



(21)申請案號：110114971

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D207/16 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P37/08 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/04/29

中國大陸

202010355360.9

(71)申請人：大陸商廣東東陽光藥業有限公司(中國大陸) SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.

(CN)

中國大陸

(72)發明人：餘天柱 YU, TIANZHU (CN)；劉兵 LIU, BING (CN)；張仕國 ZHANG, SHIGUO

(CN)；張英俊 ZHANG, YINGJUN (CN)

(74)代理人：趙嘉文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 269 頁

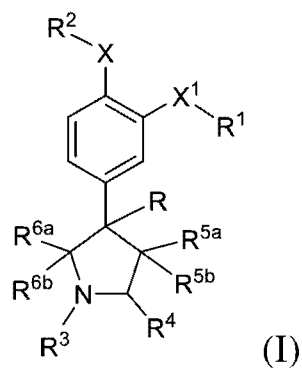
(54)名稱

取代的氮雜五元環類化合物及其在藥物中的應用

(57)摘要

本發明屬於藥物領域，涉及一類取代的氮雜五元環類化合物及其在藥物中的應用。具體地，本發明涉及如式 (I) 所示的化合物，或式 (I) 所示化合物的立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、酯、藥學上可接受的鹽或前藥；還涉及包含所述化合物的藥物組合物及其用途和使用方法。特別地，本發明所述的化合物是 PDE4 抑制劑，用於治療 PDE4 相關的疾病，例如特應性皮炎 (AD) 或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

特徵化學式：





202146384

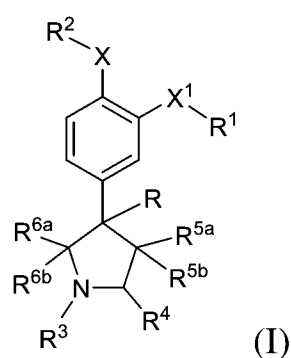
【發明摘要】

【中文發明名稱】 取代的氮雜五元環類化合物及其在藥物中的應用

【中文】本發明屬於藥物領域，涉及一類取代的氮雜五元環類化合物及其在藥物中的應用。具體地，本發明涉及如式（I）所示的化合物，或式（I）所示化合物的立體異構體、幾何異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、酯、藥學上可接受的鹽或前藥；還涉及包含所述化合物的藥物組合物及其用途和使用方法。特別地，本發明所述的化合物是PDE4抑制劑，用於治療PDE4相關的疾病，例如特應性皮炎（AD）或慢性阻塞性肺病（COPD）。

【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 取代的氮雜五元環類化合物及其在藥物中的應用

【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物領域，具體涉及取代的氮雜五元環類化合物、包含所述化合物的藥物組合物及其在藥物中的用途和使用方法。特別地，本發明所述的化合物是PDE4抑制劑，用於治療PDE4相關的疾病，例如特應性皮炎（AD）或慢性阻塞性肺病（COPD）。

【先前技術】

【0002】 環磷酸腺苷（cAMP）和環磷酸鳥苷（cGMP）是細胞內兩種重要的第二信使，主要通過啟動蛋白激酶A（PKA）和蛋白激酶G（PKG）途徑參與能量代謝、記憶、免疫反應、視覺及嗅覺形成等生理活動，其細胞內濃度的調節主要由腺（鳥）苷酸環化酶的合成和磷酸二酯酶（PDEs）的水解作用之間的平衡決定。PDEs能特異性地以3,5-環核苷酸為底物，催化細胞內的cGMP和cAMP水解生成相應的無活性的5-磷酸腺苷，從而影響生物體的各種代謝功能。因此，抑制PDEs對引起許多細胞活性是一種很有效的途徑，能影響炎症細胞和免疫細胞活化及平滑肌細胞收縮反應。

【0003】 磷酸二酯酶（PDEs）迄今已報導有11個基因家族，每個家族又包括多個亞家族。PDEs分佈於多個組織中，其抑制劑具有廣泛的生理作用，其中PDE4、PDE7和PDE8主要特異性水解cAMP，PDE5、PDE6和PDE9特異性水解cGMP，而PDE1、PDE2、PDE3、PDE10和PDE11則對cAMP和cGMP都起作

用。其中PDE4主要分佈於各種炎性細胞內，其組織分佈說明它與中樞神經系統和免疫系統息息相關，其抑制劑可用於治療各種疾病，包括過敏性和炎症疾病、糖尿病、中樞神經系統疾病和疼痛。

【0004】目前，對PDE4的研究主要集中在免疫及炎症相關疾病中，世界上許多著名的製藥公司都把PDE4作為慢性炎症相關疾病的靶點。PDE4抑制劑發揮抗炎作用主要通過以下幾種途徑：（1）抑制多種炎症介質的活性；（2）抑制細胞黏附因數的上調和表達；（3）抑制血白細胞的活化；（4）誘導細胞凋亡；（5）誘導具有抑制活性的細胞因數的生成（如白細胞介素-6）；（6）誘導兒茶酚胺類物質和內源性激素的釋放。第一代PDE4抑制劑主要有茶鹼、咯利普蘭（Rolipram）和吡拉米司特（Piclamilast）等，咯利普蘭對神經系統疾病，如帕金森病、抑鬱症和焦慮等都具有一定的治療作用。但第一代PDE4抑制劑由於嚴重的噁心、嘔吐等副作用，在臨床上的應用受到了限制；第二代PDE4抑制劑有羅氟司特（Roflumilast）和西洛司特（Cilomilast）等，其中羅氟司特用於COPD的治療，對其他炎症性疾病也有一定的治療效果，如潰瘍性結腸炎和克羅恩病。第三代PDE4抑制劑阿普斯特（Apremilast）已經用於自身免疫性疾病如銀屑病的治療，且副作用更小，病人更易耐受。WO/2000/064260揭露了PDE4抑制劑Ro 20-1724 1%霜劑治療銀屑病有效。WO 2000/009504揭露了另一個PDE4抑制劑CP-80633（0.5%軟膏），其明顯的改善了特應性皮炎的臨床計分（紅斑、硬結和表皮脫落）。但是，臨床上仍需要更多的可以有效治療特應性皮炎的PDE4抑制劑。

【發明內容】

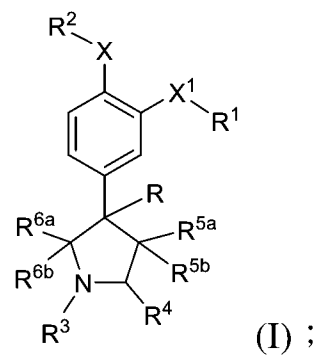
【0005】 以下僅概括說明本發明的一些方面，並不局限於此。這些方面和其他部分在後面有更完整的說明。本說明書中的所有參考文獻通過整體引用於此。當本說明書的公開內容與引用文獻有差異時，以本說明書的公開內容為準。

【0006】 本發明提供了一類具有4型磷酸二酯酶 (Phosphodiesterase-4, PDE4) 抑制活性的化合物，用於製備預防、治療或減輕與PDE4有關的呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病或非胰島素依賴糖尿病的藥物，比如慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮喘、慢性肺炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中支氣管炎為急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎、閉塞性細支氣管炎、過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎等；本發明化合物能夠很好地抑制PDE4，同時具有優良的理化性質以及藥代動力學性質。

【0007】 本發明也提供了這些化合物的製備方法和包含這些化合物的藥物組合物以及使用這些化合物或組合物治療哺乳動物，尤其是人類的上述疾病的方法。

【0008】 具體地說：

【0009】 一方面，本發明涉及一種如式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立體異構體，互變異構體，氫氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或它們的前藥，



【0010】 其中：

【0011】 R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-10 個原子組成的雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $C(=O)-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基或 5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基；

【0012】 X 和 X^1 各自獨立地為鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_t-$ ；

【0013】 R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(=O)_t-$ 、 C_{1-6} 烷氧基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $S(=O)_t-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- $C(=O)-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- $S(=O)_t-$ 、 $-C(=O)-NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_t-NR^dR^e$ 、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、5-10 個原子組成的雜芳基- $C(=O)-$ 、 C_{6-10} 芳基- $S(=O)_t-$ 或 5-10 個原子組成的雜芳基- $S(=O)_t-$ ，其中 R^3 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^6 所取代；

【0014】 各 R^6 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基或 C_{1-4} 烷基-C(=O)-N(R^c)-；

【0015】 R^4 為-(CH₂)_m-L-(CH₂)_n-G；

【0016】 L 為鍵、-O-、-S-、-NR^x-、-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-、-NR^x-C(=O)-O-、-S(=O)_t-、-C(=O)-或-C(=O)-O-；

【0017】 優選地，L 為-O-、-S-、-NR^x-、-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-、-NR^x-C(=O)-O-、-S(=O)_t-、-C(=O)-或-C(=O)-O-，其中，-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-和-NR^x-C(=O)-O-的左端分別與(CH₂)_m連接，右端分別與(CH₂)_n連接，-C(=O)-O-的右端與(CH₂)_m連接，左端與(CH₂)_n連接；

【0018】 其中，各 R^x 和 R^y 獨立地為氫、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-或 C_{1-6} 烷氧基-C(=O)- C_{1-6} 亞烷基；

【0019】 G 為 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；其中，G 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^7 所取代；

【0020】 各 R^7 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、-C(=O)-NR^aR^b、-S(=O)_t-NR^aR^b、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷氧基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-、 C_{1-6} 烷氧基-

C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-O-、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；

【0021】 各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氖、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、C₃₋₈ 環烷基-C₁₋₆ 亞烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基-C₁₋₆ 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基-C₁₋₆ 亞烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)_t-或 C₁₋₆ 烷基-C(=O)-，其中各 R^a 和 R^b 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、C₁₋₆ 烷氧基 C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-N(R^c)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基的基團所取代；

【0022】 各 R^d 和 R^e 獨立地為氫、氖、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、C₃₋₈ 環烷基-C₁₋₆ 亞烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基-C₁₋₆ 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基-C₁₋₆ 亞烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)_t-或 C₁₋₆ 烷基-C(=O)-，其中各 R^d 和 R^e 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、C₁₋₆ 烷氧基 C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-N(R^c)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基的基團所取代；

【0023】 各 R^c 獨立地為氫、氖、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

【0024】 R 為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

【0025】 R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥

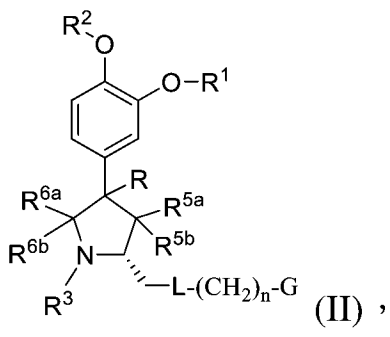
基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

【0026】 t 為 1 或 2 ；

【0027】 n 為 0、1、2、3 或 4 ；

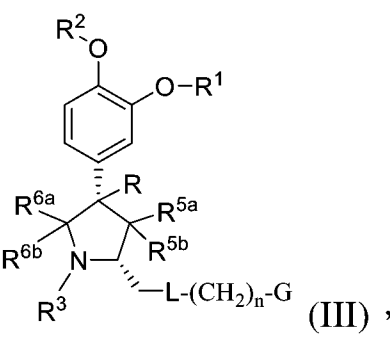
【0028】 m 為 1、2、3 或 4 。

【0029】 其中一些實施方案是，本發明所述的化合物為式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽它們的前藥：



【0030】 其中，各 R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R、G、L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0031】 其中一些實施方案是，本發明所述的化合物為式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽它們的前藥：



【0032】 其中，各 R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R、G、L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0033】 其中一些實施方案是， R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基亞甲基、環丙基亞乙基、環丁基亞甲基、環丁基亞乙基、環戊基亞甲基、環戊基亞乙基、環己基亞甲基、環己基亞乙基、 $CH_3C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CHC(=O)-$ 、環丙基- $C(=O)-$ 、環丁基- $C(=O)-$ 、環戊基- $C(=O)-$ 、環己基- $C(=O)-$ 、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呋啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基- C_{1-3} 亞烷基、萘基- C_{1-3} 亞烷基、吡啶基- C_{1-3} 亞烷基、嘧啶基- C_{1-3} 亞烷基、呋喃基- C_{1-3} 亞烷基、噻吩基- C_{1-3} 亞烷基、吡咯基- C_{1-3} 亞烷基、吡唑基- C_{1-3} 亞烷基、噻唑基- C_{1-3} 亞烷基、惡唑基- C_{1-3} 亞烷基、三氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、四氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、呋嗪基- C_{1-3} 亞烷基、呋啶基- C_{1-3} 亞烷基、嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、硫代嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、四氫吡喃基- C_{1-3} 亞烷基或吡咯烷基- C_{1-3} 亞烷基；

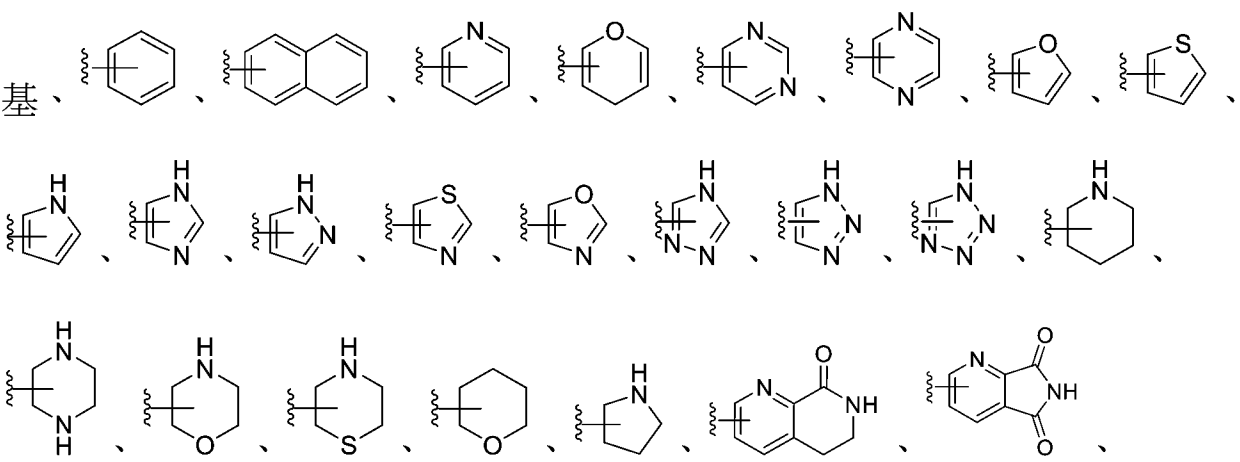
【0034】 R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $CH_3-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-C(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CH-C(=O)-$ 、 $CH_3-S(=O)_2-$ 、 $CH_3CH_2-S(=O)_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-S(=O)_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-S(=O)_2-$ 、 $CH_3-O-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-O-C(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CH-O-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 或 $-C(=O)-NH_2$ ，其中 R^3 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^6 所取代；

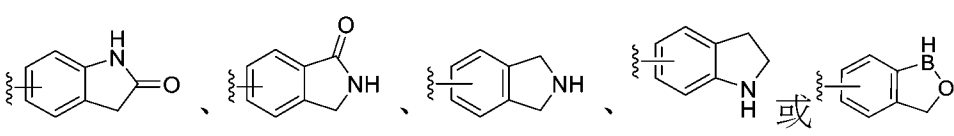
【0035】 各 R^6 獨立地為氖、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羥基、氨基、氰基、氧代、甲基、乙基、正丙基、異丙基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、-

