), 3.09 (s, 4H)。GC/MS: [M]⁺ C₈H₆Br₂之分析性計算值: 261.94; 實驗值261.9。

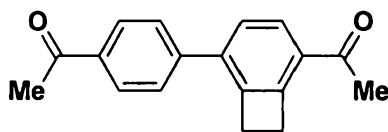
實例15，步驟b



用N₂沖洗二溴化物15a(5 g, 19.09 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液10分鐘。接著相繼添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(5.85 mL, 17.18 mmol)及Pd(Ph₃P)₂Cl₂(0.670 g, 0.954 mmol)。再用N₂沖洗反應混合物10分鐘且在微波條件下100℃下加熱1小時。反應混合物經矽藻土塞(Celite®)過濾且在室溫下用DCM(30 mL)及HCl(1.5 N, 50 mL)稀釋濾液。攪拌2小時後，反應混合物用DCM(100 mL)萃取且有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在25℃下在真空中濃縮。藉由Combiflash Isco純化(Redisep, 40 g, 二氧化矽, 3%-5% EtOAc/石油醚)粗產物得到呈白色固體狀之15b(1.2 g)。GC/MS(條件16): R_t=7.75 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 7.62 (d, J=8.4, 1H), 7.40 (d, J=8.4, 1H), 3.41 (app t, 2H), 3.21 (app t, 2H), 2.49 (s,

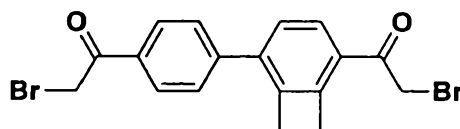
3H)。GC/MS: $[M]^+$ $C_{10}H_9BrO$ 之分析性計算值：225.08；
實驗值225.9。

實例15，步驟c



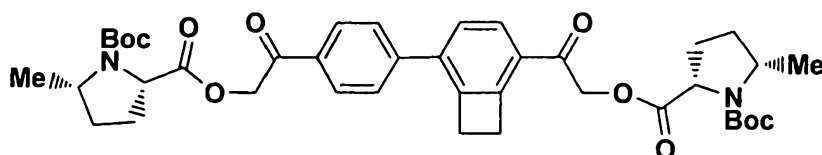
用 N_2 沖洗 15b (900 mg, 4.00 mmol)、4-乙醯基苯基酮酸 (983 mg, 6.00 mmol)、 K_2CO_3 (1.658 g, 12.00 mmol) 於 1,4-二噁烷 (9 mL) 及水 (0.9 mL) 中之溶液 10 分鐘。接著添加 $Pd(Ph_3P)_4$ (462 mg, 0.400 mmol)，再用 N_2 沖洗反應混合物 10 分鐘且在微波條件下 $100^\circ C$ 下加熱 1.5 小時。反應混合物經矽藻土塞過濾且用 EtOAc (3×10 mL) 洗滌。在減壓下蒸發濾液且向所得殘餘物中添加 H_2O (50 mL)。粗產物用 EtOAc (50 mL) 萃取且有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Redisep, 26 g, C18, 0.05% TFA 之水溶液：ACN, 51:49) 純化粗產物得到呈白色固體狀之 15c (430 mg)。LC/MS (條件 14)： $R_t=1.89$ min。 ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz)： δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.4$, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$, 1H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{18}H_{17}O_2$ 之分析性計算值：265.12；實驗值 264.9。

實例15，步驟d



在 10℃ 下向經攪拌之 15c (430 mg, 1.627 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2.5 mL) 中之溶液中添加含 Br₂ (0.168 mL, 3.25 mmol) 之 1,4-二噁烷 (1 mL) 且在室溫下攪拌 2 小時。向反應混合物中添加水 (20 mL) 且藉由過濾收集所得固體。在高真空下乾燥固體得到粗二溴化物 15d (630 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS (條件 14) : R_t = 2.04 min。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₈H₁₅Br₂O₂ 之分析性計算值 : 423.11 ; 實驗值 423.1。

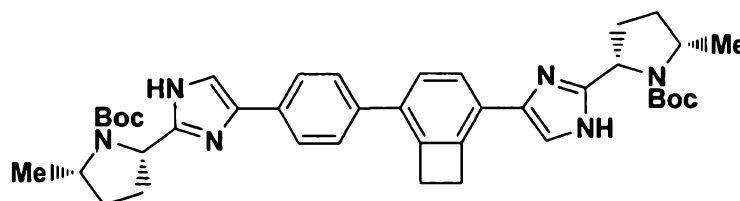
實例 15，步驟 e



冷卻粗二溴化物 15d (350 mg, 0.829 mmol) 於 ACN (5 mL) 中之溶液至 0℃。接著添加 (2S,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸 (418 mg, 1.824 mmol)，接著逐滴添加 DIPEA (0.579 mL, 3.32 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌 2 小時。反應混合物用 EtOAc (30 mL) 稀釋且用飽和 NH₄Cl (20 mL)、10% NaHCO₃ (20 mL)、水 (20 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Silicycle, 40 g, 二氧化矽, EtOAc:石油醚, 35:65) 粗產物得到呈黃色固體狀之二酮酯 15e (300 mg)。LC/MS (條件 14) : R_t = 2.36 min。¹H NMR

(CDCl₃, δ =7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.89 (d, J =8.4, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, J =8.4, 1H), 5.60- 5.05 (m, 4H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.52 (br s, 4H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.48/1.45 (s, 18 H), 1.33 (br s, 6H)。LC/MS: [M-H]⁻ C₄₀H₄₉N₂O₁₀之分析性計算值：717.35；實驗值717.6。

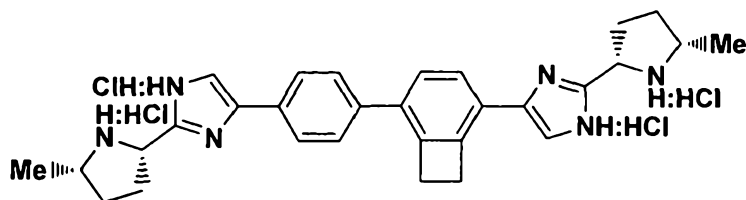
實例15，步驟f



向二酮酯 15e (675 mg, 0.939 mmol) 於二甲苯 (15 mL) 中之溶液中添加 NH₄OAc (1.448 g, 18.78 mmol) 且在密封管中 130°C 下加熱隔夜。在減壓下蒸發揮發性組分且所得殘餘物用 EtOAc (50 mL) 稀釋且用 10% NaHCO₃ (50 mL) 處理。分離有機層，用水 (50 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Redisep, 26 g, C18, 0.01 M NH₄OAc-水:ACN, 63:37) 粗產物得到呈黃色固體狀之胺基甲酸酯 15f (152 mg)。LC/MS (條件 15): R_t=2.29 min。 ¹H NMR (MeOD, δ =3.34 ppm, 400 MHz): δ 7.78 (d, J =8.4, 2H), 7.73 (d, J =8.4, 2H), 7.67 (d, J =8.4, 1H), 7.60 (d, J =8.4, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.99-4.85 (被遮蔽, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.52 (app t,

2H), 3.38 (app t, 2H), 2.31-2.16 (m, 6H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.44-1.28 (br m, 24H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_6O_4$ 之分析性計算值: 679.39; 實驗值 679.4。

實例 15, 步驟 g



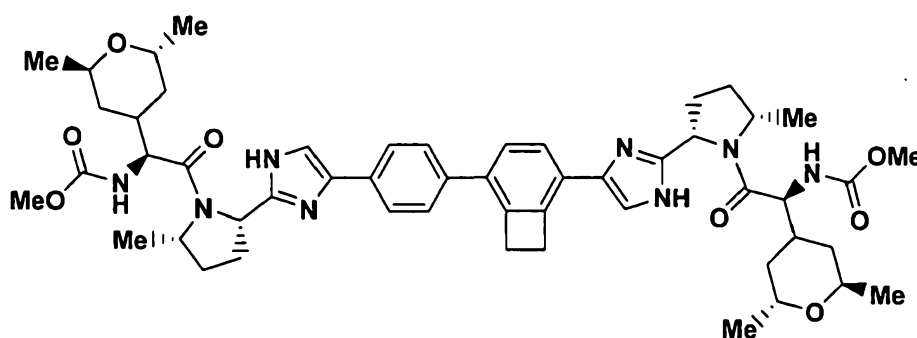
在 0°C 下向胺基甲酸酯 15f(60 mg, 0.088 mmol) 於 MeOH(1 mL) 中之溶液中添加 HCl/MeOH(4 N, 1 mL) 且在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除揮發性組分且殘餘物與無水 DCM(3×5 mL) 共同蒸發。所得鹽暴露於高真空得到呈黃色固體狀之吡咯啉 15g(4HCl)(52 mg), 其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件 10): $R_t=1.23$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 10.34 (br s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$, 2H), 7.85-7.82 (m, 3H), 7.74 (d, $J=8.4$, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.99-4.91 (br m, 2H), 3.82-3.77 (br m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.8$, 6H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{30}H_{35}N_6$ 之分析性計算值: 479.28; 實驗值 479.3。

實例 15

在 0°C 下向吡咯啉 15g(4HCl)(42.1 mg, 0.088 mmol) 於 DMF(2 mL) 中之溶液中添加 (S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-二甲基四

氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸(45.3 mg, 0.185 mmol)。接著相繼添加HATU(68.6 mg, 0.180 mmol)及DIPEA(0.061 mL, 0.352 mmol)。在室溫下攪拌1.5小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)中，用飽和NH₄Cl(25 mL)、10% NaHCO₃(25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相HPLC純化(ACN/水/NH₄OAc)得到呈白色固體狀之實例15(40 mg, 游離鹼)。LC(條件1及2)：>96%均質性指數。LC/MS(條件10)：R_t=1.89 min。¹H NMR (DMSO-d₆, δ=2.50 ppm, 400 MHz): δ 12.07/12.03/11.95/11.85 (br s, 2H), 7.79-7.24 (m, 10H), 5.29/5.00 (m, 2H), 4.66/4.23 (m, 2H), 4.10/3.98 (m, 2H), 3.55 (br s, 6H), 3.45-3.11 (m, 8H), 2.35-2.10 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.51-1.18 (m, 8H), 1.11-1.01 (m, 8H), 0.96-0.68 (m, 8H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₅₂H₆₉N₈O₈之分析性計算值：933.52；實驗值933.5。

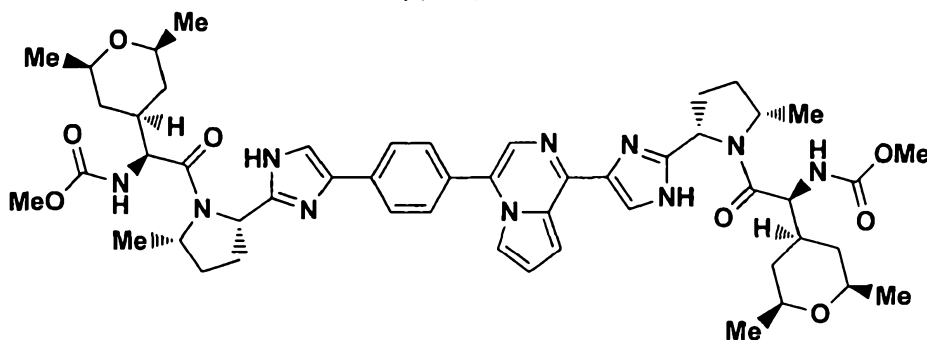
實例15.1



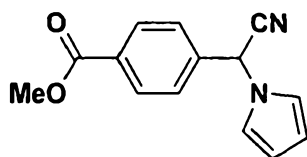
使用與關於實例15所描述類似之偶合條件自吡咯啉

15g(4HCl)及適當酸製備實例 15.1。LC-MS滯留時間 4.076 分鐘； m/z 933.7 (MH^+)。用配備有 Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 $\times$ 50 mm管柱之 Shimadzu LC-10AS液相層析儀，使用 SPD-10AV UV-Vis偵測器在 220 nm之偵測器波長下記錄 LC數據。所用溶離條件為流動速率 0.8 mL/min，梯度 100%溶劑 A/0%溶劑 B至 0%溶劑 A/100%溶劑 B，梯度時間 4 分鐘，保持時間 1分鐘且分析時間 5分鐘，其中溶劑 A為 5% MeOH/95% H_2O /10 mM 乙酸銨且溶劑 B為 5% H_2O /95% MeOH/10 mM乙酸銨。使用 LC Micromass平台以電噴模式測定 MS數據。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.64 (m, 8H), 5.74 (d, $J=5.5$ Hz, 0.4H), 5.25-5.11 (m, 1.6H), 4.79-4.71 (m, 2H), 4.36-4.09 (m, 4H), 3.87-3.63 (m, 8H), 3.57 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 3.46 (br. s., 2H), 2.71-2.13 (m, 8H), 2.06-1.88 (m, 1.6H), 1.78-1.39 (m, 9.4H), 1.35-0.89 (m, 17H)。

實例 16

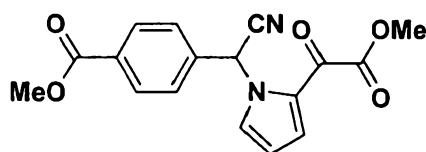


實例 16，步驟 a



在 0℃ 下將氯氣充入經攪拌之 4-甲醯基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 30.5 mmol) 及 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.215 g, 6.09 mmol) 於 THF (150 mL) 中之溶液中歷時 5-10 分鐘。10 分鐘後，在 0℃ 下添加 TMSCN (4.90 mL, 36.6 mmol) 且在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用水 (50 mL) 淬滅且用 EtOAc (100 mL) 萃取。分離有機層，用水 (2×50 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。向所得含粗氰基胺之 AcOH (50 mL) 中添 2,5-二甲氧基四氫呋喃 (4.03 g, 30.5 mmol) 且加熱至回流保持 2 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物且所得粗產物用 DCM (100 mL) 稀釋。有機層用 10% NaHCO_3 (50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Redisep, 80 g, 鹼性 Al_2O_3 , 20%-30% EtOAc /石油醚) 粗物質得到呈淡黃色半固體狀之 16a (3.8 g)。LC/MS (條件 10) : $R_t = 1.83$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.76 (app t, 2H), 6.28 (app t, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析性計算值: 241.09; 實驗值 241.2。

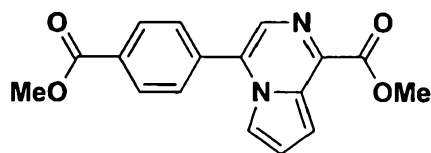
實例 16，步驟 b



加熱 16a (3.5 g, 14.57 mmol) 及 甲基乙二醯氯 (4.06 mL, 43.7 mmol) 於 苯 (75 mL) 中之溶液至 95℃ 保持 4 小時。冷卻

反應混合物至室溫且在減壓下濃縮。粗產物用 EtOAc(75 mL)稀釋，用 10% NaHCO₃(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮得到粗產物 16b(3.8 g)，其未經純化即用於下一步驟。LC/MS(條件 10)：R_t=1.77 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.09-8.07 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, J=4.4, 1.6, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.8, 1.6, 1H), 6.42 (dd, J=4.4, 2.8, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。LC/MS: [M-H]⁻ C₁₇H₁₃N₂O₅之分析性計算值：325.09；實驗值 325.2。

實例 16，步驟 c

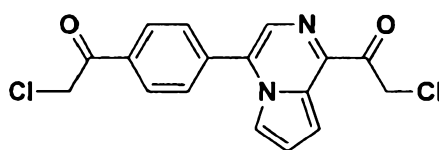


向粗產物 16b(3.8 g, 11.65 mmol)於 MeOH(75 mL)中之溶液中添加 Pd/C(0.496 g, 0.466 mmol)及 AcOH(0.667 mL, 11.65 mmol)。在氫氛圍下在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。反應混合物經矽藻土(Celite®)過濾且用 MeOH(2×50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液得到粗產物 16c(36%)與未經芳化之衍生物(45%)之混合物。

將上述混合物(3.6 g, 11.45 mmol)溶解於 THF(75 mL)中且加熱至 70℃。接著在 70℃ 下向反應混合物中添加 DDQ(5.20 g, 22.91 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液且攪拌 2 小時。接著反應混合物用 EtOAc(100 mL)稀釋，用水(50 mL)、10% NaHCO₃(3×100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經

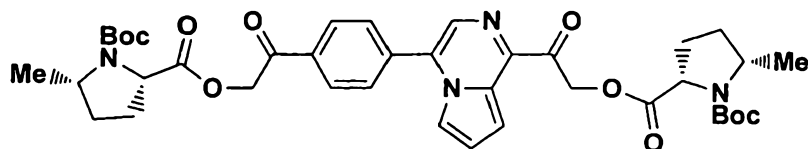
Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。將粗產物溶解於MeOH(5 mL)中且用乙醚:石油醚(20 mL:75 mL)沈澱。所得沈澱用乙醚:石油醚(10 mL:90 mL)洗滌得到呈黃色固體狀之所需產物 16c(1.2 g)。LC/MS(條件10): Rt=1.77 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.26-8.24 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.06 (dd, J=4.4, 2.8, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₇H₁₅N₂O₄之分析性計算值: 311.10; 實驗值311.0。

實例16，步驟d



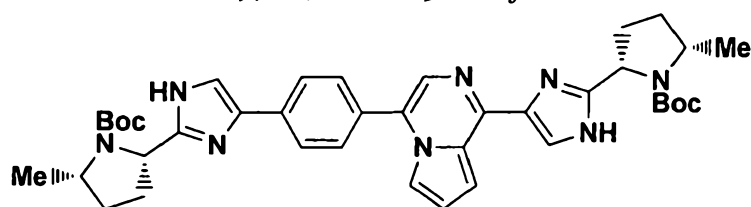
在-78℃下向經攪拌之16c(0.7 g, 2.256 mmol)於THF(70 mL)中之溶液中添加氯碘甲烷(1.310 mL, 18.05 mmol)。5分鐘後，經30分鐘逐滴添加LDA(12.53 mL, 22.56 mmol)。攪拌反應物10分鐘，接著在低於-65℃之溫度下添加AcOH(3.5 mL)於THF(10 mL)中之溶液。再攪拌反應物10分鐘且分配於EtOAc(50 mL)與鹽水(50 mL)之間。分離有機層且用10% NaHCO₃(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮得到呈暗黃色液體狀之16d(0.78 g)。該粗產物未經純化即用於下一步驟。LC/MS(條件11): Rt=2.09 min, [M-H]⁻ C₁₇H₁₁Cl₂N₂O₂之分析性計算值: 345.03; 實驗值345.0。

實例16，步驟e



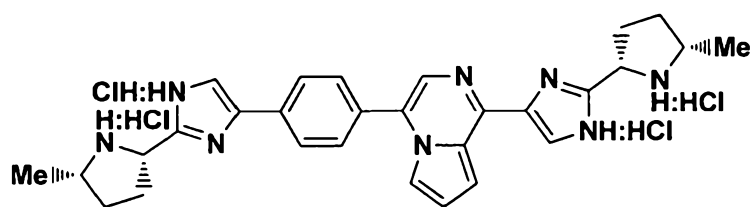
在 0℃ 下向粗產物 16d (350 mg, 1.008 mmol) 及 (2S,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸 (462 mg, 2.016 mmol) 於 ACN (50 mL) 中之溶液中相繼添加 KI (36.8 mg, 0.222 mmol) 及 DIPEA (0.704 mL, 4.03 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。反應混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋且用飽和 NH₄Cl (50 mL)、10% NaHCO₃ (50 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於 MeOH (5 mL) 中且用乙醚:石油醚 (50 mL:45 mL) 沈澱。將所得沈澱溶解於 MeOH (5 mL) 中且用乙醚:石油醚 (50 mL:45 mL) 沈澱。再次重複此過程。在高真空下乾燥沈澱得到呈黃色固體狀之 16e (700 mg)。LC/MS (條件 10) : Rt=2.55 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 8.14-8.12 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.89-5.26 (m, 4H), 4.58-4.40 (m, 2H), 4.10-3.72 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.50 (br s, 18H), 1.40-1.31 (m, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₃₉H₄₉N₄O₁₀ 之分析性計算值: 733.34; 實驗值 733.4。

實例 16, 步驟 f



向 16e (700 mg, 0.955 mmol) 於二甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加 NH_4OAc (1.473 g, 19.10 mmol)。反應混合物用氮氣沖洗 10 分鐘，接著於密封管中加熱至 130°C 保持 18 小時。在減壓下蒸發揮發性組分，所得殘餘物用 DCM (50 mL) 稀釋且用飽和 NaHCO_3 (50 mL) 處理。接著分離有機層，用鹽水 (25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Redisep, 26 g, C18, 50%-60% ACN:10 mM NH_4HCO_3) 殘餘物得到呈黃色液體狀之 16f (80 mg)。LC/MS (條件 10): $R_t = 2.28$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta = 3.34$ ppm, 400 MHz): δ 7.98-7.72 (m, 5H), 7.50-6.98 (m, 5H), 5.01-4.85 (被遮蔽, 2H), 4.10-4.0 (m, 2H), 2.40-2.11 (m, 6H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 24H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4$ 之分析性計算值: 693.38; 實驗值: 693.4。

實例 16，步驟 g



在 0°C 下向 16f (55 mg, 0.079 mmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 N, 1.5 mL) 且在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除揮發性組分且殘餘物與無水 DCM (3×5 mL) 共同蒸發。所得鹽暴露於高真空得到呈黃色固體狀之吡咯啉 16g (4HCl) (55 mg)，其按原樣用於下一步驟。

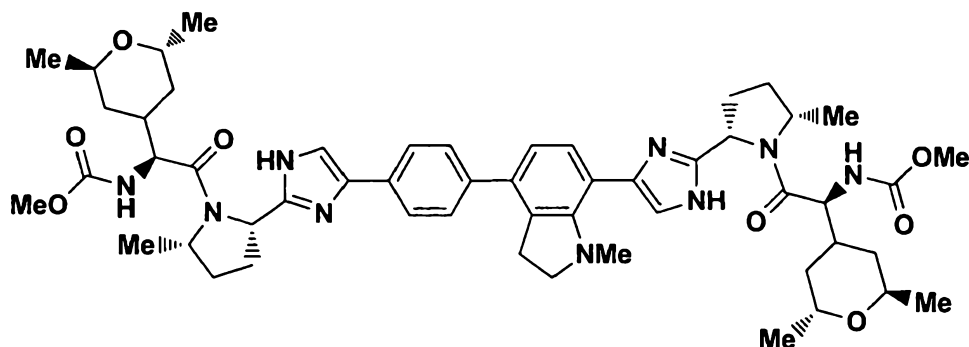
LC/MS(條件10) : $R_t=1.15$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=4.8, 0.8$, 1H), 8.22 (dd, $J=2.4, 0.8$, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=4.8, 2.8$, 1H), 5.19 (app t, 1H), 5.08 (app t, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.60 (d, $J=6.4$, 3H), 1.59 (d, $J=6.8$, 3H)。 LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_8$ 之分析性計算值 : 493.27 ; 實驗值 : 493.3。

實例16

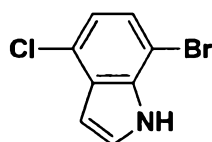
在 0°C 下向 16g(4HCl)(55 mg, 0.086 mmol) 及 (S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)-2-(甲氧基羰基胺基)乙酸(44.4 mg, 0.181 mmol)於DMF(2.5 mL)中之溶液中相繼添加 HATU(67.1 mg, 0.177 mmol)及 DIPEA(0.060 mL, 0.345 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)中，用飽和 NH_4Cl (25 mL)、10% NaHCO_3 (25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相HPLC純化(ACN/水/TFA)得到呈黃色固體狀之實例16之TFA鹽(60 mg, 0.062 mmol, 產率72.1%)。LC(條件1及2) : >98%均質性指數。LC/MS(條件10) : $R_t=1.79$ min。 ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.62/8.45 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 8.16-8.05 (m, 3H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 5.62/5.50/5.19 (m, 2H), 4.86-4.75 (被遮蔽, 2H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.76/3.75/3.59

(s, 6H), 3.56-3.22 (m, 4H), 2.82-2.19 (m, 6H), 2.17-1.76 (m, 4H), 1.61-1.37 (m, 6H), 1.32-1.09 (m, 14H), 1.03-0.82 (m, 6H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{51}H_{67}N_{10}O_8$ 之分析性計算值：947.51；實驗值：947.4。

實例 17



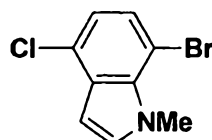
實例 17，步驟 a



在 -78°C 下向經攪拌之 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (10 g, 42.3 mmol) 於 THF (125 mL) 中之溶液中添加溴化乙烯基鎂 (1 M 於 THF 中, 127 mL, 127 mmol) 且在相同溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。接著用飽和 NH_4Cl (60 mL) 淬滅反應混合物。在減壓下蒸發揮發性組分且向所得殘餘物中添加 H_2O (100 mL)。粗產物用 DCM (2×50 mL) 萃取且有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (矽膠 230-400, 1.3% EtOAc/石油醚) 純化殘餘物得到呈棕色油狀之 17a (4.5 g)。LC/MS (條件 15)： $R_t=2.01$

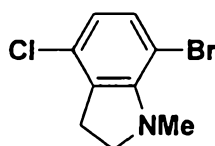
min. ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 11.72 (br s, 1H), 7.52 (t, $J=2.8$, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H). LC/MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrClN}$ 之分析性計算值：227.93；實驗值228.0。

實例17，步驟b



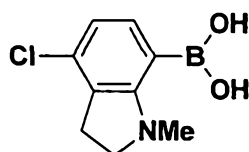
在 0°C 下向 17a(4.5 g, 19.52 mmol) 於 DMF(65 mL) 中之溶液中添加 NaH(60% 於礦物油中)(0.937 g, 23.43 mmol) 且在該溫度下攪拌 30 分鐘。將 MeI(1.221 mL, 19.52 mmol) 逐滴添加至反應混合物中且在室溫下攪拌 12 小時。向反應混合物中添加水(30 mL) 且用 EtOAc(2×50 mL) 萃取。有機層用鹽水(25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化(Silicycle, 40 g, 二氧化矽, 100% 石油醚) 粗產物得到呈黃色油狀之 17b(4.1 g)。GC/MS(條件 16): $R_t=8.40$ min. ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 7.51 (d, $J=3.2$, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$, 1H), 6.52 (d, $J=3.2$, 1H), 4.14 (s, 3H)。GC/MS: $[\text{M}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClN}$ 之分析性計算值：244.52；實驗值245.0。

實例17，步驟c



在 10°C 下將 NaCNBH₃ (8.43 g, 134 mmol) 添加至 17b (4.1 g, 16.77 mmol) 於 AcOH (30 mL) 中之溶液中且在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。冷卻反應混合物至 0°C，向反應混合物中添加水 (50 mL) 且用 10% NaOH 緩慢鹼化。反應混合物用 EtOAc (4×25 mL) 萃取，有機層用鹽水 (25 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Silicycle, 40 g, 二氧化矽, 100% 石油醚) 粗產物得到呈無色油狀之 17c (3.5 g)。LC/MS (條件 9): R_t = 2.17 min。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50 ppm, 400 MHz): δ 7.17 (d, J = 8.4, 1H), 6.58 (d, J = 8.4, 1H), 3.44 (app t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (t, J = 8.8, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₉H₁₀BrClN 之分析性計算值: 245.96; 實驗值 246.0。

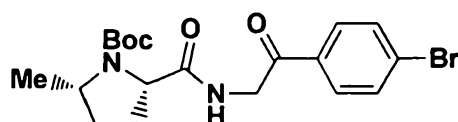
實例 17，步驟 d



將氯溴化物 17c (1 g, 4.06 mmol) 及硼酸三異丙酯 (1.130 mL, 4.87 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL) 及 THF (2.5 mL) 中且冷卻至 -70°C。將 n-BuLi (2.0 M 於己烷中, 2.434 mL, 4.87 mmol) 逐滴添加至反應混合物中且在相同溫度下攪拌 1 小時。接著使反應混合物達到室溫且添加 1.5 N HCl (5 mL)。分離水層與有機層。使用 10% NaOH 溶液中和水層至 pH 7，接著用 EtOAc (3×15 mL) 萃取。EtOAc 層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮得到呈棕色固體狀之

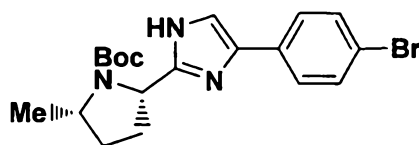
17d(500 mg)。LC/MS(條件9)： $R_t=0.97$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 8.10 (s, 2H), 7.00 (d, $J=8.0$, 1H), 6.57 (d, $J=8.0$, 1H), 3.36-3.34 (被遮蔽, 2H), 2.89 (app t, 2H), 2.78 (s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BClNO}_2$ 之分析性計算值：212.6；實驗值212.0。