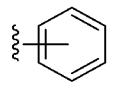
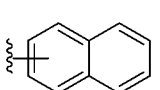
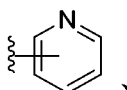
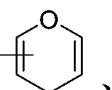
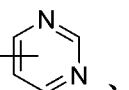
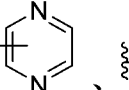
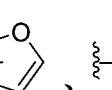
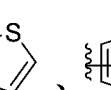
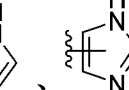
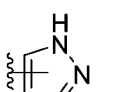
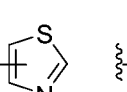
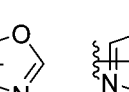
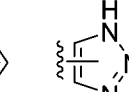
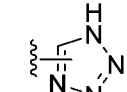
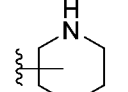
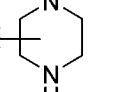
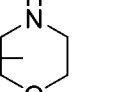
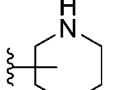
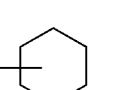
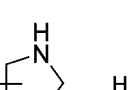
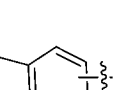
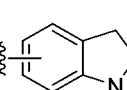
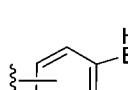
CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、甲氨基、乙氨基或正丙基氨基。

【0036】 其中一些實施方案是，各 R^x 和 R^y 獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、C₁₋₄ 鹵代烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基-C₁₋₃ 亞烷基、環丁基-C₁₋₃ 亞烷基、環戊基-C₁₋₃ 亞烷基、環己基-C₁₋₃ 亞烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃ 亞烷基、萘基-C₁₋₃ 亞烷基、吡啶基-C₁₋₃ 亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃ 亞烷基、呋喃基-C₁₋₃ 亞烷基、噻吩基-C₁₋₃ 亞烷基、吡咯基-C₁₋₃ 亞烷基、吡唑基-C₁₋₃ 亞烷基、噻唑基-C₁₋₃ 亞烷基、惡唑基-C₁₋₃ 亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃ 亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃ 亞烷基、呋嗪基-C₁₋₃ 亞烷基、哌嗪基-C₁₋₃ 亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃ 亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃ 亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃ 亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃ 亞烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-或 C₁₋₃ 烷氧基-C(=O)-C₁₋₃ 亞烷基。

【0037】 其中一些實施方案是，G 為環丙基、環丁基、環戊基、環己



 ; 其中 G 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R⁷ 所取代；

【0038】 各 R⁷ 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-C(=O)-NR^aR^b、-S(=O)₂-NR^aR^b、C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NH-、C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NH-、C₁₋₄ 烷氧基-C(=O)-NH-、CH₃-C(=O)-、CH₃CH₂-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-、(CH₃)₂CH-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、CH₃-S(=O)₂-、CH₃CH₂-S(=O)₂-、CH₃CH₂CH₂-S(=O)₂-、(CH₃)₂CH-S(=O)₂-、CH₃O-C(=O)-、CH₃CH₂O-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂O-C(=O)-、(CH₃)₂CHO-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(=O)-、CH₃-C(=O)-O-、CH₃CH₂-C(=O)-O-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-O-、(CH₃)₂CH-C(=O)-O-、CH₃CH₂CH₂CH₂-C(=O)-O-、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或 ；其中各 R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。

【0039】 其中一些實施方案是，各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-

CHCl₂、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呋啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃亞烷基、萘基-C₁₋₃亞烷基、吡啶基-C₁₋₃亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃亞烷基、呋喃基-C₁₋₃亞烷基、噻吩基-C₁₋₃亞烷基、吡咯基-C₁₋₃亞烷基、吡唑基-C₁₋₃亞烷基、噻唑基-C₁₋₃亞烷基、惡唑基-C₁₋₃亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃亞烷基、呋嗪基-C₁₋₃亞烷基、呋啶基-C₁₋₃亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃亞烷基、C₁₋₃烷基-S(=O)₂-或 C₁₋₃烷基-C(=O)-；其中各 R^a和 R^b獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、C₁₋₃烷氧基 C(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)-NH-、C₁₋₃烷基-S(=O)_t-NH-、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、*N*-甲基氨基、*N*-乙基氨基、*N*'*N*-二甲基氨基、*N*'*N*-二乙基氨基或 *N*'*N*-甲基乙基氨基的基團所取代。

【0040】 另一方面，本發明提供一種藥物組合物，包含本發明所述的化合物。

【0041】 其中一些實施方案是，本發明所述的藥物組合物，其進一步地包含藥學上可接受的載體、賦形劑、附加劑、輔劑和媒介物中的至少一種。

【0042】 其中一些實施方案是，本發明所述的藥物組合物，其進一步地包含附加治療劑，其中所述的附加治療劑是：丙酮酸鈉、多索茶鹼、替托司特、泰魯司特、茶鹼、福莫特羅、沙美特羅、氟替卡松丙酸酯、咯利普蘭、吡

拉米斯特、西洛司特、茚達特羅、奧達特羅、米地司坦、齊流通、沙丁醇胺、卡莫昔羅、布地奈德、二丙酸倍氯米松、曲安奈德、氟尼縮松、糠酸莫米松、羅氟奈德、環索奈德、異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托溴銨、格隆溴銨、蕪地溴銨、維蘭特羅、阿地溴銨、Benralizumab、Tralokinumab、瑞伐托酯、克瑞沙硼、氟輕鬆醋酸酯、去羥米松、莫美他松、曲安西龍、倍他米松、阿氯米松、地索奈德、氫化可的松、氯倍他索、鹵貝他索、二氟拉松、美普克萊、他克莫司、吡美莫司、他紮羅汀、環孢素、阿普斯特、E-6005、OPA-15406、LEO-29102、DRM02、羅氟司特、異丁司特、托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼、烏帕替尼、WBI-1001、MRX-6、GSK2981278、杜魯單抗、來金珠單抗、尼莫利珠單抗、曲洛吉努單抗、依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗、尤特可單抗、塞庫吉努、奧馬珠、CIM-331、戈利木單抗和聚乙二醇化賽、妥珠單抗、卡泊三醇、骨化三醇、阿利維 A 酸、VTP-38543、ZPL-389、阿瑞匹坦、曲地匹坦、弗維普蘭特、OC-459、SUN 13834、SB-011、VTP-43742、ARN6039、TAK-828、JTE-451、PF-04965842、PF-06651600、PF-06700841、PF-06650833、GR-MD-02 或它們的組合。

【0043】 另一方面，本發明提供本發明所述的化合物或本發明所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，其中所述藥物用於預防、治療或減輕與 4 型磷酸二酯酶有關的疾病。

【0044】 其中一些實施方案是，本發明所述的用途，其中，所述與 4 型磷酸二酯酶有關的疾病為呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病、肺纖維化或非胰島素依賴糖尿病；

【0045】 其中，所述的呼吸疾病為：慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮

喘、慢性肺炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中，支氣管炎為急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎或閉塞性細支氣管炎；

【0046】 其中，所述的炎症為：過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎。

【0047】 另一方面，本發明提供一種預防、治療或減輕與 4 型磷酸二酯酶有關的疾病的方法，其包含給予患者本發明所述的化合物或本發明所述的藥物組合物的有效治療量。

【0048】 其中一些實施方案是，本發明所述的方法，其中，所述與 4 型磷酸二酯酶有關的疾病為呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病、肺纖維化或非胰島素依賴糖尿病；

【0049】 其中，所述的呼吸疾病為：慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮喘、慢性肺炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中，支氣管炎為急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎或閉塞性細支氣管炎；

【0050】 其中，所述的炎症為：過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎。

【0051】 另一方面，本發明提供本發明所述的化合物或本發明所述的藥

物組合物用於預防、治療或減輕患者 4 型磷酸二酯酶有關的疾病。

【0052】 其中一些實施方案是，本發明所述的化合物或藥物組合物用於預防、治療或減輕患者 4 型磷酸二酯酶有關的疾病，其中，所述與 4 型磷酸二酯酶有關的疾病為呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病、肺纖維化或非胰島素依賴糖尿病；

【0053】 其中，所述的呼吸疾病為：慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮喘、慢性肺炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中支氣管炎為急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎或閉塞性細支氣管炎；

【0054】 其中，所述的炎症為：過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎。

【0055】 本發明另一方面涉及式 (I)、(II) 或(III)所示的化合物的製備、分離和純化的方法。

【0056】 前面所述內容只概述了本發明的某些方面，但並不限於這些方面。這些方面及其他方面的內容將在下面作更加具體完整的描述。

【實施方式】

【0057】 定義和一般術語

【0058】 現在詳細描述本發明的某些實施方案，其實施例由隨附的結構式和化學式說明。本發明意圖涵蓋所有的替代、修改和等同技術方案，它們均

包括在如權利要求定義的本發明範圍內。本領域技術人員應認識到，許多與本發明所述類似或等同的方法和材料能夠用於實踐本發明。本發明絕不限於本發明所述的方法和材料。在所結合的文獻、專利和類似材料的一篇或多篇與本申請不同或相矛盾的情況下(包括但不限於所定義的術語、術語應用、所描述的技術，等等)，以本申請為準。

【0059】 應進一步認識到，本發明的某些特徵，為清楚可見，在多個獨立的實施方案中進行了描述，但也可以在單個實施例中以組合形式提供。反之，本發明的各種特徵，為簡潔起見，在單個實施方案中進行了描述，但也可以單獨或以任意適合的子組合提供。

【0060】 除非另外說明，本發明所使用的所有科技術語具有與本發明所屬領域技術人員的通常理解相同的含義。本發明涉及的所有專利和公開出版物通過引用方式整體併入本發明。

【0061】 除非另外說明，應當應用本發明所使用的下列定義。出於本發明的目的，化學元素與元素週期表CAS版，和《化學和物理手冊》，第75版，1994一致。此外，有機化學一般原理可參考 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007中的描述，其全部內容通過引用併入本發明。

【0062】 除非另有說明或者上下文中有明顯的衝突，本文所使用的冠詞“一”、“一個（種）”和“所述”旨在包括“至少一個”或“一個或多個”。因此，本文所使用的這些冠詞是指一個或多於一個（即至少一個）賓語的冠詞。例如，“一組分”指一個或多個組分，即可能有多於一個的組分被考慮在所述實施方案的實施方式中採用或使用。

【0063】 本發明所使用的術語“受試物件”是指動物。典型地所述動物是哺乳動物。受試物件，例如也指靈長類動物 (例如人類，男性或女性)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥等。在某些實施方案中，所述受試物件是靈長類動物。在其他實施方案中，所述受試物件是人。本發明所使用的術語“患者”是指人 (包括成人和兒童或者其他動物)。在一些實施方案中，“患者”是指人。

【0064】 術語“包含”為開放式表達，即包括本發明所指明的內容，但並不排除其他方面的內容。

【0065】 術語“立體異構體”是指具有相同化學構造，但原子或基團在空間上排列方式不同的化合物。立體異構體包括對映異構體、非對映異構體、構象異構體（旋轉異構體）、幾何（順/反）異構體、阻轉異構體，等等。

【0066】 術語“手性”是具有與其鏡像不能重疊性質的分子；而“非手性”是指與其鏡像可以重疊的分子。

【0067】 術語“對映異構體”是指一個化合物的兩個不能重疊但互成鏡像關係的異構體。

【0068】 術語“非對映異構體”是指有兩個或多個手性中心並且其分子不互為鏡像的立體異構體。非對映異構體具有不同的物理性質，如熔點、沸點、光譜性質和反應性。非對映異構體混合物可通過高分辨分析操作如電泳和色譜，例如HPLC來分離。

【0069】 本發明所使用的立體化學定義和規則一般遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E.and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

【0070】 許多有機化合物以光學活性形式存在，即它們具有使平面偏振

第16頁，共 251 頁(發明說明書)

光的平面發生旋轉的能力。在描述光學活性化合物時，使用首碼D和L或R和S來表示分子關於其一個或多個手性中心的絕對構型。首碼 d 和l 或 (+) 和 (-) 是用於指定化合物所致平面偏振光旋轉的符號，其中 (-) 或 l 表示化合物是左旋的，首碼為 (+) 或 d 的化合物是右旋的。一種具體的立體異構體是對映異構體，這種異構體的混合物稱作對映異構體混合物。對映異構體的50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，當在化學反應或過程中沒有立體選擇性或立體特異性時，可出現這種情況。

【0071】 本發明公開化合物的任何不對稱原子（例如，碳等）都可以以外消旋或對映體富集的形式存在，例如 (R)-、(S)- 或 (R,S)-構型形式存在。在某些實施方案中，各不對稱原子在 (R)- 或 (S)- 構型方面具有至少50%對映體過量，至少60%對映體過量，至少70%對映體過量，至少80%對映體過量，至少90%對映體過量，至少95%對映體過量，或至少99%對映體過量。

【0072】 依據起始物料和方法的選擇，本發明化合物可以以可能的異構體中的一個或它們的混合物，例如外消旋體和非對應異構體混合物（這取決於不對稱碳原子的數量）的形式存在。光學活性的 (R)- 或 (S)- 異構體可使用手性合成子或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。如果化合物含有一個雙鍵，取代基可能為E或Z構型；如果化合物中含有二取代的環烷基，環烷基的取代基可能有順式或反式構型。

【0073】 所得的任何立體異構體的混合物可以依據組分物理化學性質上的差異被分離成純的或基本純的幾何異構體，對映異構體，非對映異構體，例如，通過色譜法和/或分步結晶法。

【0074】 可以用已知的方法將任何所得終產物或中間體的外消旋體通過本領域技術人員熟悉的方法拆分成光學對映體，如，通過對獲得的其非對映異

構的鹽進行分離。外消旋的產物也可以通過手性色譜來分離，如，使用手性吸附劑的高效液相色譜 (HPLC)。特別地，對映異構體可以通過不對稱合成製備，例如，可參考Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；*Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012)；Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilensky, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)；*Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

【0075】術語“互變異構體”或“互變異構形式”是指具有不同能量的可通過低能壘 (low energy barrier) 互相轉化的結構異構體。若互變異構是可能的（如在溶液中），則可以達到互變異構體的化學平衡。例如，質子互變異構體 (proton tautomer)（也稱為質子轉移互變異構體 (prototropic tautomer)）包括通過質子遷移來進行的互相轉化，如酮-烯醇異構化和亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體 (valence tautomer) 包括通過一些成鍵電子的重組來進行的互相轉化。酮-烯醇互變異構的具體實例是戊烷-2,4-二酮和4-羥基戊-3-烯-2-酮互變異構體的互變。互變異構的另一個實例是酚-酮互變異構。酚-酮互變異構的一個具體實例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互變異構體的互變。除非另外指出，本發明化合物的所有互變異構體形式都在本發明的範圍之內。

【0076】像本發明所描述的，本發明的化合物可以任選地被一個或多個取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像實施例裡面特殊的例子，子類，和本發明所包含的一類化合物。

【0077】 一般而言，術語“取代的”表示所給結構中的一個或多個氫原子被具體取代基所取代。除非其他方面表明，一個取代的基團可以有一個取代基在基團各個可取代的位置進行取代。當所給出的結構式中不止一個位置能被選自具體基團的一個或多個取代基所取代，那麼取代基可以相同或不同地在各個位置取代。