實例17，步驟e



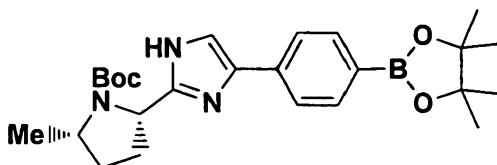
在 0°C 下向經攪拌之2-胺基-1-(4-溴苯基)乙酮鹽酸鹽 (5 g, 19.96 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 (2S,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸 (4.80 g, 20.96 mmol)。接著向反應混合物中相繼添加 HATU (7.74 g, 20.36 mmol) 及 DIPEA (10.46 mL, 59.9 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌 1.5 小時。向反應混合物中添加水 (100 mL) 且用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (矽膠 60-120, 1.8% MeOH/DCM) 純化粗產物得到呈灰白色固體狀之 17e (7.9 g)。LC/MS(條件15)： $R_t=1.99$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.84 (d, $J=8.8$, 2H), 7.65 (d, $J=8.8$, 2H), 4.84-4.62 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.48/1.47 (s, 9H), 1.39 (d, $J=6.0$, 3H)。LC/MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 之分析性計算值：424.32；實驗值425.0。

實例17，步驟f



向 17e (4 g, 9.40 mmol) 於二甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加 NH_4OAc (3.62 g, 47.0 mmol) 且在密封管中 130°C 下加熱 12 小時。在減壓下蒸發揮發性組分且反應混合物用 10% NaHCO_3 (25 mL) 處理。接著反應混合物用 EtOAc (2×50 mL) 萃取且有機層用水 (50 mL)、鹽水 (25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化 (Silicycle, 120 g, 矽膠, 1%-2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 粗產物得到呈黃色固體狀之 17f (2.8 g)。LC/MS (條件 15): $R_t = 2.07$ min。
 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz): δ 10.87/10.42 (br s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.50/1.48 (s, 9H), 1.16 (br s, 3H)。LC/MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 之分析性計算值: 406.11; 實驗值 406.2。

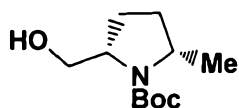
實例17，步驟g



用 N_2 沖洗 17f (1 g, 2.461 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (1.312 g, 5.17 mmol) 及 KOAc (0.604 g, 6.15 mmol) 於 1,4-

二噁烷(20 mL)中之溶液10分鐘。接著添加Pd(Ph₃P)₄(0.142 g, 0.123 mmol)，反應混合物再用N₂沖洗10分鐘且在80℃下加熱12小時。反應混合物經矽藻土塞過濾且用EtOAc(2×10 mL)洗滌。在減壓下蒸發濾液且向所得殘餘物中添加H₂O(50 mL)。粗產物用EtOAc(50 mL)萃取且有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠230-400, 2.1% MeOH/DCM)純化粗產物得到呈黃色固體狀之17g(583 mg, 產率41.7%)。LC/MS(條件15): R_t=2.15 min。¹H NMR (CDCl₃, δ=7.26 ppm, 400 MHz): δ 10.90/10.40 (br s, 1H), 7.83-7.40 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.51/1.35 (s, 9H), 1.26/1.24 (s, 12H), 1.15 (br s, 3H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₂₅H₃₇BN₃O₄之分析性計算值: 454.28; 實驗值454.4。

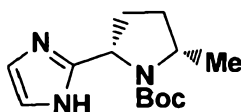
實例17, 步驟h



在0℃下向(2S,5S)-1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酸(3.5 g, 15.27 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加BH₃.DMS(1.595 mL, 16.79 mmol)，接著在80℃下回流12小時。冷卻反應混合物至0℃且緩慢添加MeOH(10 mL)。攪拌10分鐘後，在減壓下移除揮發性組分。將所得殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中，用10% NaHCO₃(25 mL)、水(25

mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠 230-400，30%-40% EtOAc/石油醚)純化粗產物得到呈無色液體狀之 17h(3.1 g)。LC/MS(條件 15)： $R_t=1.71$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 4.95 (br s, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6.0$, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ \text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}$ 之分析性計算值：116.10；實驗值116.2。

實例 17，步驟 i

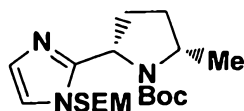


在 0°C 下將戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(7.39 g, 17.42 mmol)添加至 17h(2.5 g, 11.61 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌2小時。將反應混合物溶解於EtOAc(150 mL)中，用10% NaHCO_3 (75 mL)、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (75 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮得到呈棕色液體狀之粗(2S,5S)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.62 g)，其按原樣用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 9.48/9.39 (s, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.47/1.46 (s, 9H), 1.24 (d, $J=5.2$, 3H)。

在室溫下向粗(2S,5S)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.62 g, 12.28 mmol)於MeOH(40 mL)中之溶液中添

加 NH_4OH (9.13 mL, 234 mmol), 接著逐滴添加水合乙二醛 (0.57 mL, 12.28 mmol) 且在室溫下攪拌 12 小時。在減壓下移除揮發性組分且藉由 Combiflash Isco 純化 (Redisep, 矽膠, 40 g, 2%-3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 純化所得粗產物得到呈淡黃色液體狀之 17i (770 mg)。LC/MS (條件 15): $R_t = 1.60$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz): δ 10.40 (br s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (br s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ 之分析性計算值: 252.16; 實驗值 252.2。

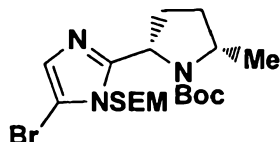
實例 17, 步驟 j



在 0°C 下向經攪拌之 17i (770 mg, 3.06 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 NaH (60% 於礦物油中, 129 mg, 3.22 mmol) 且攪拌 20 分鐘。接著逐滴添加 SEM-Cl (0.598 mL, 3.37 mmol) 且攪拌, 經 2 小時自 0°C 至室溫。用水 (5 mL) 淬滅反應混合物。反應混合物用 EtOAc (50 mL) 萃取, 用水 (25 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (矽膠 230-400, 25%-30% EtOAc/石油醚) 純化粗產物得到呈淡黃色液體狀之 17l (520 mg)。LC/MS (條件 15): $R_t = 2.17$ min。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz): δ 7.01 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$, 1H), 5.76

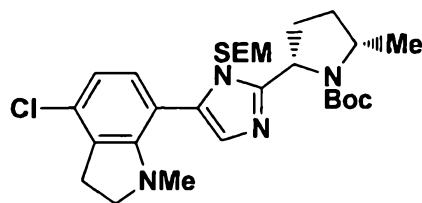
(br s, 1H), 5.16 (d, $J=11.2$, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.47 (app t, 2H), 2.26-2.04 (m, 4H), 1.48-1.20 (br s, 12H), 0.96-0.80 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{19}H_{36}N_3O_3Si$ 之分析性計算值：382.24；實驗值382.4。

實例17，步驟k



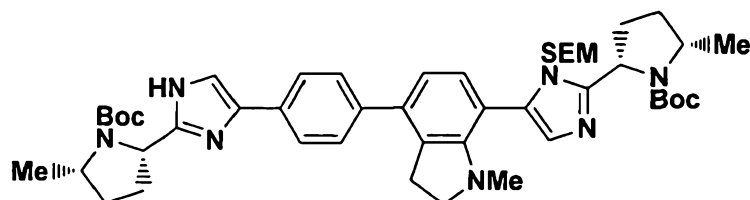
在室溫下將NBS(0.466 g, 2.62 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液逐滴添加至經攪拌之17j(1 g, 2.62 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液。攪拌1小時後，向反應混合物中添加水(10 mL)且用DCM(2×30 mL)萃取。有機層用10% $NaHCO_3$ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠60-120，12% EtOAc/石油醚)純化粗產物得到呈黃色油狀之17k(600 mg)。LC/MS(條件15)： $R_t=2.41$ min。 ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 6.99 (s, 1H), 5.86/5.40 (br s, 1H), 5.28 (d, $J=11.2$, 1H), 5.03-4.82 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.54 (app t, 2H), 2.23-2.04 (m, 4H), 1.47-1.20 (br s, 12H), 0.99-0.81 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{19}H_{35}BrN_3O_3Si$ 之分析性計算值：460.16；實驗值460.2。

實例17，步驟l



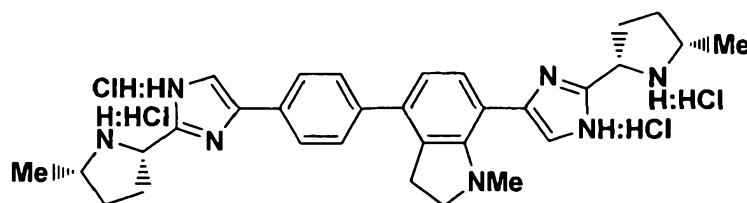
用 N_2 沖洗 17k(294 mg, 0.638 mmol)、17d(135 mg, 0.638 mmol)、 K_2CO_3 (265 mg, 1.915 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.6 mL)中之溶液10分鐘。接著添加 $Pd(Ph_3P)_4$ (36.9 mg, 0.032 mmol)，反應混合物再用 N_2 沖洗10分鐘且在微波下 $80^\circ C$ 下加熱2小時。反應混合物經矽藻土塞(Celite[®])過濾且用 EtOAc(2×10 mL)洗滌。在減壓下蒸發濾液且向所得殘餘物中添加 H_2O (30 mL)。粗產物用 EtOAc(50 mL)萃取且有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 Combiflash Isco 純化(Silicycle, 40 g, 二氧化矽, 12%-15% EtOAc/石油醚)粗產物得到呈黃色油狀之 17l(124 mg)。LC/MS(條件15)： $R_t=2.88$ min。 ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta=7.26$ ppm, 400 MHz): δ 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$, 1H), 6.64 (d, $J=8.0$, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.99 (app t, 1H), 4.88 (d, $J=11.2$, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 3H), 2.28 (br s, 3H), 2.21-1.96 (m, 4H), 1.41/1.37 (s, 9H), 1.29-1.26 (m, 3H), 0.91-0.68 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{44}ClN_4O_3Si$ 之分析性計算值：547.28；實驗值547.4。