【0078】 術語“任選地被.....所取代”表示所述結構是未取代的或者被一個或多個本發明所述的取代基取代。本發明所述的取代基包括，但不限於，氖，氟，氯，溴，碘，氰基，羥基，氨基，羧基，疊氮基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷硫基，烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巯基，硝基，芳氧基，雜芳氧基，氧代，鹵代烷基，鹵代烷氧基，羥基取代的烷基，羥基取代的烷氧基，氨基取代的烷基，氰基取代的烷基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-O-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-S(=O)₂-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-S(=O)₂-，羧基烷氧基，NH₂-C(=O)-，NH₂-S(=O)₂-，芳基-亞烷基，雜芳基-亞烷基，雜環基-亞烷基，環烷基-亞烷基，等等。

【0079】 另外，需要說明的是，除非以其他方式明確指出，在本發明中所採用的描述方式“各...獨立地為”與“...各自獨立地為”和“...獨立地為”可以互換，均應做廣義理解，其既可以是指在不同基團中，相同符號之間所表達的具體選項之間互相不影響，也可以表示在相同的基團中，相同符號之間所表達的具體選項之間互相不影響。例如，結構式“-C(=O)-N(R_pR_q)”和結構式“-C₁₋₆亞烷基-N(R_pR_q)”兩者之間 R_p 的具體選項互相之間不受影響。

【0080】 在本說明書的各部分，本發明公開化合物的取代基按照基團種

類或範圍公開。特別指出，本發明包括這些基團種類和範圍的各個成員的每一個獨立的次級組合。例如，術語“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”特別指獨立公開的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和 C₆烷基。

【0081】 在本發明的各部分，描述了連接取代基。當該結構清楚地需要連接基團時，針對該基團所列舉的馬庫什變數應理解為連接基團。例如，如果該結構需要連接基團並且針對該變數的馬庫什基團定義列舉了如“烷基”或“芳基”，則應該理解，該“烷基”或“芳基”分別代表連接的亞烷基基團或亞芳基基團。

【0082】 本發明使用的術語“烷基”或“烷基基團”，表示含有 1 至 20 個碳原子，飽和的直鏈或支鏈一價烴基基團，其中，所述烷基基團可以任選地被一個或多個本發明描述的取代基所取代，其中所述的取代基是，氖，氟，氯，溴，碘，氰基，羥基，氨基，羧基，疊氮基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷氨基，烷硫基，烷基，烯基，炔基，雜環基，環烷基，巯基，硝基，芳氧基，雜芳氧基，氧代，鹵代烷基，鹵代烷氧基，羥基取代的烷基，羥基取代的烷氧基，氨基取代的烷基，氰基取代的烷基，羥基取代的烷基-C(=O)-，烷基-C(=O)-，烷基-O-C(=O)-，烷基-S(=O)-，烷基-S(=O)₂-，羥基取代的烷基-S(=O)-，羥基取代的烷基-S(=O)₂-，羧基烷氧基，NH₂-C(=O)-，NH₂-S(=O)₂-，芳基-亞烷基，雜芳基-亞烷基，雜環基-亞烷基，環烷基-亞烷基，等等。除非另外詳細說明，烷基基團含有 1-20 個碳原子。在一些實施方案中，烷基基團含有 1-12 個碳原子；在另一些實施方案中，烷基基團含有 1-6 個碳原子；在又一些實施方案中，烷基基團含有 1-4 個碳原子；還在一些實施方案中，烷基基團含有 1-3 個碳原子。

【0083】 烷基基團的實例包含，但並不限於，甲基 (Me、 $-\text{CH}_3$)，乙基 (Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正丙基 (*n*-Pr、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，異丙基 (*i*-Pr、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，正丁基 (*n*-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，異丁基 (*i*-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，仲丁基 (*s*-Bu、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，叔丁基 (*t*-Bu、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)，正戊基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正己基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)，2-甲基-2-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)，正庚基，正辛基，等等。

【0084】 術語“亞烷基”表示從飽和的直鏈或支鏈烴中去掉兩個氫原子所得到的飽和的二價烴基基團。除非另外詳細說明，亞烷基基團含有 1-12 個碳原子。在一些實施方案中，亞烷基基團含有 1-6 個碳原子；在另一些實施方案中，亞烷基基團含有 1-4 個碳原子；在又一些實施方案中，亞烷基基團含有 1-3 個碳原子；還在一些實施方案中，亞烷基基團含有 1-2 個碳原子。這樣的實例包括亞甲基 ($-\text{CH}_2-$)，亞乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，亞丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，亞異丙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 等等。

【0085】 術語“烯基”表示含有 2-12 個碳原子的直鏈或支鏈一價烴基，其中至少有一個不飽和位點，即有一個碳-碳 sp^2 雙鍵，其中，所述烯基基團可以任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代，其包括 "cis" 和 "trans" 的定位，或者 "E" 和 "Z" 的定位。在一些實施方案中，烯基基團包含 2-8 個碳原

子；在另一些實施方案中，烯基基團包含 2-6 個碳原子；在又一些實施方案中，烯基基團包含 2-4 個碳原子。烯基基團的實例包括，但並不限於，乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 等等。

【0086】術語“炔基”表示含有 2-12 個碳原子的直鏈或支鏈一價烴基，其中至少有一個不飽和位點，即有一個碳-碳 sp 三鍵，其中，所述炔基基團可以任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。在一些實施方案中，炔基基團包含 2-8 個碳原子；在另一些實施方案中，炔基基團包含 2-6 個碳原子；在又一些實施方案中，炔基基團包含 2-4 個碳原子。炔基基團的實例包括，但並不限於，乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$) 等等。

【0087】術語“羧基”，無論是單獨使用還是和其他術語連用，如“羧烷基”，表示 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{COOH}$ 。

【0088】術語“氘”表示單個氘原子。例如，一個氘原子取代甲基中的一個氫原子，形成單-氘代甲基 ($-\text{CDH}_2$)，兩個氘原子取代甲基中的兩個氫原子，形成雙-氘代甲基 ($-\text{CD}_2\text{H}$)，以及三個氘原子取代甲基中的三個氫原子，形成三-氘代甲基 ($-\text{CD}_3$)。

【0089】在本發明中所使用的術語“不飽和的”表示基團中含有一個或多個不飽和度。

【0090】術語“雜原子”是指 O、S、N、P、B 和 Si，包括 N、S 和 P 任何氧化態的形式；伯、仲、叔胺和季銨鹽的形式；或者雜環中氮原子上的氫被取代的形式，例如，N (像 3,4-二氫-2H-吡咯基中的 N)，NH (像吡咯烷基中的 NH) 或 NR (像 N-取代的吡咯烷基中的 NR)。

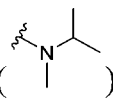
【0091】術語“鹵素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。

【0092】術語“烷氧基”表示烷基基團通過氧原子與分子其餘部分相連，其中烷基基團具有如本發明所述的含義。除非另外詳細說明，所述烷氧基基團含有 1-12 個碳原子。在一些實施方案中，烷氧基基團含有 1-6 個碳原子；在另一些實施方案中，烷氧基基團含有 1-4 個碳原子；在又一些實施方案中，烷氧基基團含有 1-3 個碳原子。所述烷氧基基團可以任選地被一個或多個本發明描述的取代基所取代。

【0093】烷氧基基團的實例包括，但並不限於，甲氧基 (MeO、-OCH₃)，乙氧基 (EtO、-OCH₂CH₃)，1-丙氧基 (*n*-PrO、*n*-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃)，2-丙氧基 (*i*-PrO、*i*-丙氧基、-OCH(CH₃)₂)，1-丁氧基 (*n*-BuO、*n*-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-1-丙氧基 (*i*-BuO、*i*-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂)，2-丁氧基 (*s*-BuO、*s*-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)，2-甲基-2-丙氧基 (*t*-BuO、*t*-丁氧基、-OC(CH₃)₃)，1-戊氧基 (*n*-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊氧基 (-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊氧基 (-OCH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁氧基 (-OC(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁氧基 (-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂)，3-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂)，2-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，等等。

【0094】術語“烷氨基”表示氨基 (-NH₂) 上的兩個氫原子獨立任選的被相同或不同的烷基基團所取代，包括 *N*-烷基氨基或 *N*'*N*-二烷基氨基，其中烷基基團具有如本發明所述的含義。除非另外詳細說明，所述烷氨基基團含有 1-12 個碳原子。在一些實施方案中，烷氨基基團含有 1-6 個碳原子；在另一些實施方案中，烷氨基基團含有 1-4 個碳原子；在又一些實施方案中，烷氨基基團含有 1-3 個碳原子。所述烷氨基基團可以任選地被一個或多個本發明描述的取代

基所取代。

【0095】 烷基基團的實例包括，但並不限於，*N*-甲氨基 (-NHCH₃)，*N*-乙氨基(-NHCH₂CH₃)，*N*'*N*-二甲基氨基 (-N(CH₃)₂)，*N*'*N*-二乙基氨基 (-N(CH₂CH₃)₂)，*N*'*N*-甲基乙基氨基 ()，*N*'*N*-甲基異丙基氨基()，等等。

【0096】 術語“鹵代烷基”或“鹵代烷氧基”表示烷基或烷氧基基團被一個或多個鹵素原子所取代，這樣的實例包含，但並不限於，-CH₂F，-CHF₂，-CF₃，-CH₂CH₂F，-CH₂CHF₂，-CH₂CF₃，-CH₂CH₂CH₂F，-CH₂CH₂CHF₂，-CH₂CH₂CF₃，-CH₂Cl，-CHCl₂，等等。

【0097】 術語“j-k 個原子組成的”，其中各 j 和 k 獨立地為任意非零的自然數，且 k>j；所述“j-k”包括 j、k 和兩者之間的任意自然數。典型地描述分子中成環原子的數目，在所述分子中成環原子的數目是 j-k，所述的原子包括碳原子和/或 O、N、S、P 等雜原子。

【0098】 術語“環烷基”表示含有 3-12 個碳原子的，單價或多價的飽和單環，雙環或三環體系。在一些實施方案中，環烷基包含 3-12 個碳原子；在另一些實施方案中，環烷基包含 3-8 個碳原子；在又一些實施方案中，環烷基包含 3-6 個碳原子。所述環烷基基團可以獨立任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。環烷基的實例包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基，等。

【0099】 術語“環烷基烷基”或“環烷基-亞烷基”可以交換使用，都是指烷基基團被一個或多個環烷基基團所取代，其中烷基基團和環烷基基團具有如本

發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於環丙基-亞甲基、環丙基-亞乙基、環丁基-亞甲基、環丁基-亞乙基、環戊基-亞甲基、環戊基-亞乙基、環己基-亞甲基、環己基-亞乙基等。

【0100】術語“雜環基”和“雜環”在此處可交換使用，都是指包含 3-12 個環原子的飽和或部分不飽和的單環、雙環或三環，其中單環、雙環或三環中不包含芳香環，且至少一個環原子選自氮、磷、硫、硼和氧原子。除非另外說明，雜環基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基團可以任選地被-C(=O)-替代。環的硫原子可以任選地被氧化成 S-氧化物。環的氮原子可以任選地被氧化成 N-氧化物。雜環基的實例包括，但不限於：環氧乙烷基、氮雜環丁基，氧雜環丁基，硫雜環丁基，吡咯烷基，吡咯基，吡唑烷基，咪唑啉基，咪唑烷基，四氫呋喃基，二氫呋喃基，四氫噻吩基，二氫噻吩基，1,3-二氧環戊基，二硫環戊基，四氫吡喃基，二氫吡喃基，四氫噻喃基，呋啶基，四氫吡啶基，嗎啉基，硫代嗎啉基，1-氧代-硫代嗎啉基，1,1-二氧代-硫代嗎啉基，呋嗪基，二噁烷基，二噻烷基，噻噁烷基，高呋嗪基，高呋啶基，氧雜環庚烷基。雜環基中-CH₂-基團被-C(=O)-取代的實例包括，但不限於，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-呋啶酮基和 3,5-二氧代呋啶基。雜環基中硫原子被氧化的實例包括，但不限於，環丁砜基、1,1-二氧代硫代嗎啉基。所述的雜環基基團可以任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。

【0101】術語“雜環基烷基”或“雜環基-亞烷基”可以交換使用，都是指雜環基取代的烷基；其中雜環基和烷基基團具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於硫代嗎啉-4-基甲基，四氫呋喃-3-基甲基，氧雜環丁烷-3-基甲基，吡咯烷-2-基甲基，嗎啉-4-基甲基等。

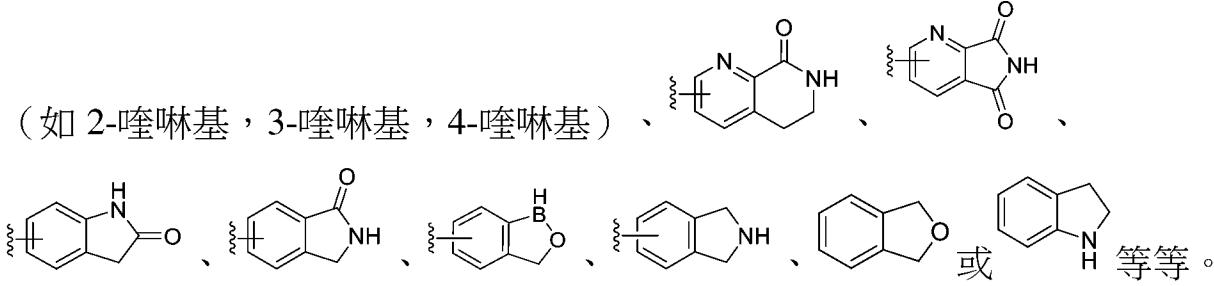
【0102】 術語“芳基”表示含有 6-14 個環原子，或 6-12 個環原子，或 6-10 個環原子的單環、雙環和三環的碳環體系，其中，至少一個環體系是芳香族的，其中每一個環體系包含 3-7 個原子組成的環，且有一個或多個附著點與分子的其餘部分相連。術語“芳基”可以和術語“芳香環”交換使用。芳基基團的實例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基團可以獨立任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。

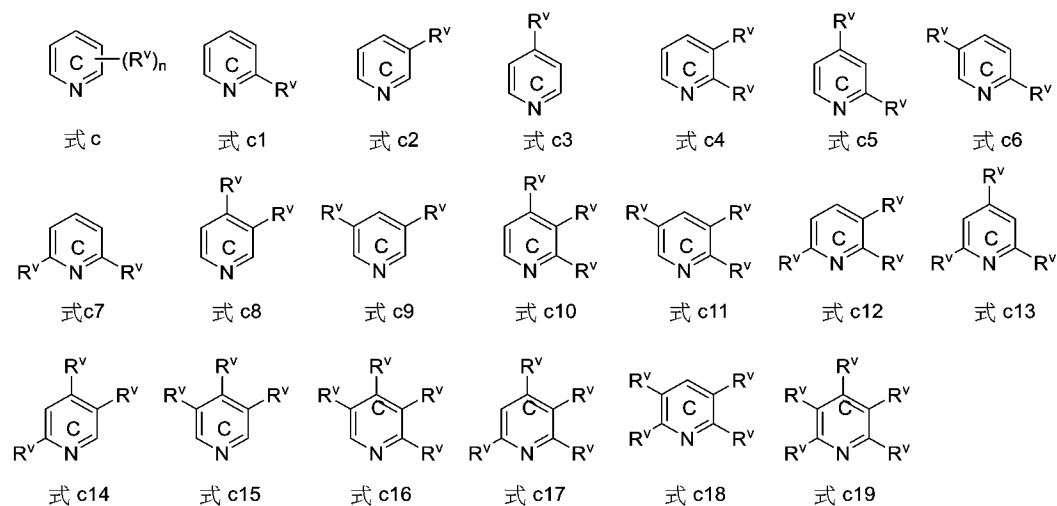
【0103】 術語“芳基烷基”或“芳基-亞烷基”可以交換使用，都是指一個或多個芳基取代的烷基基團，其中所述芳基和烷基具有本發明所述的含義。其中一些實施方案是，芳基烷基基團是指“較低級的芳基烷基”基團，即芳基基團連接到 C₁₋₆ 的烷基或亞烷基基團上。另外一些實施方案是，芳基烷基基團是指含 C₁₋₄ 烷基的“苯烷基”。其中具體實例包括二苯基甲基，苯基亞甲基、苯基亞乙基。芳基烷基或芳基亞烷基上的芳基可以進一步被本發明所述的取代基所取代。