實例17，步驟m



將實例 17l(50 mg, 0.091 mmol)及 17g(83 mg, 0.183 mmol)溶解於 DMF(2 mL)中。用 N₂ 沖洗反應混合物 10 分鐘。添加 2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(7.50 mg, 0.018 mmol)、Pd(OAc)₂(2.051 mg, 9.14 μmol)、K₂CO₃(37.9 mg, 0.274 mmol)且再用 N₂ 沖洗反應混合物 10 分鐘。密封容器且加熱至 125℃ 保持 12 小時。反應混合物經矽藻土塞過濾且用 EtOAc(2×5 mL)洗滌。濾液用 EtOAc(10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相 HPLC(ACN/水/NH₄OAc)純化粗產物得到呈灰白色固體狀之 17m(48 mg)。LC/MS(條件 14)：R_t=2.58 min。LC/MS: [M+H]⁺ C₄₇H₆₈N₇O₅Si 之分析性計算值：838.50；實驗值 838.4。

實例 17，步驟 n



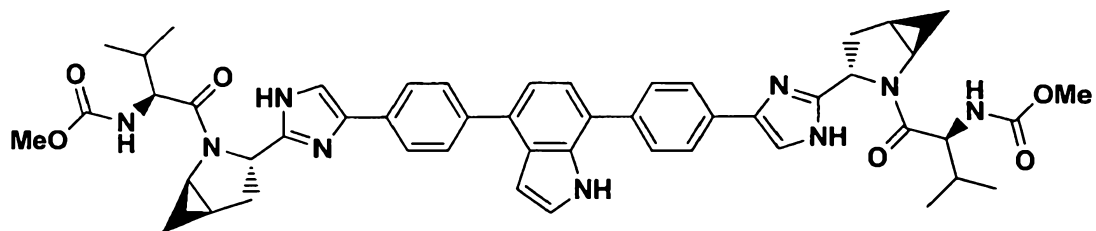
在 0℃ 下向 17m(37 mg, 0.044 mmol)於 MeOH(2 mL)中之溶液中添加 HCl/MeOH(4 N, 8 mL)且在室溫下攪拌 12 小時。在真空中移除揮發性組分且殘餘物與無水 DCM(3×5 mL)共同蒸發。所得鹽暴露於高真空得到呈黃色固體狀之 17n(4HCl)(23 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件

9) : $R_t=1.07$ min. ^1H NMR (MeOD, $\delta=3.34$ ppm, 400 MHz): δ 8.08 (br s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.0$, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.37 (被遮蔽, 3H), 2.78-2.58 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.63 (d, $J=5.6$, 3H), 1.59 (d, $J=6.0$, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_7$ 之分析性計算值: 508.31; 實驗值 508.2。

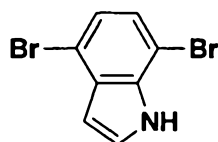
實例 17

在 0°C 下向 17n (60 mg, 0.118 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中相繼添加 (S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)胺基)乙酸 (60.9 mg, 0.248 mmol)、HATU (92 mg, 0.242 mmol) 及 DIPEA (0.083 mL, 0.473 mmol)。在室溫下攪拌 1.5 小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於 DCM (20 mL) 中，用飽和 NH_4Cl (10 mL)、10% NaHCO_3 溶液 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相 HPLC 純化 (ACN/水/TFA) 得到呈灰白色固體狀之實例 17 之 TFA 鹽 (65 mg)。LC (條件 1 及 7): >92% 均質性指數。LC/MS (條件 18): $R_t=1.63$ min。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{53}\text{H}_{72}\text{N}_9\text{O}_8$ 之分析性計算值: 962.54; 實驗值: 962.4。

實例 18

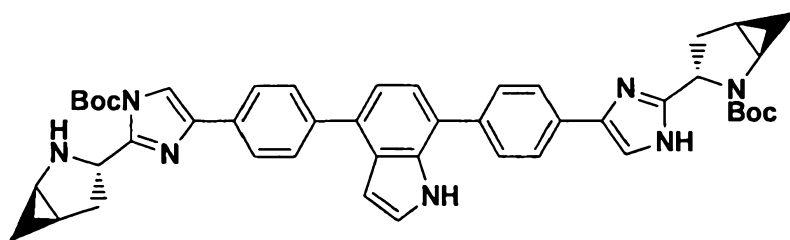


實例 18，步驟 a



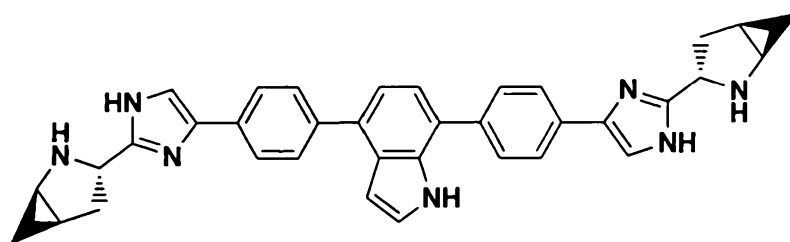
在 -40°C 下向經攪拌之 1,4-二溴-2-硝基苯 (10 g, 35.8 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加溴化乙炔基鎂 (1 M 於 THF 中, 107.5 mL, 107.5 mmol) 且在相同溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。接著用飽和 NH_4Cl (60 mL) 淬滅反應混合物。在減壓下蒸發揮發性組分且向所得殘餘物中添加 H_2O (100 mL)。粗產物用 DCM (2×100 mL) 萃取且有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析 (矽膠 230-400, 3%-5% EtOAc/石油醚) 純化殘餘物得到 18a (4 g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.50$ ppm, 400 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 7.54 (t, $J=2.8$, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H)。

實例 18，步驟 b



用 N₂ 沖洗 18a (250 mg, 0.916 mmol)、(1S,3R,5S)-3-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸第三丁酯 (關於製備方法參見 US2009-0202478 A1; 1.03 g, 2.29 mmol) 及 K₂CO₃ (758 mg, 5.49 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液 10 分鐘。接著添加 Pd(dppf)Cl₂:DCM 加合物 (74.7 mg, 0.091 mmol)，反應混合物再用 N₂ 沖洗 10 分鐘且在壓力管中 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物經矽藻土塞過濾且用 EtOAc (2×5 mL) 洗滌。在減壓下蒸發濾液且向所得殘餘物中添加 H₂O (10 mL)。粗產物用 EtOAc (25 mL) 萃取且有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (ACN/水/NH₄OAc) 純化粗產物得到 18b (150 mg)；區位異構單偶合產物為主要組分。¹H NMR (DMSO-d₆, δ=2.50 ppm, 400 MHz): δ 11.16 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4, 2H), 7.87 (d, J=8.4, 2H), 7.69 (d, J=8.4, 2H), 7.67 (d, J=8.4, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J=2.8, 1H), 7.25 (d, J=7.6, 1H), 7.22 (d, J=7.6, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 18H), 0.80-0.74 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)。

實例 18，步驟 c



在 0°C 下向 18b(150 mg, 0.196 mmol) 於 DCM(25 mL) 中之溶液中添加 TFA(1 mL) 且在室溫下攪拌 12 小時。在真空中移除揮發性組分且讓殘餘物與無水 DCM(3×5 mL) 共同蒸發。所得鹽暴露於高真空，得到吡咯啉 18c(140 mg)，其按原樣用於下一步驟。LC/MS(條件 9)：Rt=1.41 min。¹H NMR (DMSO-d₆, δ=2.50 ppm, 400 MHz): δ 11.19 (s, 1H), 10.08 (br s, 2H), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 4H), 7.42 (t, J=2.8, 1H), 7.28-7.21 (被遮蔽, 2H), 6.70 (app t, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺ C₃₆H₃₄N₇ 之分析性計算值：564.28；實驗值：564.2。

實例 18

在 0°C 下向 18c(70 mg, 0.124 mmol) 及 (S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(45.7 mg, 0.261 mmol) 於 DMF(10 mL) 中之溶液中依序添加 HATU(96.9 mg, 0.254 mmol) 及 DIPEA(0.17 mL, 0.994 mmol)。在室溫下攪拌 4 小時後，在真空中移除揮發性組分且將殘餘物溶解於 DCM(50 mL) 中，用飽和 NH₄Cl(25 mL)、10% NaHCO₃(25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮。粗產物經逆相 HPLC 純化(ACN/水/TFA)，得到實例 18 之 TFA 鹽(10 mg)。LC(條件 2)：>91% 均質性指數。LC/MS(條件 17)：Rt=1.82 min。LC/MS: [M-H]⁻ C₅₀H₅₄N₉O₆ 之分析性計算

值：877.03；實驗值：877.4。

生物活性

本發明中利用HCV複製子檢測法，且如共同擁有之PCT/US2006/022197中及O'Boyle等人 *Antimicrob Agents Chemother.* 2005年4月;49(4):1346-53中所描述來製備、進行及驗證。亦如所描述使用合併有螢光素酶報導體之檢測方法(Apath.com)。

使用HCV新型複製子細胞及在NS5A區中含有抗性取代之複製子細胞，測試當前所描述之化合物族群。測出該等化合物對含有突變之細胞的抑制活性相對於針對野生型細胞之相應抑制效力具有不同程度的降低。因此，本發明化合物可有效抑制HCV NS5A蛋白之功能且應理解為其組合形式如同先前在申請案PCT/US2006/022197及共同擁有之WO/04014852中所述般有效。應瞭解本發明化合物可抑制HCV之多種基因型。表2顯示本發明代表性化合物針對HCV 1b基因型的 EC_{50} (有效50%抑制濃度)值。範圍如下：A=0.5 pM至10 pM；B=11 pM至90 pM；C=91 pM至160 pM；D=161 pM至5 nM。在一實施例中，本發明化合物對1a、1b、2a、2b、3a、4a及5a基因型具有抑制性。

表 2

實例	EC_{50} (μ M)	範圍
1		A
2		B
3		A
4		B
5		C
6		A
7	9.42E-05	C

7.1		A
8		A
9		A
10		A
11		A
12	4.09E-05	B
13	4.18E-03	D
14		D
15		A
15.1		A
16		A
18	2.74E-06	A

熟習此項技術者將顯而易見，本發明不限於前述說明性實例，且其可在不偏離其基本屬性之情況下以其他特定形式實施。因此，需要該等實例在所有態樣中均視為說明性而非限制性的，參考隨附申請專利範圍，而非上述實例，且因此在申請專利範圍之相等物的含義及範圍內之所有變化均欲涵蓋在其中。

本發明化合物可藉由除NS5A抑制以外或不同於NS5A抑制的機制來抑制HCV。在一實施例中，本發明化合物抑制HCV複製子且在另一實施例中，本發明化合物抑制NS5A。本發明化合物可抑制多種HCV基因型。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100128974

※申請日：100.6.12

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

C型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/478 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

二、中文發明摘要：

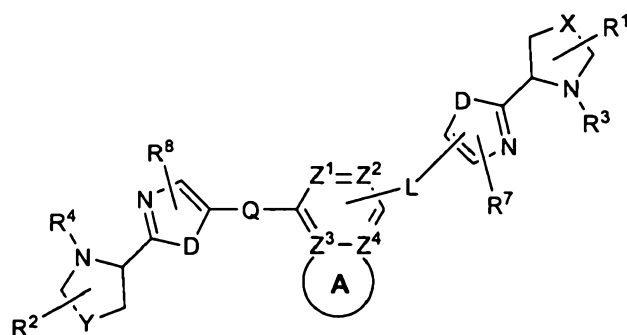
本發明係關於治療C型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。本發明亦揭示含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療HCV感染之方法。

三、英文發明摘要：

The present disclosure relates to compounds, compositions and methods for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing such compounds and methods for using these compounds in the treatment of HCV infection.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



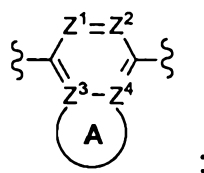
(I),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

L為一鍵或苯基；

Q係選自苯基、含有1、2或3個氮原子之6員雜芳環，及

X係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR¹)CH₂及OCH₂；Y係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR²)CH₂及OCH₂；Z¹及Z²各獨立地選自CH及N；Z³及Z⁴各獨立地選自C及N；限制條件為Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過兩者為N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環，其中該環視情況經烷基取代；

R¹及R²獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中該烷

基可視情況與該環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

限制條件為當X為 $(NR^1)CH_2$ 時， R^1 為氫或烷基；且

限制條件為當Y為 $(NR^2)CH_2$ 時， R^2 為氫或烷基；

R^3 係選自氫及 $-C(O)R^5$ ；

R^4 係選自氫及 $-C(O)R^6$ ；

R^5 及 R^6 獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、 (NR^cR^d) 烯基及 (NR^cR^d) 烷基；

R^7 及 R^8 獨立地選自氫、烷基、氰基及鹵基；

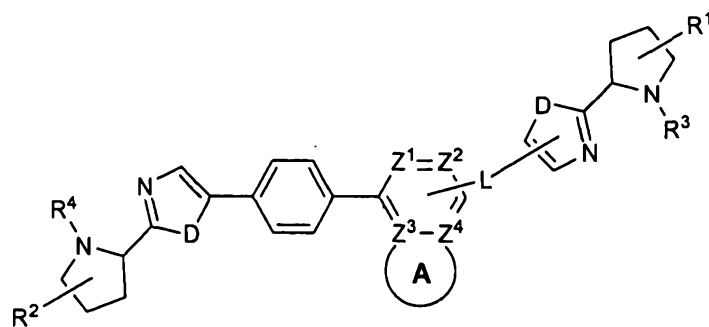
R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基，且其中該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該雜環基烷基及該雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個 $-NR^eR^f$ 基團取代；且其中該芳基及該芳基烷氧基羰基、該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該芳

基羰基、該芳氧基羰基及該芳基磺醯基之芳基部分；該雜環基及該雜環基烷氧基羰基、該雜環基烷基、該雜環基烷基羰基、該雜環基羰基及該雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代；

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基；且

R^x 及 R^y 獨立地選自氫及烷基。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為苯基。
3. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X及Y各為 CH_2 。
4. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各為氫。
5. 一種式(II)化合物



(II),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

L為一鍵或苯基；

Z^1 及 Z^2 各獨立地選自CH及N；

Z^3 及 Z^4 各獨立地選自C及N；

限制條件為 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中不超過兩者為N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環；

R^1 及 R^2 獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中該烷基可視情況與該環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

R^3 係選自氫及 $-C(O)R^5$ ；

R^4 係選自氫及 $-C(O)R^6$ ；

R^5 及 R^6 獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、 (NR^cR^d) 烯基及 (NR^cR^d) 烷基；

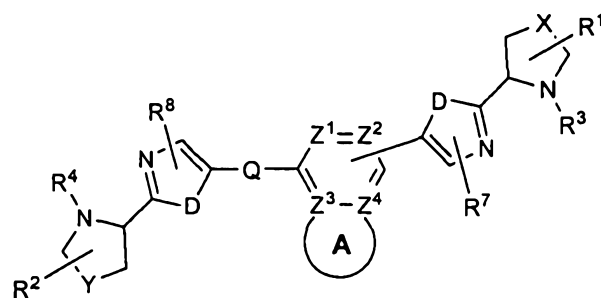
R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、

(NR^eR^f)烷基、(NR^eR^f)烷基羰基、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基、-C(NCN)OR'及-C(NCN)NR^xR^y，其中R'係選自烷基及未經取代之苯基，且其中該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該雜環基烷基及該雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個-NR^eR^f基團取代；且其中該芳基及該芳基烷氧基羰基、該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該芳基羰基、該芳氧基羰基及該芳基磺醯基之芳基部分；該雜環基及該雜環基烷氧基羰基、該雜環基烷基、該雜環基烷基羰基、該雜環基羰基及該雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代；

R^e及R^f獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、(NR^xR^y)烷基及(NR^xR^y)羰基；且

R^x及R^y獨立地選自氫及烷基。

6. 一種式(III)化合物

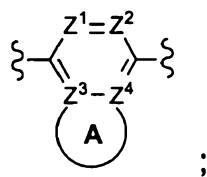


(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

各D獨立地選自O及NH；

Q係選自苯基、含有1、2或3個氮原子之6員雜芳環，及



X係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR¹)CH₂及OCH₂；

Y係選自O、S、CH₂、CH₂CH₂、(NR²)CH₂及OCH₂；

Z¹及Z²各獨立地選自CH及N；

Z³及Z⁴各獨立地選自C及N；

限制條件為Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過兩者為N；

A為視情況含有1或2個其他雙鍵且視情況含有1、2或3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員環；

R¹及R²獨立地選自氫、烷基、鹵基及羥基；其中該烷基可視情況與該環上之另一碳原子形成稠合3至6員環或橋聯4或5員環；或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀3至6員環；

限制條件為當X為(NR¹)CH₂時，R¹為氫或烷基；且

限制條件為當Y為(NR²)CH₂時，R²為氫或烷基；

R³係選自氫及-C(O)R⁵；

R⁴係選自氫及-C(O)R⁶；

R⁵及R⁶獨立地選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、雜環基烷基、(NR^cR^d)烯基及(NR^cR^d)烷基；