【0104】 術語“雜芳基”表示含有 5-12 個環原子，或 5-10 個環原子，或 5-7 個環原子的單環、雙環和三環體系，其中至少一個環體系是芳香族的，且至少一個環體系包含一個或多個雜原子，其中每一個環體系包含 5-7 個原子組成的環，且有一個或多個附著點與分子其餘部分相連。術語“雜芳基”可以與術語“雜芳環”，“芳雜環”或“雜芳族化合物”交換使用。所述雜芳基基團任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。在其中一些實施方案中，5-10 個原子組成的雜芳基包含 1，2，3 或 4 個獨立選自 O，S，N 或 B 的雜原子。

【0105】 雜芳基基團的實例包括，但並不限於，呋喃基（如 2-呋喃基、3-呋喃基）、咪唑基（如 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基）、異噁

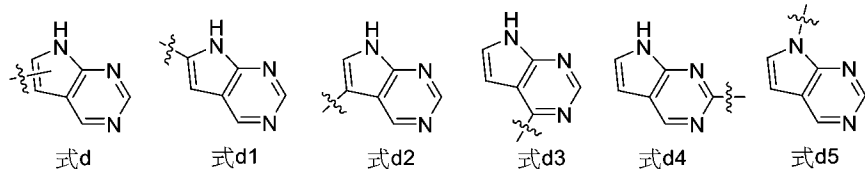
唑基（如 3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基）、噁唑基（如 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、吡咯基（如 *N*-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、吡啶基（如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、嘧啶基（如 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基）、噻吩基（如 3-噻吩基）、噻唑基（如 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、四唑基（如 5-四唑基）、三唑基（如 2-三唑基和 5-三唑基）、噻吩基（如 2-噻吩基、3-噻吩基）、吡唑基（如 2-吡唑基）、異噻唑基、嘧啶酮基、吡啶酮基；也包括以下的雙環，但絕不限於這些雙環：苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並四氫呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基（如 2-吲哚基）、嘌呤基、喹啉基





【0108】 像本發明所描述的，一個連接鍵連接到環體系上 (如式 d 所示)

代表連接鍵可以在環體系上任何可連接的位置與分子其餘部分相連。式 d 代表環上任何可能連接的位置均可與分子其餘部分相連，如式 d1~式 d5 所示。



【0109】 本發明中， R^4 為 $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-G$ ，其中 L 基團的的左右連接

鍵可互換地連接到 $(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_n$ 上；例如，當 L 為 $-NR^x-C(=O)-$ 、 $-NR^x-S(=O)_t-$ 、 $-NR^x-C(=O)-NR^y-$ 或 $-NR^x-C(=O)-O-$ 時， $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-G$ 定義為 L 的左端連接 $(CH_2)_m$ 同時 L 的右端連接 $(CH_2)_n$ ，和 L 的左端連接 $(CH_2)_n$ 同時 L 的右端連接 $(CH_2)_m$ 兩種情況，其中優選的方案為：當 L 為 $-NR^x-C(=O)-$ 、 $-NR^x-S(=O)_t-$ 、 $-NR^x-C(=O)-NR^y-$ 或 $-NR^x-C(=O)-O-$ 時，L 的左端連接 $(CH_2)_m$ 同時 L 的右端連接 $(CH_2)_n$ ；另外當 L 為 $-C(=O)-O-$ 時， $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-G$ 定義為 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-G$ 和 $-(CH_2)_m-O-C(=O)-(CH_2)_n-G$ 兩種情況，其中，優選的方案為，當 L 為 $-C(=O)-O-$ 時， $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-G$ 定義為 $-(CH_2)_m-O-C(=O)-G$ 。

【0110】 本發明所使用的術語“前藥”，代表一個化合物在體內轉化為式

(I) 或式 (II) 所示的化合物。這樣的轉化受前體藥物在血液中水解或在血液或

組織中經酶轉化為母體結構的影響。本發明前體藥物類化合物可以是酯，在現有的發明中酯可以作為前體藥物的有苯酯類，脂肪族(C₁₋₂₄)酯類，醯氧基甲基酯類，碳酸酯，氨基甲酸酯類和氨基酸酯類。例如本發明裡的一個化合物包含羥基，即可以將其醯化得到前體藥物形式的化合物。其他的前體藥物形式包括磷酸酯，如這些磷酸酯類化合物是經母體上的羥基磷酸化得到的。關於前體藥物完整的討論可以參考以下文獻：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, **1987**, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, **2008**, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51, 2328-2345。

【0111】“代謝產物”是指具體的化合物或其鹽在體內通過代謝作用所得到的產物。一個化合物的代謝產物可以通過所屬領域公知的技術來進行鑒定，其活性可以通過如本發明所描述的那樣採用試驗的方法進行表徵。這樣的產物可以是通過給藥化合物經過氧化，還原，水解，醯胺化，脫醯胺作用，酯化，脫脂作用，酶裂解等等方法得到。相應地，本發明包括化合物的代謝產物，包括將本發明的化合物與哺乳動物充分接觸一段時間所產生的代謝產物。

【0112】本發明所使用的“藥學上可接受的鹽”是指本發明的化合物的有機鹽和無機鹽。藥學上可接受的鹽在所屬領域是為我們所熟知的，如文獻：S.M. Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, **1977** 所記載的。藥學上

可接受的無毒的酸形成的鹽包括，但並不限於，與氨基基團反應形成的無機酸鹽有鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，硫酸鹽，高氯酸鹽，和有機酸鹽如乙酸鹽，草酸鹽，馬來酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，琥珀酸鹽，丙二酸鹽，或通過書籍文獻上所記載的其他方法如離子交換法來得到這些鹽。其他藥學上可接受的鹽包括己二酸鹽，藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬氨酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，重硫酸鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊基丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二烷基硫酸鹽，乙磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡庚糖酸鹽，甘油磷酸鹽，葡萄糖酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥基-乙磺酸鹽，乳糖醛酸鹽，乳酸鹽，月桂酸鹽，月桂基硫酸鹽，蘋果酸鹽，丙二酸鹽，甲磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，煙酸鹽，硝酸鹽，油酸鹽，棕櫚酸鹽，撲酸鹽，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，硬脂酸鹽，硫氰酸鹽，對甲苯磺酸鹽，十一酸鹽，戊酸鹽，等等。通過適當的碱得到的鹽包括鹼金屬，鹼土金屬，銨和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 的鹽。本發明也擬構思了任何所包含 N 的基團的化合物所形成的季銨鹽。水溶性或油溶性或分散產物可以通過季銨化作用得到。鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉，鋰，鉀，鈣，鎂，等等。藥學上可接受的鹽進一步包括適當的、無毒的銨，季銨鹽和抗平衡離子形成的胺陽離子，如鹵化物，氫氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物， C_{1-8} 磺酸化物和芳香磺酸化物。

【0113】 本發明的“溶劑化物”是指一個或多個溶劑分子與本發明的化合物所形成的締合物。形成溶劑化物的溶劑包括，但並不限於，水，異丙醇，乙醇，甲醇，二甲亞砷，乙酸乙酯，乙酸，氨基乙醇。術語“水合物”是指溶劑分子是水所形成的締合物。

【0114】術語“氮氧化物”是指當化合物含幾個胺官能團時，可將 1 個或大於 1 個的氮原子氧化形成 *N*-氧化物。*N*-氧化物的特殊實例是叔胺的 *N*-氧化物或含氮雜環氮原子的 *N*-氧化物。可用氧化劑例如過氧化氫或過酸（例如過氧羧酸）處理相應的胺形成 *N*-氧化物（參見 *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是，*N*-氧化物可用 L.W.Deady 的方法製備 (*Syn.Comm.*1977, 7, 509-514)，其中例如在惰性溶劑，例如二氯甲烷中，使胺化合物與間-氯過苯甲酸 (MCPBA) 反應。

【0115】術語“載體”包括任何溶劑，分散介質，包衣衣料，表面活性劑，抗氧化劑，防腐劑（例如抗細菌劑、抗真菌劑），等滲劑，鹽，藥物穩定劑，黏合劑，賦形劑，分散劑，潤滑劑，甜味劑，調味劑，著色劑，或其組合物，這些載體都是所屬技術領域技術人員已知的（如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329 所述）。除了任意常規載體與活性成分不相容的情況外，涵蓋其在治療或藥物組合物中的用途。

【0116】如本發明所使用的術語“治療”任何疾病或病症，在其中一些實施方案中指改善疾病或病症（即減緩或阻止或減輕疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一些實施方案中，“治療”指緩和或改善至少一種身體參數，包括可能不為患者所察覺的身體參數。在另一些實施方案中，“治療”指從身體上（例如穩定可察覺的症狀）或生理學上（例如穩定身體的參數）或上述兩方面調節疾病或病症。在另一些實施方案中，“治療”指預防或延遲疾病或病症的發作、發生或惡化。

【0117】本發明的可藥用鹽可以用常規化學方法由母體化合物、鹼性或

酸性部分來合成。一般而言，該類鹽可以通過使這些化合物的游離酸形式與化學計量量的適宜堿（如 Na、Ca、Mg 或 K 的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽等）反應，或者通過使這些化合物的游離堿形式與化學計量量的適宜酸反應來進行製備。該類反應通常在水或有機溶劑或二者的混合物中進行。一般地，在適當的情況中，需要使用非水性介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。在例如 "Remington's Pharmaceutical Sciences"，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985；和“藥用鹽手冊：性質、選擇和應用 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”，Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可找到另外一些適宜鹽的列表。

【0118】 另外，本發明公開的化合物、包括它們的鹽，也可以以它們的水合物形式或包含其溶劑（例如乙醇、DMSO，等等）的形式得到，用於它們的結晶。本發明公開化合物可以與藥學上可接受的溶劑（包括水）固有地或通過設計形成溶劑化物；因此，本發明旨在包括溶劑化的和未溶劑化的形式。

【0119】 本發明給出的任何結構式也意欲表示這些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本發明給出的通式描繪的結構，除了一個或多個原子被具有所選擇原子量或質量數的原子替換。可引入本發明化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^2H ， ^3H ， ^{11}C ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{18}F ， ^{31}P ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

【0120】 另一方面，本發明所述化合物包括同位素富集的本發明所定義的化合物，例如，其中存在放射性同位素，如 ^3H ， ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物，或者其中存在非放射性同位素，如 ^2H 和 ^{13}C 。該類同位素富集的化合物可用於

代謝研究（使用 ^{14}C ）、反應動力學研究（使用例如 ^2H 或 ^3H ）、檢測或成像技術，如正電子發射斷層掃描術 (PET) 或包括藥物或底物組織分佈測定的單光子發射電腦斷層成像術 (SPECT)，或可用於患者的放療中。 ^{18}F 富集的化合物對 PET 或 SPECT 研究而言是特別理想的。同位素富集的式 (I) 或式 (II) 所示化合物可以通過本領域技術人員熟悉的常規技術或本發明中的實施例和製備過程所描述使用合適的同位素標記試劑替代原來使用過的未標記試劑來製備。

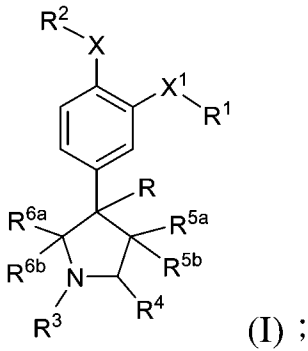
【0121】 此外，較重同位素特別是氘（即， ^2H 或 D ）的取代可提供某些治療優點，這些優點是由代謝穩定性更高帶來的。例如，體內半衰期增加或劑量需求降低或治療指數得到改善帶來的。應當理解，本發明中的氘被看做式 (I) 或式 (II) 所示化合物的取代基。可以用同位素富集因數來定義該類較重同位素特別是氘的濃度。本發明所使用的術語“同位素富集因數”是指所指定同位素的同位素豐度和天然豐度之間的比例。如果本發明化合物的取代基被指定為氘，該化合物對各指定的氘原子而言具有至少 3500 (各指定氘原子處 52.5% 的氘摻入)、至少 4000 (60% 的氘摻入)、至少 4500 (67.5% 的氘摻入)，至少 5000 (75% 的氘摻入)，至少 5500 (82.5% 的氘摻入)、至少 6000 (90% 的氘摻入)、至少 6333.3 (95% 的氘摻入)、至少 6466.7 (97% 的氘摻入)、至少 6600 (99% 的氘摻入) 或至少 6633.3 (99.5% 的氘摻入) 的同位素富集因數。本發明可藥用的溶劑化物包括其中結晶溶劑可以是同位素取代的例如 D_2O 、丙酮- d_6 、 $\text{DMSO}-d_6$ 的那些溶劑化物。

【0122】 本發明的化合物的描述

【0123】 本發明涉及新的取代的氮雜五元環類化合物和所述化合物在藥物方面的用途。本發明化合物或包含所述化合物的藥物組合物作為 PDE4 抑

制劑，對特應性皮炎有較好的治療效果。

【0124】一方面，本發明涉及一種化合物，其為式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



【0125】其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 X 、 X^1 和 R 具有本發明所述的含義。

【0126】其中一些實施方案是， R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-10 個原子組成的雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $C(=O)-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基或 5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基；

【0127】 X 和 X^1 各自獨立地為鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_t-$ ；

【0128】 R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-6}

烷基-S(=O)_t-、C₁₋₆ 烷氧基-C(=O)-、C₃₋₈ 環烷基-C(=O)-、C₃₋₈ 環烷基-S(=O)_t-、3-10 個原子組成的雜環基-C(=O)-、3-10 個原子組成的雜環基-S(=O)_t-、-C(=O)-NR^dR^e、-S(=O)_t-NR^dR^e、C₆₋₁₀ 芳基-C(=O)-、5-10 個原子組成的雜芳基-C(=O)-、C₆₋₁₀ 芳基-S(=O)_t-或 5-10 個原子組成的雜芳基-S(=O)_t-，其中 R³ 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R⁶ 所取代；

【0129】 各 R⁶ 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基或 C₁₋₄ 烷基-C(=O)-N(R^c)-；

【0130】 R⁴ 為-(CH₂)_m-L-(CH₂)_n-G；

【0131】 L 為鍵、-O-、-S-、-NR^x-、-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-、-NR^x-C(=O)-O-、-S(=O)_t-、-C(=O)-、-O-C(=O)-或-C(=O)-O-；

【0132】 優選地，L 為-O-、-S-、-NR^x-、-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-、-NR^x-C(=O)-O-、-S(=O)_t-、-C(=O)-或-C(=O)-O-，其中，-NR^x-C(=O)-、-NR^x-S(=O)_t-、-NR^x-C(=O)-NR^y-和-NR^x-C(=O)-O-的左端分別與(CH₂)_m 連接，右端分別與(CH₂)_n 連接，-C(=O)-O-的右端與(CH₂)_m 連接，左端與(CH₂)_n 連接；