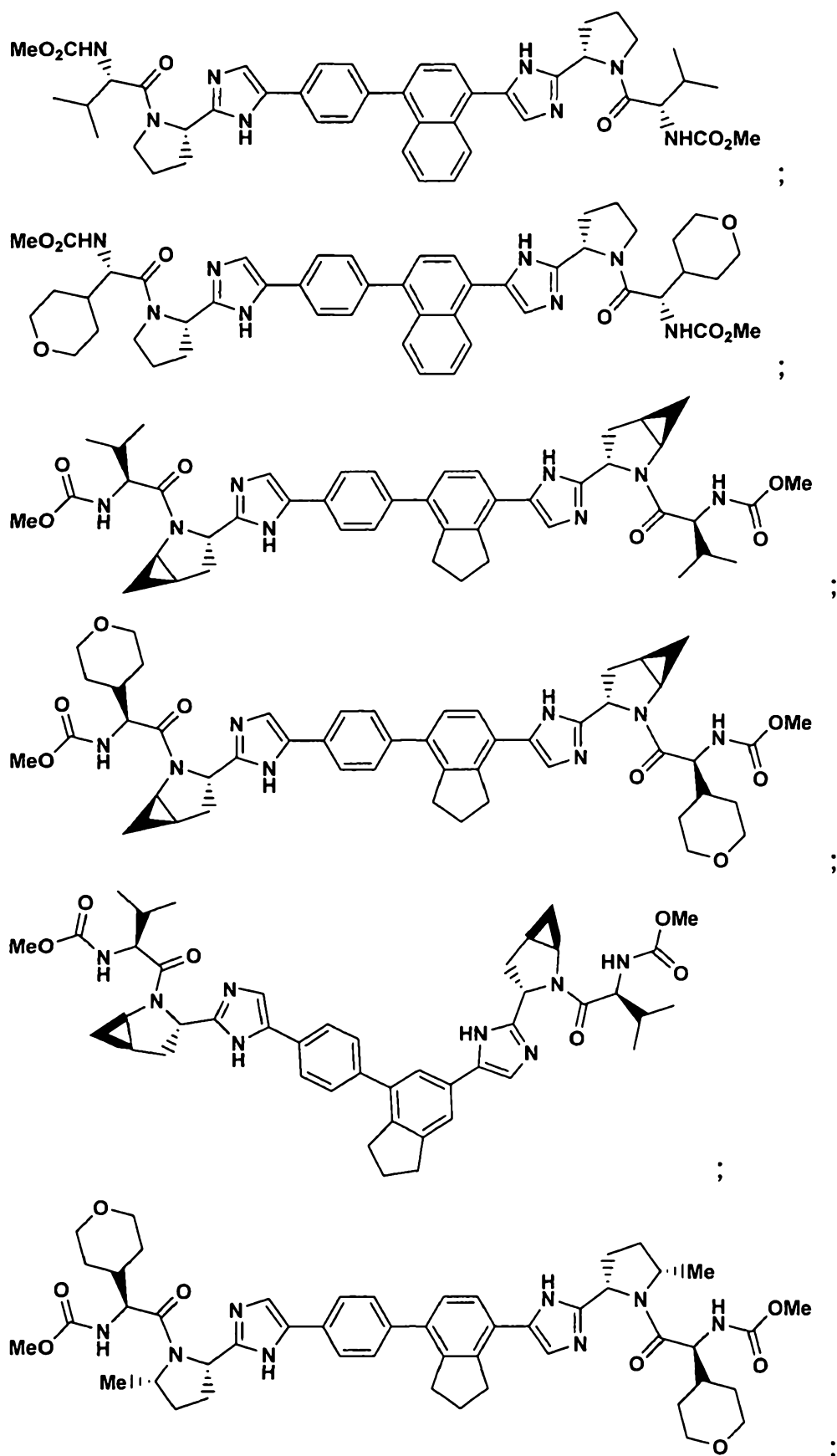
R⁷及R⁸獨立地選自氫、烷基、氰基及鹵基；

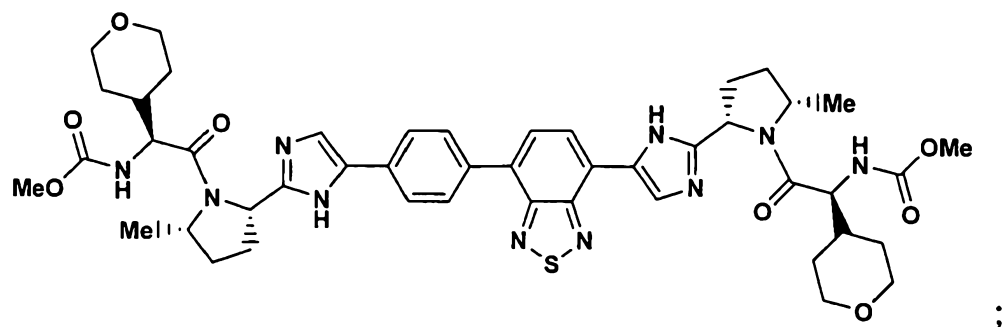
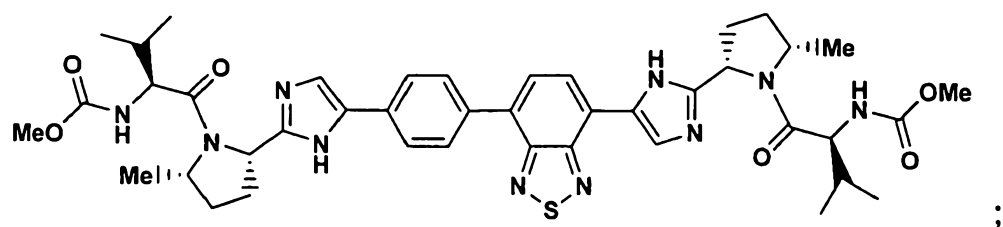
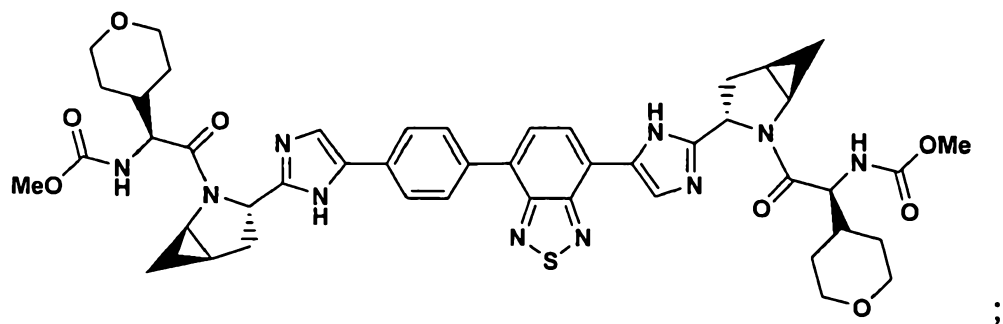
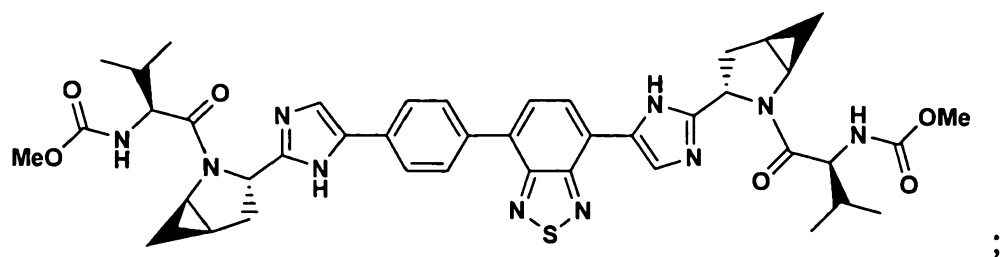
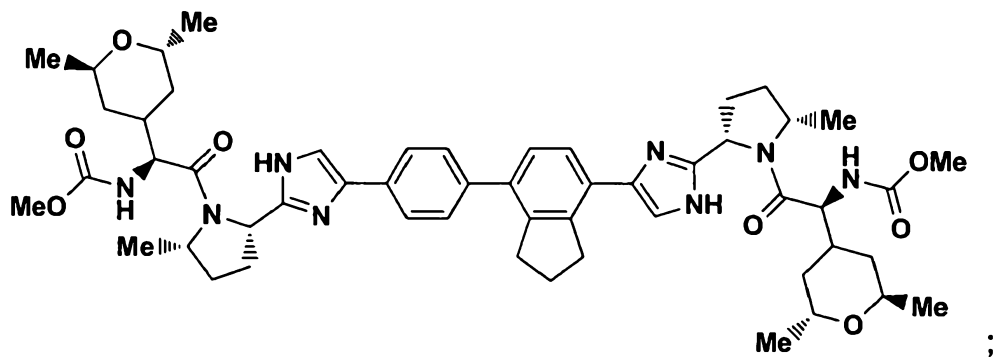
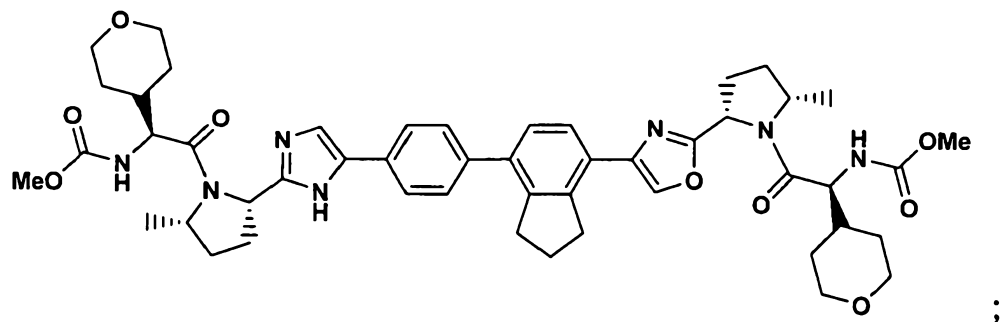
R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烯氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基羰基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧基羰基、雜環基烷基、雜環基烷基羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷基羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基及未經取代之苯基，且其中該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該雜環基烷基及該雜環基烷基羰基之烷基部分進一步視情況經1個 $-NR^eR^f$ 基團取代；且其中該芳基及該芳基烷氧基羰基、該芳基烷基、該芳基烷基羰基、該芳基羰基、該芳氧基羰基及該芳基磺醯基之芳基部分；該雜環基及該雜環基烷氧基羰基、該雜環基烷基、該雜環基烷基羰基、該雜環基羰基及該雜環基氧基羰基之雜環基部分進一步視情況經1、2或3個獨立地選自烷氧基、烷基、氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代；