【0133】 其中，各 R^x 和 R^y 獨立地為氫、氖、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、C₃₋₈ 環烷基-C₁₋₆ 亞烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基-C₁₋₆ 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基-C₁₋₆ 亞烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)_t-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-或 C₁₋₆ 烷氧基-C(=O)-C₁₋₆ 亞烷基；G 為 C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；其中 G 未被取代或被 1、2、3

或 4 個 R^7 所取代；

【0134】 各 R^7 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、-C(=O)- NR^aR^b 、-S(=O)_t- NR^aR^b 、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷氧基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-、 C_{1-6} 烷氧基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-O-、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；

【0135】 各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-或 C_{1-6} 烷基-C(=O)-，其中各 R^a 和 R^b 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基 C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氨基的基團所取代；

【0136】 各 R^d 和 R^e 獨立地為氫、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-或 C_{1-6} 烷基-C(=O)-，其中各 R^d 和 R^e 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基 C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基

或 C₁₋₄ 烷基的基團所取代；

【0137】 各 R^c 獨立地為氫、氖、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

【0138】 R 為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

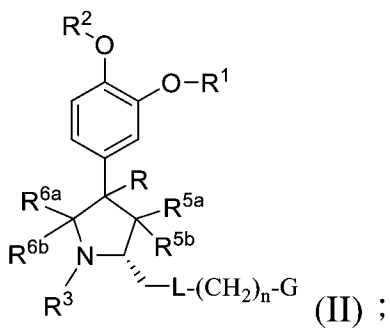
【0139】 R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 鹵代烷氧基或 C₁₋₃ 鹵代烷基；

【0140】 t 為 1 或 2；

【0141】 n 為 0、1、2、3 或 4；

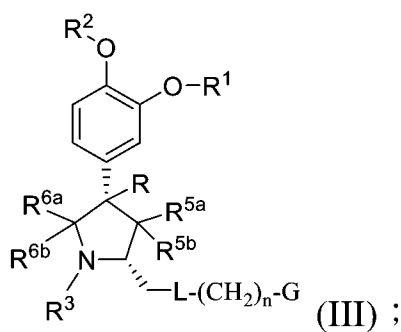
【0142】 m 為 1、2、3 或 4。

【0143】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



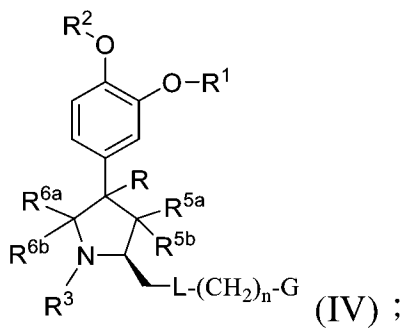
【0144】 其中，各 R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R、L、n 和 G 具有本發明所述的含義。

【0145】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



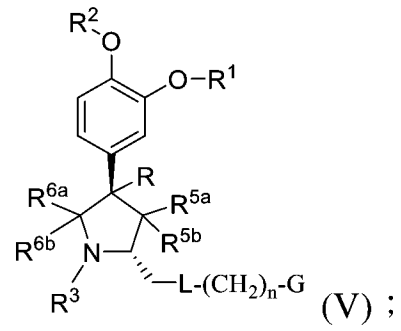
【0146】 其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5a 、 R^5b 、 R^6a 、 R^6b 、 R 、 G 、 L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0147】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (IV) 所示的化合物或式 (IV) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



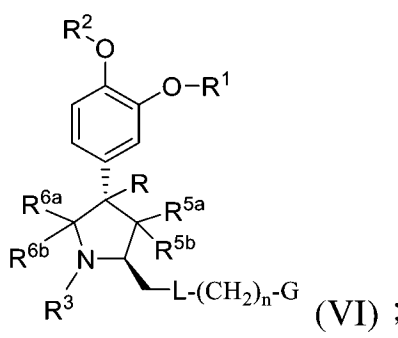
【0148】 其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5a 、 R^5b 、 R^6a 、 R^6b 、 R 、 L 、 n 和 G 具有本發明所述的含義。

【0149】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (V) 所示的化合物或式 (V) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



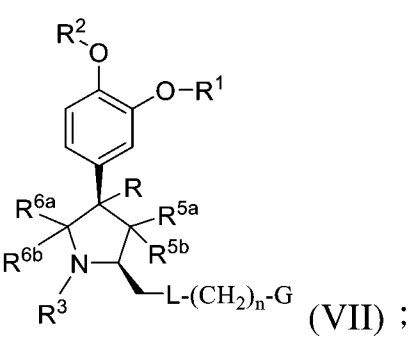
【0150】 其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R 、 G 、 L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0151】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (VI) 所示的化合物或式 (VI) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



【0152】 其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R 、 G 、 L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0153】 其中一些實施方案是，本發明涉及一種化合物，其為式 (VII) 所示的化合物或式 (VII) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



【0154】 其中，各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R 、 G 、 L 和 n 具有如本發明所述的含義。

【0155】 其中一些實施方案是， R^1 為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、-

CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C≡CH、-CH₂C≡CH、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基亞甲基、環丙基亞乙基、環丁基亞甲基、環丁基亞乙基、環戊基亞甲基、環戊基亞乙基、環己基亞甲基、環己基亞乙基、CH₃C(=O)-、CH₃CH₂C(=O)-、CH₃CH₂CH₂C(=O)-、(CH₃)₂CHC(=O)-、環丙基-C(=O)-、環丁基-C(=O)-、環戊基-C(=O)-、環己基-C(=O)-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呋啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃亞烷基、萘基-C₁₋₃亞烷基、吡啶基-C₁₋₃亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃亞烷基、呋喃基-C₁₋₃亞烷基、噻吩基-C₁₋₃亞烷基、吡咯基-C₁₋₃亞烷基、吡唑基-C₁₋₃亞烷基、噻唑基-C₁₋₃亞烷基、惡唑基-C₁₋₃亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃亞烷基、呋嗪基-C₁₋₃亞烷基、呋啶基-C₁₋₃亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃亞烷基或吡咯烷基-C₁₋₃亞烷基。

【0156】 其中一些實施方案是，R²為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C≡CH、-CH₂C≡CH、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基亞甲基、環丙基亞乙基、環丁基亞甲基、環丁基亞乙基、環戊基亞甲基、環戊基亞乙基、環己基亞甲基、環己基亞乙基、CH₃C(=O)-、CH₃CH₂C(=O)-、CH₃CH₂CH₂C(=O)-、(CH₃)₂CHC(=O)-、環丙基-C(=O)-、環丁基-C(=O)-、環戊基-C(=O)-、環己基-C(=O)-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呋啶基

基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基- C_{1-3} 亞烷基、萘基- C_{1-3} 亞烷基、吡啶基- C_{1-3} 亞烷基、嘧啶基- C_{1-3} 亞烷基、呋喃基- C_{1-3} 亞烷基、噻吩基- C_{1-3} 亞烷基、吡咯基- C_{1-3} 亞烷基、吡唑基- C_{1-3} 亞烷基、噻唑基- C_{1-3} 亞烷基、惡唑基- C_{1-3} 亞烷基、三氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、四氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、呋嗪基- C_{1-3} 亞烷基、呋啶基- C_{1-3} 亞烷基、嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、硫代嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、四氫吡喃基- C_{1-3} 亞烷基或吡咯烷基- C_{1-3} 亞烷基。

【0157】 其中一些實施方案是， R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $CH_3-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-C(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CH-C(=O)-$ 、 $CH_3-S(=O)_2-$ 、 $CH_3CH_2-S(=O)_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-S(=O)_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-S(=O)_2-$ 、 $CH_3-O-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-O-C(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CH-O-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 或 $-C(=O)-NH_2$ ，其中 R^3 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^6 所取代。

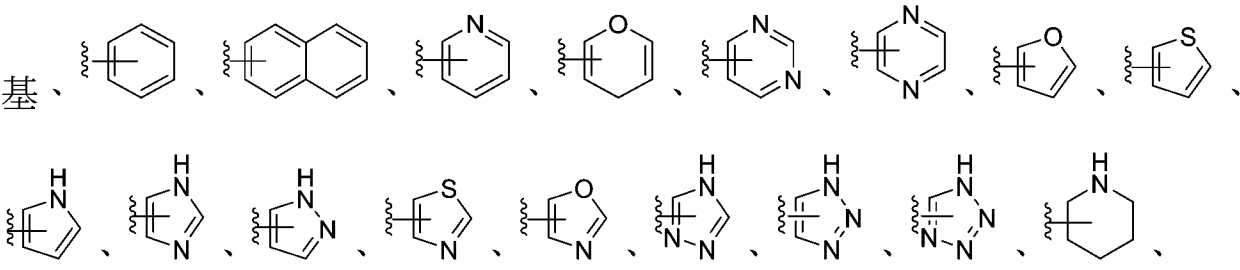
【0158】 其中一些實施方案是，各 R^6 獨立地為氖、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、羥基、氨基、氰基、氧代、甲基、乙基、正丙基、異丙基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、甲氨基、乙氨基或正丙基氨基。

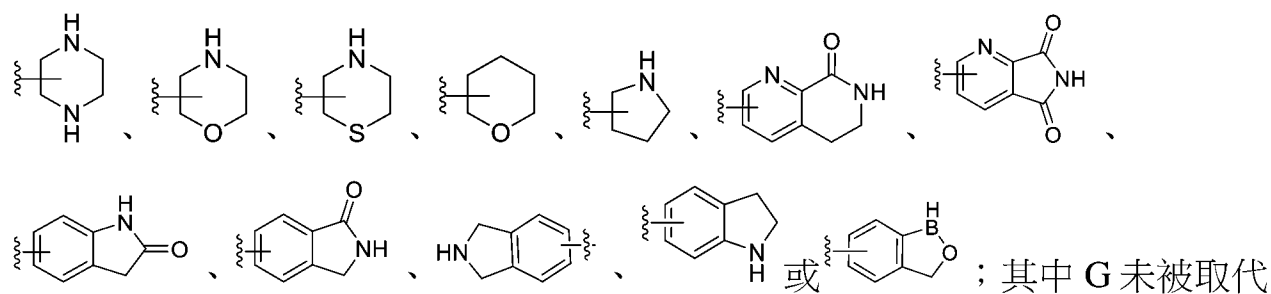
【0159】 其中一些實施方案是，各 R^x 獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、 C_{1-4} 鹵代烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基- C_{1-3} 亞烷基、環丁基- C_{1-3} 亞烷基、環戊基- C_{1-3} 亞烷基、環己基- C_{1-3} 亞烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呋啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃

基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃亞烷基、萘基-C₁₋₃亞烷基、吡啶基-C₁₋₃亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃亞烷基、呋喃基-C₁₋₃亞烷基、噻吩基-C₁₋₃亞烷基、吡咯基-C₁₋₃亞烷基、吡唑基-C₁₋₃亞烷基、噻唑基-C₁₋₃亞烷基、惡唑基-C₁₋₃亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃亞烷基、呱嗪基-C₁₋₃亞烷基、呱啶基-C₁₋₃亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃亞烷基、C₁₋₃烷基-S(=O)₂-、C₁₋₃烷基-C(=O)-或 C₁₋₃烷氧基-C(=O)-C₁₋₃亞烷基。

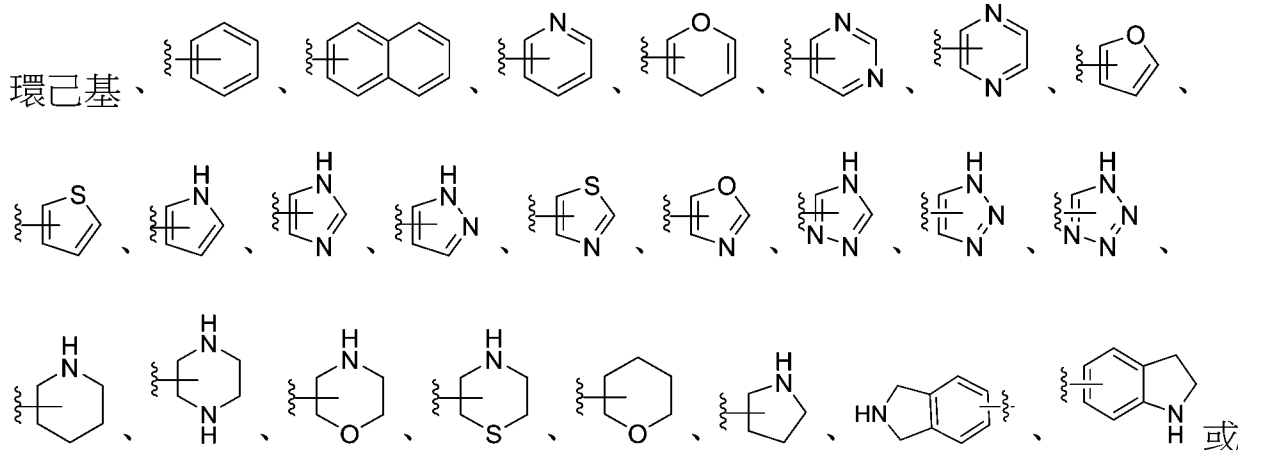
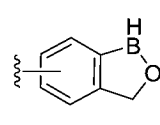
【0160】 其中一些實施方案是，各 R^y獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、C₁₋₄鹵代烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基-C₁₋₃亞烷基、環丁基-C₁₋₃亞烷基、環戊基-C₁₋₃亞烷基、環己基-C₁₋₃亞烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呱嗪基、呱啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃亞烷基、萘基-C₁₋₃亞烷基、吡啶基-C₁₋₃亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃亞烷基、呋喃基-C₁₋₃亞烷基、噻吩基-C₁₋₃亞烷基、吡咯基-C₁₋₃亞烷基、吡唑基-C₁₋₃亞烷基、噻唑基-C₁₋₃亞烷基、惡唑基-C₁₋₃亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃亞烷基、呱嗪基-C₁₋₃亞烷基、呱啶基-C₁₋₃亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃亞烷基、C₁₋₃烷基-S(=O)₂-、C₁₋₃烷基-C(=O)-或 C₁₋₃烷氧基-C(=O)-C₁₋₃亞烷基。

【0161】 其中一些實施方案是，G 為環丙基、環丁基、環戊基、環己



 ; 其中 G 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R⁷ 所取代；其中，各 R⁷ 具有本發明所述的含義。

【0162】 其中一些實施方案是，各 R⁷ 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-C(=O)-NR^aR^b、-S(=O)₂-NR^aR^b、C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NH-、C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NH-、C₁₋₄ 烷氧基-C(=O)-NH-、CH₃-C(=O)-、CH₃CH₂-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-、(CH₃)₂CH-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、CH₃-S(=O)₂-、CH₃CH₂-S(=O)₂-、CH₃CH₂CH₂-S(=O)₂-、(CH₃)₂CH-S(=O)₂-、CH₃O-C(=O)-、CH₃CH₂O-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂O-C(=O)-、(CH₃)₂CHO-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(=O)-、CH₃-C(=O)-O-、CH₃CH₂-C(=O)-O-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-O-、(CH₃)₂CH-C(=O)-O-、CH₃CH₂CH₂CH₂-C(=O)-O-、環丙基、環丁基、環戊基、

環己基、 或  ; 其中，各 R^a 和 R^b 具有本發明所述的含義。

【0163】 其中一些實施方案是，各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氖、甲基、乙

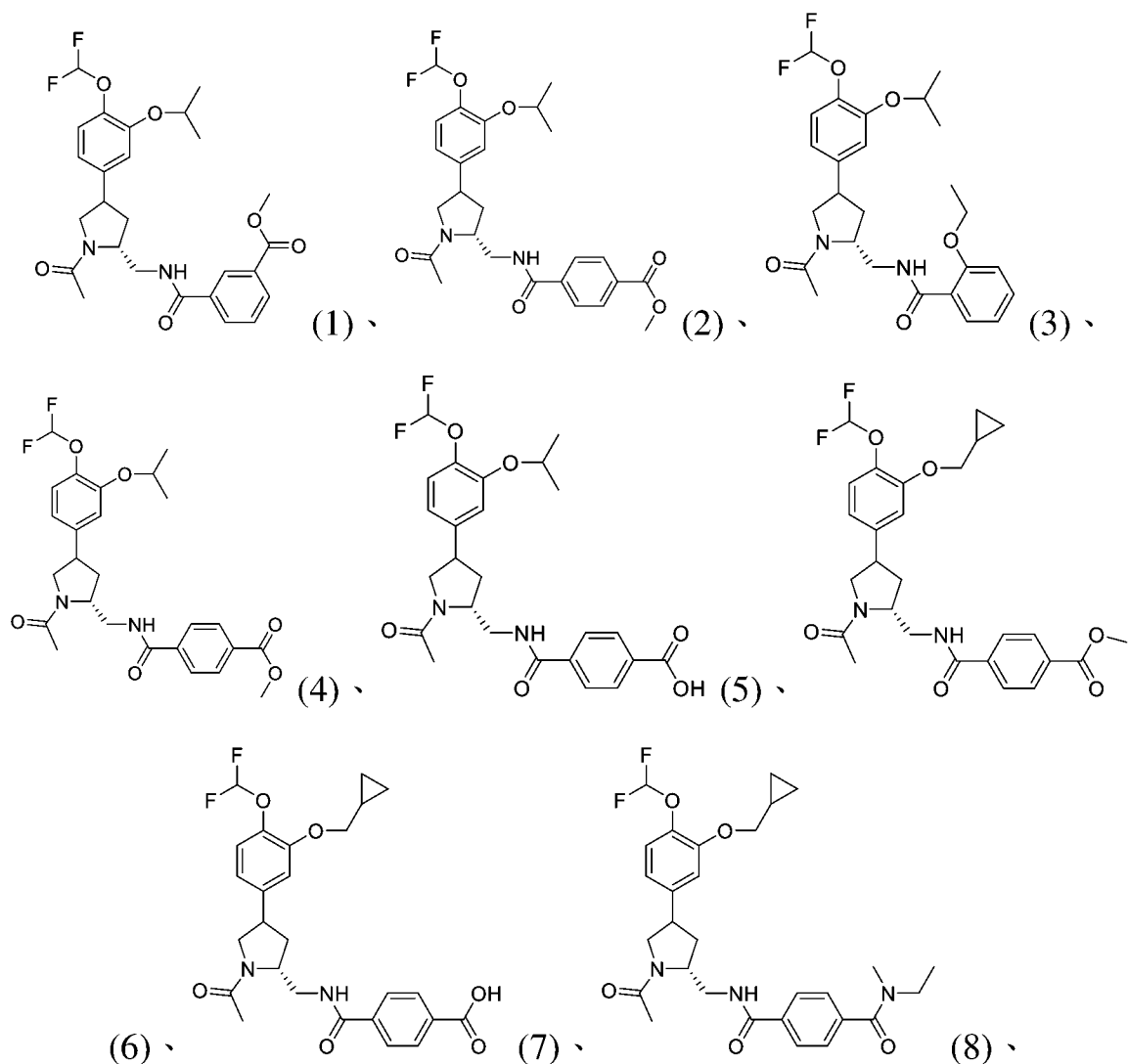
基、正丙基、異丙基、正丁基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呱啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基- C_{1-3} 亞烷基、萘基- C_{1-3} 亞烷基、吡啶基- C_{1-3} 亞烷基、嘧啶基- C_{1-3} 亞烷基、呋喃基- C_{1-3} 亞烷基、噻吩基- C_{1-3} 亞烷基、吡咯基- C_{1-3} 亞烷基、吡唑基- C_{1-3} 亞烷基、噻唑基- C_{1-3} 亞烷基、惡唑基- C_{1-3} 亞烷基、三氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、四氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、呋嗪基- C_{1-3} 亞烷基、呱啶基- C_{1-3} 亞烷基、嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、硫代嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、四氫吡喃基- C_{1-3} 亞烷基、吡咯烷基- C_{1-3} 亞烷基、 C_{1-3} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -或 C_{1-3} 烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -；其中各 R^a 和 R^b 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氫、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、羥基、氨基、氰基、氧代 ($=\text{O}$)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基 $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{1-3} 烷基- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -、 C_{1-3} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_t-\text{NH}$ -、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、*N*-甲基氨基、*N*-乙基氨基、*N*'*N*-二甲基氨基、*N*'*N*-二乙基氨基或 *N*'*N*-甲基乙基氨基的基團所取代。

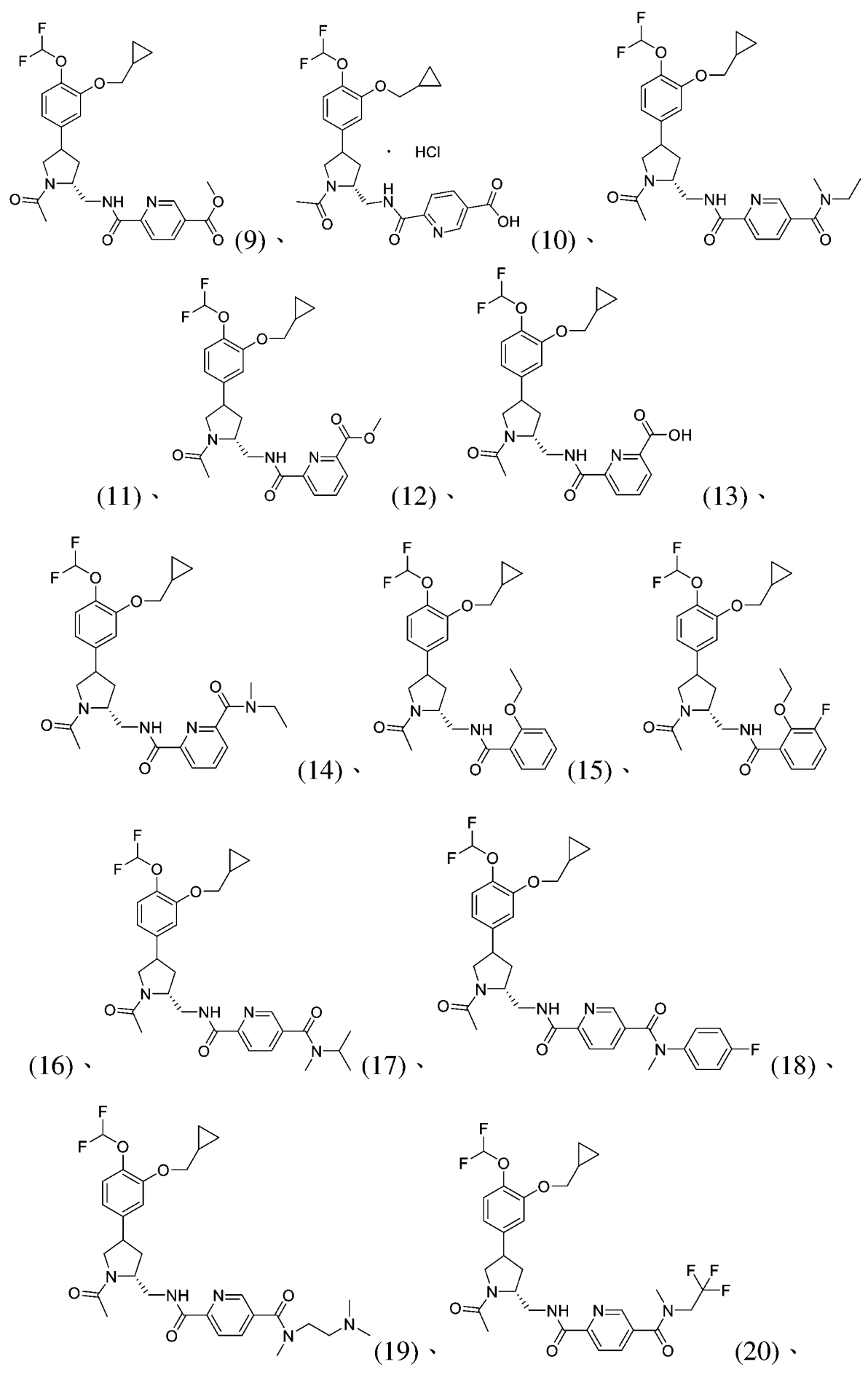
【0164】 其中一些實施方案是，各 R^c 獨立地為氫、氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。

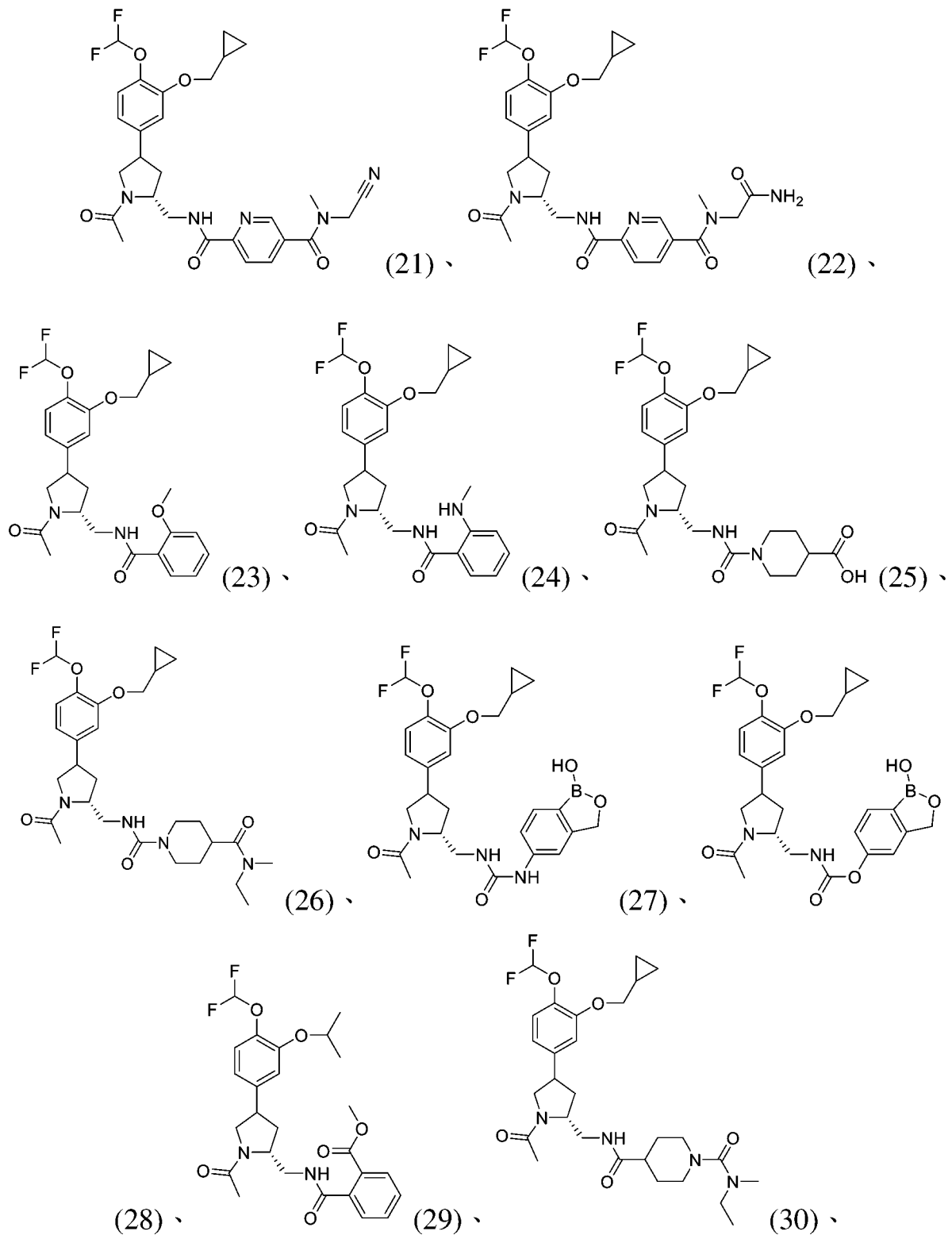
【0165】 其中一些實施方案是， R 為氫、氫、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、羥基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 或 $-\text{CHCl}_2$ 。