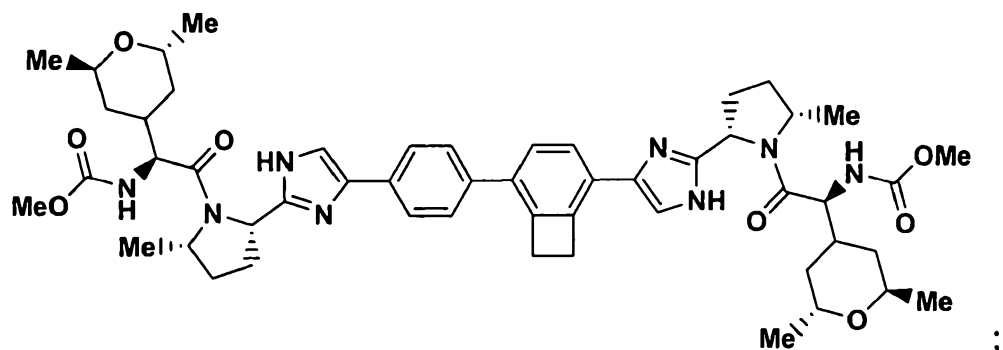
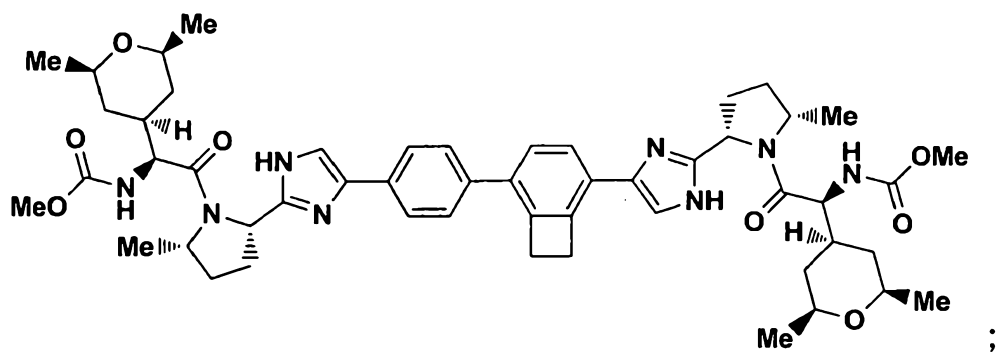
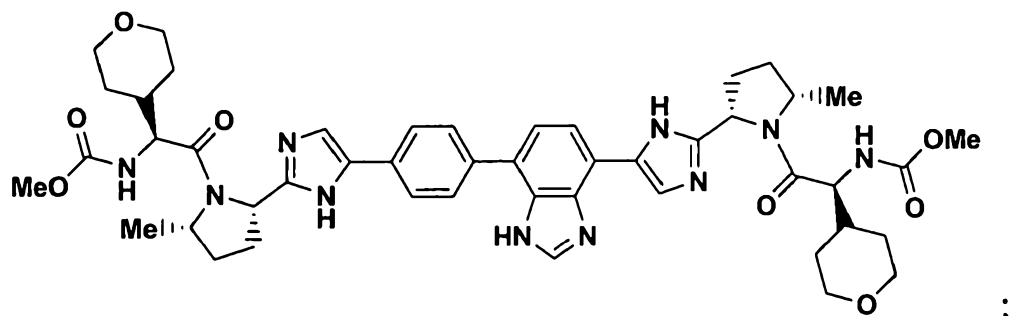
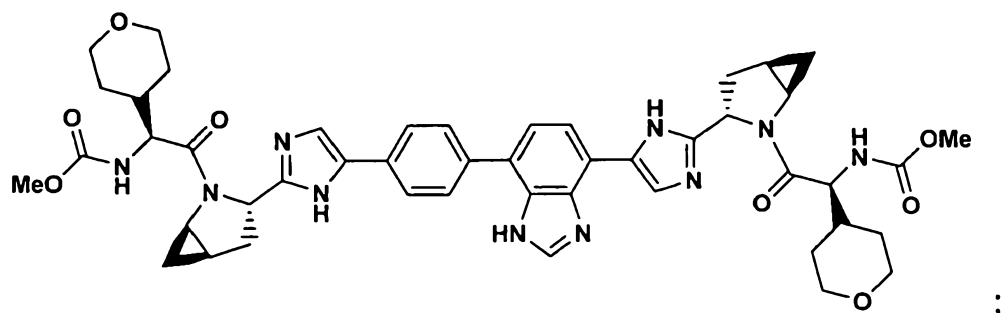
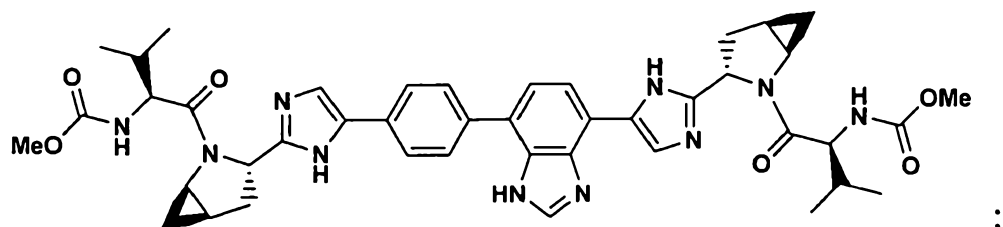
R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基；且

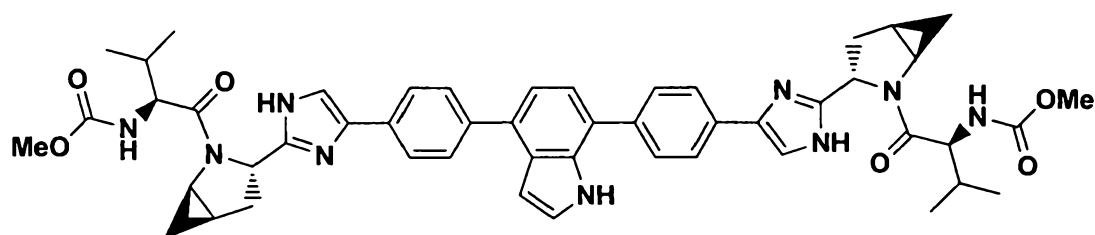
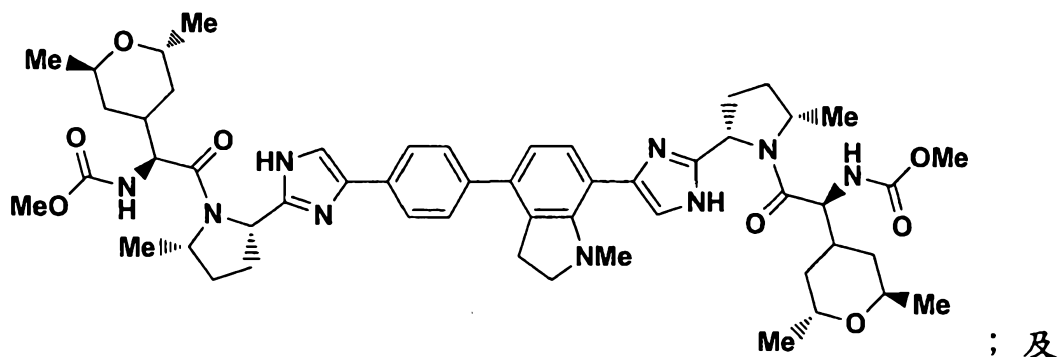
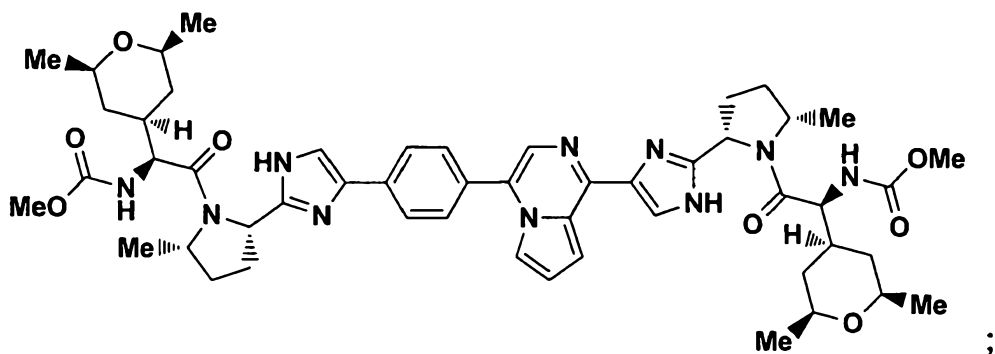
R^x 及 R^y 獨立地選自氫及烷基。

7. 一種化合物，其係選自









或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。
9. 如請求項8之組合物，其進一步包含一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物。
10. 如請求項9之組合物，其中該等其他化合物中至少一者為干擾素或病毒唑(ribavirin)。
11. 如請求項10之組合物，其中該干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、聚乙二醇化干擾素 λ 、複合干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴母細胞干擾素 τ 。
12. 如請求項9之組合物，其中該等其他化合物中至少一者有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、

HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV進入、HCV組裝、HCV釋出(egress)、HCV NS5A蛋白及IMPDH之目標的功能，以治療HCV感染。

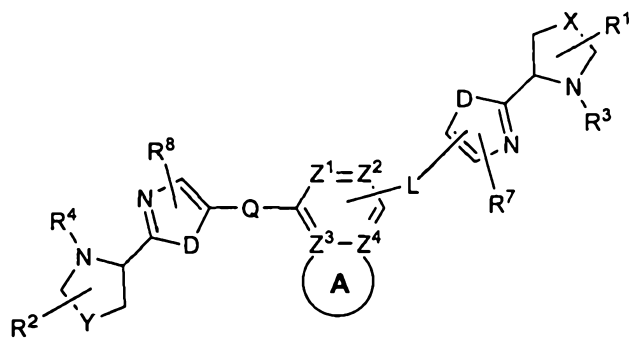
13. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療患者HCV感染之藥劑。
14. 如請求項13之用途，其中該藥劑進一步包含1或2種具有抗HCV活性之其他化合物或在1或2種具有抗HCV活性之其他化合物之前、之後或同時使用。
15. 如請求項14之用途，其中該等其他化合物中至少一者為干擾素或病毒唑。
16. 如請求項13之用途，其中干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、聚乙二醇化干擾素 λ 、複合干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴母細胞干擾素 τ 。
17. 如請求項13之用途，其中該等其他化合物中至少一者有效抑制選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV進入、HCV組裝、HCV釋出、HCV NS5A蛋白及IMPDH之目標的功能，以治療HCV感染。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)