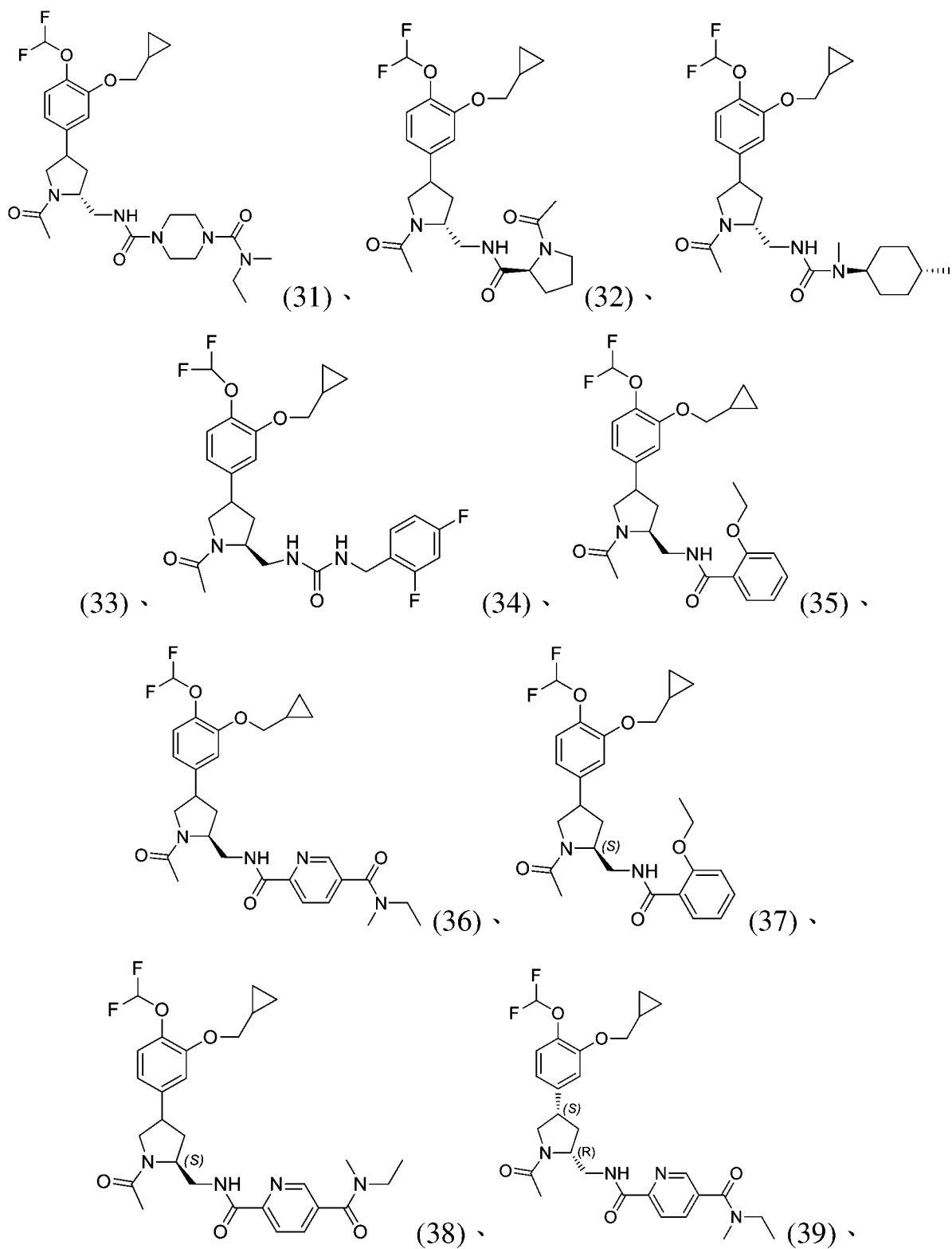
表單編號 A0202

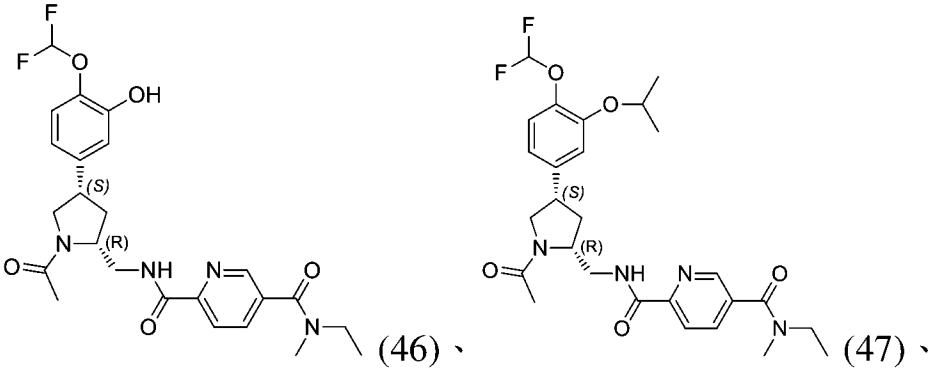
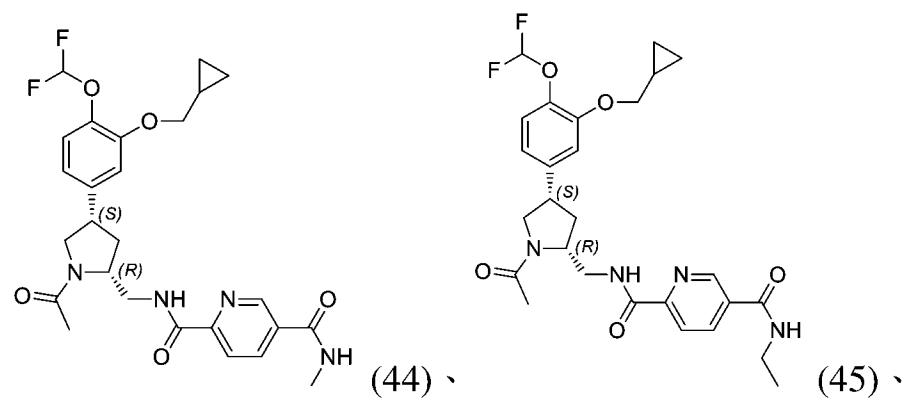
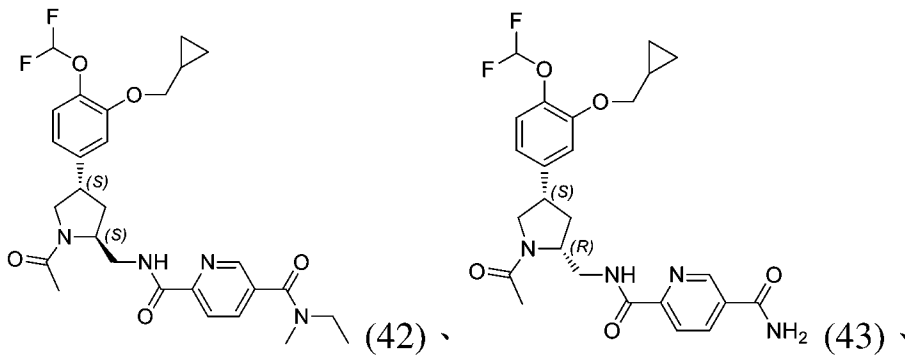
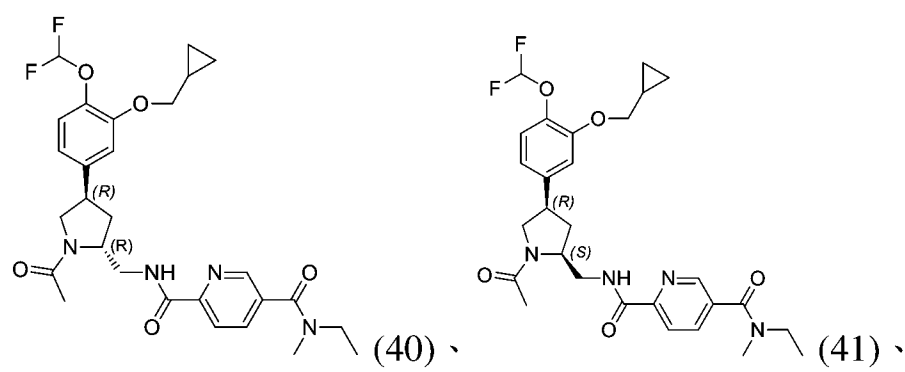
1103222423-0

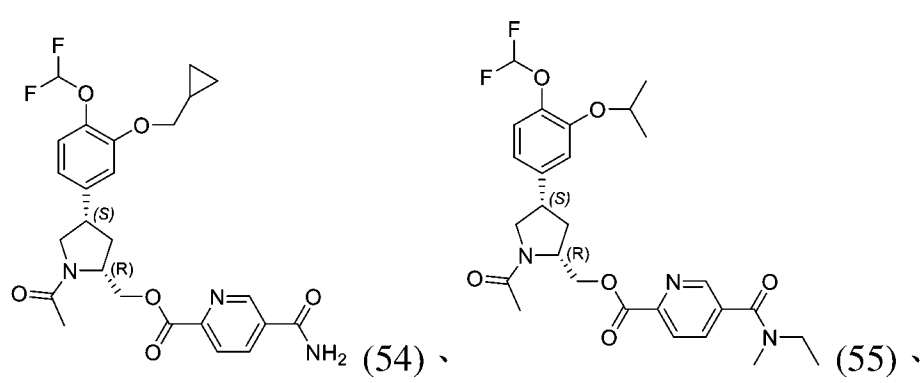
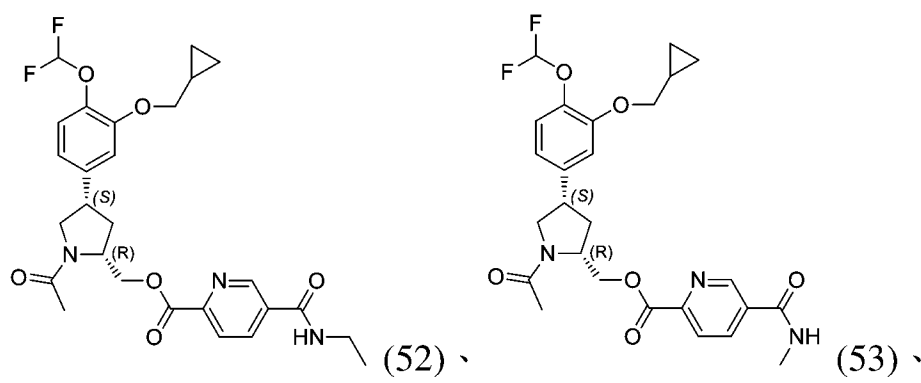
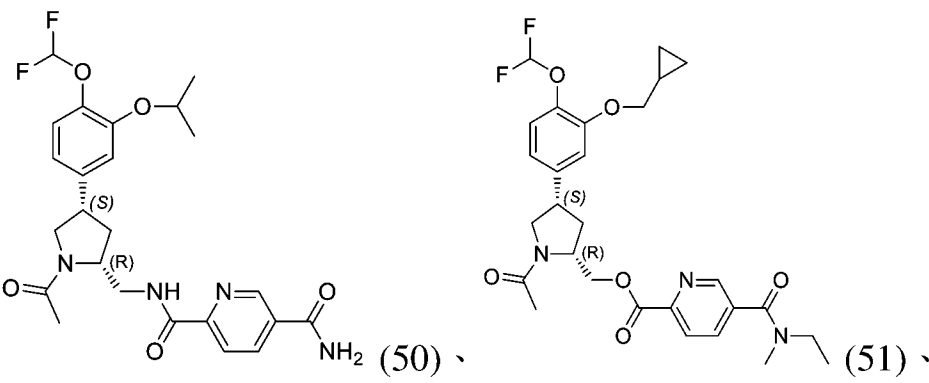
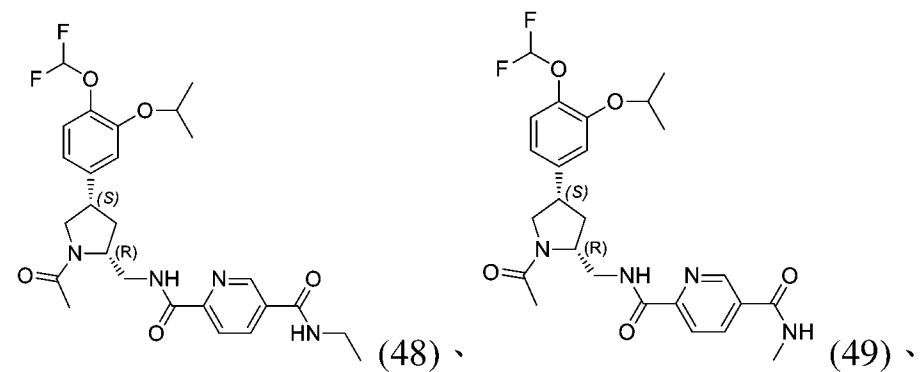


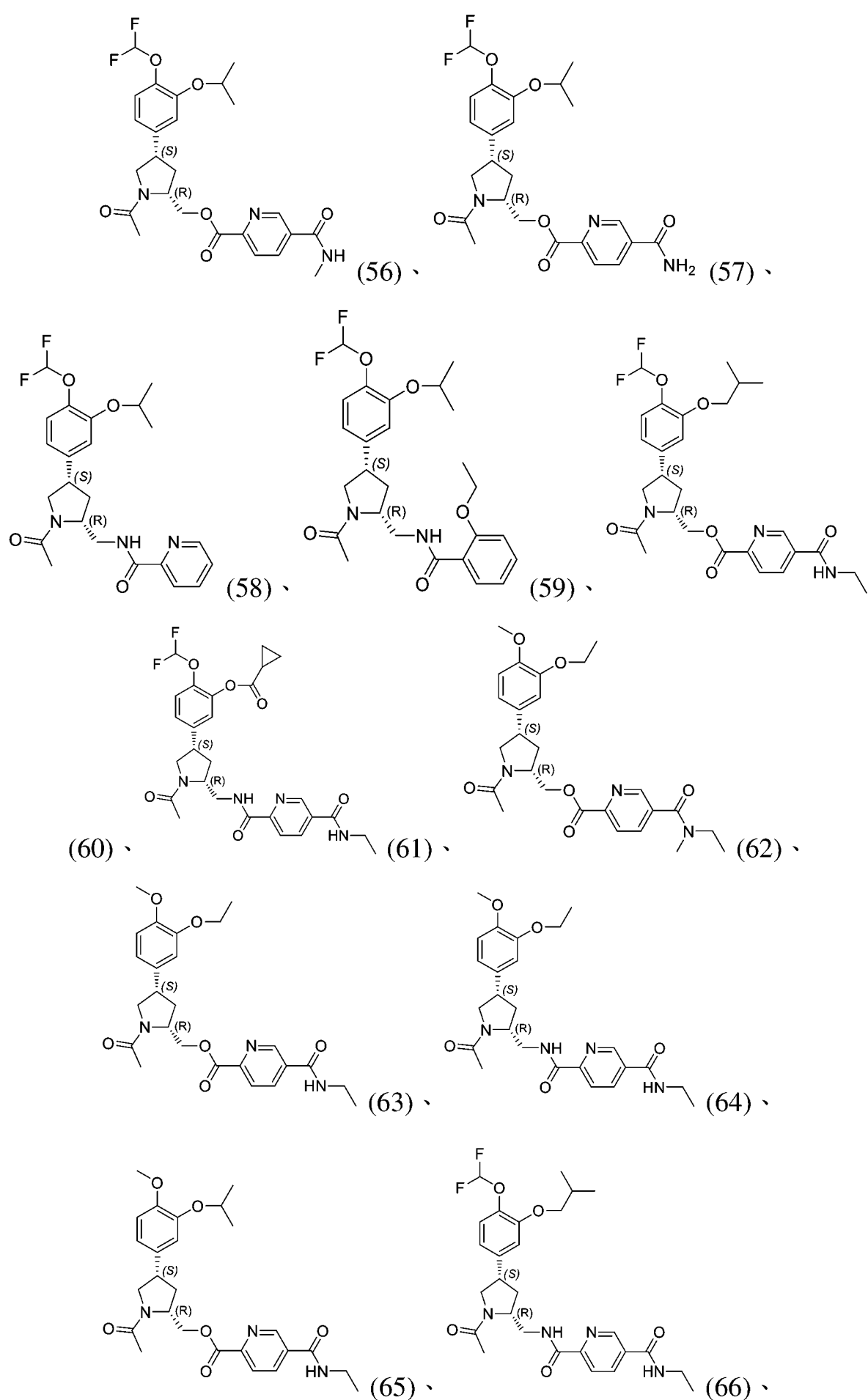


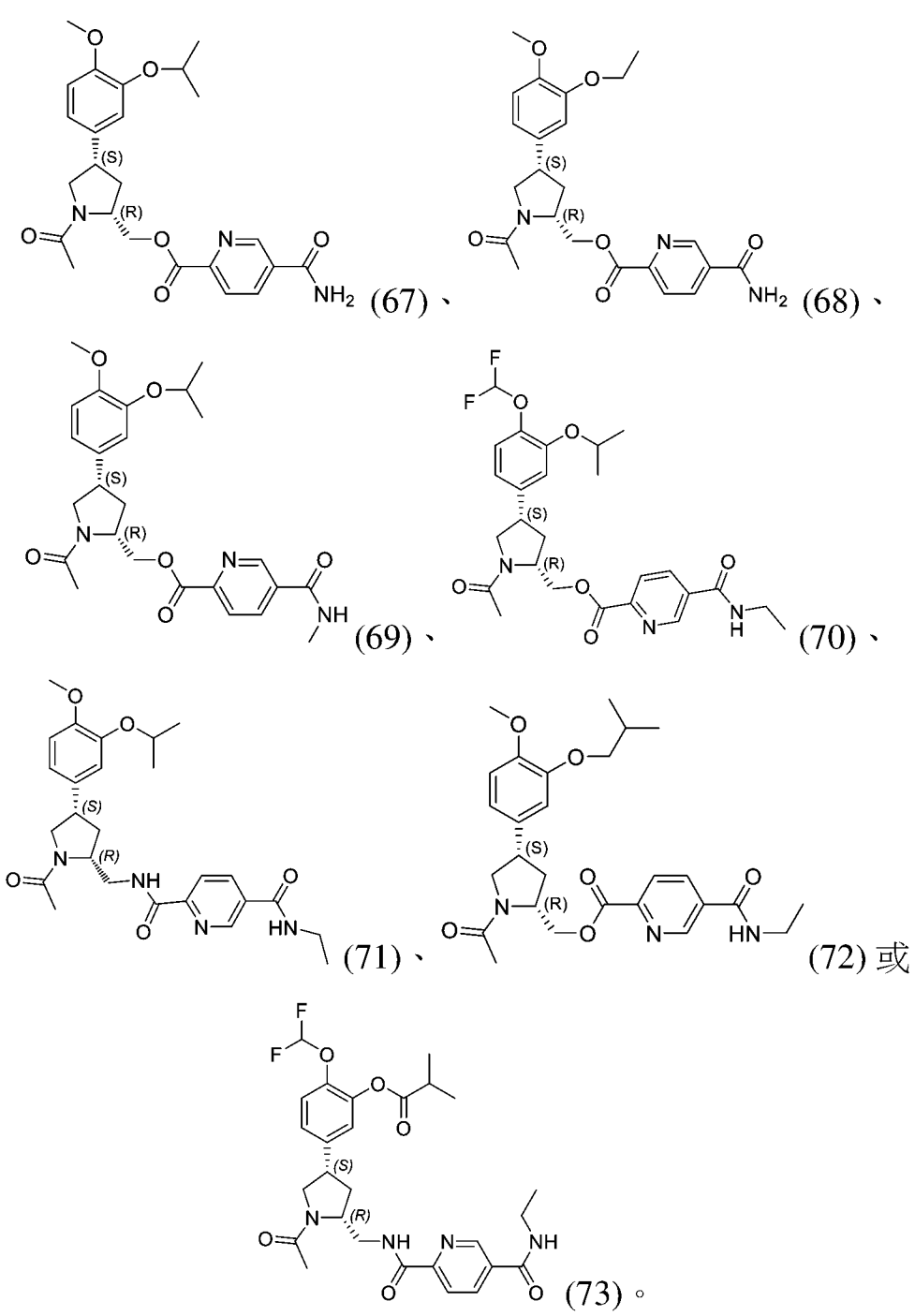












【0168】 其中一些實施方案是，本發明式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 所示的化合物，其藥學上可接受的鹽是鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、扁桃酸鹽、富馬酸鹽、丙二酸鹽、蘋果酸鹽、2-羥基丙酸鹽、丙酮酸鹽、草酸鹽、羥乙酸鹽、水楊酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、半乳糖醛酸鹽、枸橼酸鹽、酒石酸鹽、門冬氨酸鹽、谷氨酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸

鹽、三氟甲磺酸鹽或它們的組合。

【0169】 一方面，本發明涉及一種藥物組合物，所述藥物組合物包含本發明公開的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所述的化合物。

【0170】 其中一些實施方案是，本發明所述的藥物組合物，其進一步地包含藥學上可接受的載體、賦形劑、附加劑、輔劑、媒介物或它們的任意組合。

【0171】 其中一些實施方案是，本發明所述的藥物組合物，進一步地包含附加治療劑，其中所述的附加治療劑是：丙酮酸鈉、多索茶鹼、替托司特、泰魯司特、茶鹼、福莫特羅、沙美特羅、氟替卡松丙酸酯、咯利普蘭、吡拉米斯特、西洛司特、茚達特羅、奧達特羅、米地司坦、齊流通、沙丁醇胺、卡莫昔羅、布地奈德、二丙酸倍氯米松、曲安奈德、氟尼縮松、糠酸莫米松、羅氟奈德、環索奈德、異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托溴銨、格隆溴銨、蕪地溴銨、維蘭特羅、阿地溴銨、Benralizumab、Tralokinumab、瑞伐托酯、克瑞沙硼、氟輕鬆醋酸酯、去羥米松、莫美他松、曲安西龍、倍他米松、阿氯米松、地索奈德、氫化可的松、氯倍他索(clobatsol)、鹵貝他索、二氟拉松、美普克萊、他克莫司、吡美莫司、他紮羅汀、環孢素、阿普斯特、E-6005、OPA-15406、LEO-29102、DRM02、羅氟司特、異丁司特、托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼、烏帕替尼、WBI-1001、MRX-6、GSK2981278、杜魯單抗、來金珠單抗、尼莫利珠單抗、曲洛吉努單抗、依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗、尤特可單抗、塞庫吉努、奧馬珠、CIM-331、戈利木單抗和聚乙二醇化賽、妥珠單抗、卡泊三醇、骨化三醇、阿利維A酸、VTP-38543、ZPL-389、阿瑞匹坦、曲地匹坦、弗維普蘭特、OC-459、SUN 13834、SB-011、VTP-43742、ARN6039、TAK-

828、JTE-451、PF-04965842、PF-06651600、PF-06700841、PF-06650833、GR-MD-02或它們的任意組合。

【0172】 另一方面，本發明涉及本發明公開的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示化合物或其藥物組合物在製備藥物中的用途，其中所述藥物用於預防、治療或減輕與 4 型磷酸二酯酶 (PDE4) 有關的疾病。

【0173】 其中一些實施方案是，所述與 4 型磷酸二酯酶 (PDE4) 有關的疾病為呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病、肺纖維化或非胰島素依賴糖尿病。

【0174】 另外一些實施方案是，所述的呼吸疾病為：慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮喘、慢性肺炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中支氣管炎包括急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎或閉塞性細支氣管炎；

【0175】 其中所述的炎症為：過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎。

【0176】 本發明另一方面涉及式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物的製備、分離和純化的方法。

【0177】 本發明化合物的藥物組合物、製劑和給藥

【0178】 本發明提供一種藥物組合物，包括式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示化合物或其單獨的立體異構體、異構體的外消旋或非外消旋混合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。在本發明的一個實施方式中，

所述藥物組合物進一步包含至少一種藥學上可接受的載體、賦形劑、吸附劑、輔劑或媒介物，以及任選地，其它的治療和/或預防成分。

【0179】 合適的載體、賦形劑或吸附劑對於本領域技術人員是熟知的並且詳細描述於例如Ansel H. C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia ; Gennaro A. R. et al., Remington : The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia ; 和Rowe R. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago中。

【0180】 本發明所用“藥學上可接受的賦形劑”意指與給藥劑型或藥物組合物一致性相關的藥學上可接受的材料，混合物或溶媒。每種賦形劑在混合時必須與藥物組合物的其它成分相容，以避免對患者給藥時會大大降低本發明公開化合物的功效的相互作用和會導致不是藥學上可接受的藥物組合物的相互作用。此外，每種賦形劑必須是藥學上可接受的，例如，具有足夠高的純度。

【0181】 合適的藥學上可接受的賦形劑會依所選具體劑型而不同。此外，可根據它們在組合物中的特定功能來選擇藥學上可接受的賦形劑。例如，可選擇能有助於生產均一劑型的某些藥學上可接受的賦形劑。可選擇能有助於生產穩定劑型的某些藥學上可接受的賦形劑。可選擇對患者給藥時有助於攜帶或運輸本發明化合物從身體的一個器官或部分到身體的另一個器官或部分的某些藥學上可接受的賦形劑。可選擇增強患者依從性的某些藥學上可接受的賦形劑。

【0182】 一些合適的賦型劑實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、西黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微

晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素、水、糖漿和甲基纖維素。合適的藥學上可接受的賦形劑還包括以下類型的賦形劑：溶媒、拋射劑、增溶劑、助溶劑、乳化劑、著色劑、黏合劑、崩解劑、填充劑、潤滑劑、潤濕劑、滲透壓調節劑、穩定劑、助流劑、矯味劑、防腐劑、助懸劑、包衣材料、芳香劑、抗黏著劑、抗氧劑、螯合劑、滲透促進劑、pH 調節劑、增塑劑、表面活性劑、發泡劑、消泡劑、增稠劑、包合劑、保濕劑、吸收劑、稀釋劑、絮凝劑與反絮凝劑和助濾劑。技術人員可認識到，某些藥學上可接受的賦形劑可提供不止一種功能，並提供可供選擇的功能，這取決於製劑中存在多少該賦形劑和製劑中存在哪些其他賦形劑。可以採用本領域的已知方法來配製本發明化合物，以便對患者給藥後能快速、持續或延緩釋放出活性組份。

【0183】 技術人員掌握本領域的知識和技能，以使他們能選擇用於本發明的適當量的合適的藥學上可接受的賦形劑。此外，存在大量技術人員可獲得的資源，他們描述藥學上可接受的賦形劑，並用於選擇合適的藥學上可接受的賦形劑。實例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

【0184】 在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York中披露了用於配置藥學上可接受的組合物的各種載體，和用於其製備的公知技術，這些文獻各自的內容通過引用併入本發明。除任何諸如因產生任何不期望的生物作用，或以

【0185】 有害方式與藥學上可接受組合物中的任何其它成分發生相互作用而與本發明化合物不相容的任何常用載體外，關注其應用屬於本發明的範圍。

【0186】 合適的藥學上可接受的載體取決於藥物形式並且是本領域技術人員所知的。

【0187】 如本發明中使用的，“藥學上可接受的載體”包括任何和全部的溶劑和溶劑混合物，塗層，絡合劑，固體載體，分散體介質，表面活性賦形劑，抗細菌和抗真菌藥，用於藥物活性物質的等滲和吸收延遲劑，和其混合物，這些同樣是本領域已知的。

【0188】 用於藥學上可接受的載體的非限制性實例包括具有選自如下組分的那些：乳糖，明膠，糖醇 (例如澱粉，甘露醇，玉米澱粉等)，植物油，滑石，硬脂酸鎂，膠體二氧化矽，羧甲基纖維素，微晶纖維素，十二烷硫酸鈉，緩衝水溶液，共聚維酮，聚山梨酸酯，乙醇，丙二醇，聚二醇 (優選地聚乙二醇，例如 PEG400)，Tween®80 (即 PEG (20)，山梨糖醇一油酸酯)，DMSO，水和助溶劑的混合物，例如包括醇如乙醇和/或聚二醇如聚乙二醇的水溶液，多元醇如甘油和/或聚乙二醇與脂肪酸的酯，表面活性劑如陰離子、陽離子、非離子和兩性表面活性劑，絡合劑如環糊精，例如 α -環糊精 (α -CD) 或者羥丙基- β -環糊精 (HP- β -CD)，膽汁酸或者脂質，例如動物或者植物磷脂的鹽，成膠束劑，和油如玉米油，或前面提及的兩種或更多種組分的混合物。

【0189】 下面提及可用於本發明的藥物組合物的進一步的合適的藥學上可接受的載體以及合適的添加劑的非限制性實例。

【0190】 在一個實施方案中，本發明涉及本發明的藥物組合物，其在水

介質中形成基於脂質的藥物輸送系統(DDS)。所述藥物組合物，除式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物中的至少一種化合物或其鹽以外，還包括至少一種表面活性劑。合適的表面活性劑的非限制性實例是如上所述的。在各種實施方案中，基於脂質的藥物輸送系統形成以下結構：(1) 脂質體 (即水中層狀相的分散閉合的雙層組裝體)；(2) 非層狀相 (例如立方體、六角形、海綿狀物) 的納米顆粒；或 (3) 膠束，乳狀液，微乳狀液 (即脂質和表面活性劑的簡單自組裝結構)。

【0191】 在一些實施方案中，形成膠束、乳狀液或者微乳狀液的基於脂質的藥物輸送系統是優選的。用於形成膠束、乳狀液或微乳狀液的合適的表面活性劑或者表面活性劑混合物的親水親油平衡值 (HLB-值) 一般為約 8-18，約 10-18，或約 12- 16。基於脂質的藥物輸送系統形成自乳化藥物輸送系統 (SEDDS) 或者自微乳化藥物輸送系統 (SMEDDS)。SEDDS 和 SMEDDS 是油 (即脂質，例如式 (I) 的化合物或者其鹽)，至少一種表面活性劑，任選地至少一種助溶劑和任選地至少一種助表面活性劑的混合物，理想地各向同性的，在溫和的攪拌下當被引入水相時，其自發地乳化而形成水包油乳化劑。溫和的攪拌可以例如由胃的活動性提供。

【0192】 本發明公開的藥物組合物使用本領域技術人員已知的技術和方法來製備。本領域一些常用方法的描述可參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

【0193】 因此，另一方面，本發明涉及製備藥物組合物的工藝，所述藥物組合物包含本發明公開化合物和藥學上可接受的賦形劑，載體，輔劑，溶媒或它們的組合，該工藝包括混合各種成分。包含本發明公開化合物的藥物組合

物，可以在例如環境溫度和大氣壓下混合來製備。

【0194】 本發明公開的化合物通常被配製成適合於通過所需途徑對患者給藥的劑型。例如，所述劑型包括那些適合於以下給藥途徑的劑型：（1）口服給藥，例如片劑、膠囊劑、囊片劑、丸劑、含片劑、粉劑、糖漿劑、酏劑、混懸劑、溶液劑、乳劑、香包劑和扁囊劑；（2）胃腸外給藥，例如無菌溶液劑、混懸劑和複溶粉末；（3）透皮給藥，例如透皮貼片劑；（4）直腸給藥，例如栓劑；（5）吸入，例如氣霧劑、溶液劑和幹粉劑；和（6）局部給藥，例如乳膏劑、油膏劑、洗劑、溶液劑、糊劑、噴霧劑、泡沫劑和凝膠劑。

【0195】 將各種固體口服劑型用於本發明化合物的給藥，例如片劑、膠囊、顆粒、錠劑和散裝粉末的固體劑型。可以將本發明化合物單獨給藥或與本領域已知的各種藥學上可接受的載體和賦形劑（例如，蔗糖、甘露醇、乳糖、澱粉）組合給藥，包括但不限於助懸劑、增溶劑、緩衝劑、黏合劑、崩解劑、防腐劑、著色劑、調味劑、潤滑劑等。定時釋放膠囊、片劑和凝膠劑對於本發明化合物的給藥也是有利的。

【0196】 可以將各種外用劑型用於本發明化合物的給藥，例如洗劑、軟膏劑、酏劑、擦劑、醑劑、粉劑、霜劑、油劑、糊劑、硬膏劑、塗膜劑和氣霧劑。局部給藥還可以包括通過例如透皮貼片的方式進行的透皮給藥。可以將本發明化合物單獨給藥或與本領域已知的各種藥學上可接受的載體、稀釋劑和賦形劑組合給藥，包括但不限於溶劑、油性溶劑、稀釋劑、安定劑、吸收延遲劑、崩散劑、乳化劑、抗氧化劑、黏合劑、結合劑、增黏劑、增溶劑、分散劑、懸乳化劑、潤滑劑、吸濕劑、脂質體、微乳和 β -環糊精等。

【0197】 對於呼吸道疾病的治療，優選本發明的化合物通過吸入給藥。

第59頁，共 251 頁(發明說明書)

【0198】可吸入製備物包括可吸入的粉劑、含推進劑的計量氣霧劑或不
含推進劑的可吸入製劑。為此，可以以粉劑（最好為微粒化形式）直接給藥，
或通過含有它們的噴霧溶液劑或混懸液給藥。

【0199】可以向本發明的粉末化合物加入賦形劑或載體，所述賦形劑或
載體通常是無毒的並且對於本發明的化合物為化學惰性的，例如乳糖或適合於
改善可呼吸部分的任何其他添加劑。

【0200】包含氣體推進劑例如氫氟烷烴的吸入氣霧劑可以包含溶液或分
散型形式的本發明化合物。推進劑驅動的製劑還可以包含其他成分，例如共溶
劑、穩定劑和任選的其他賦形劑。

【0201】含本發明化合物的不含推進劑的可吸入製劑可以是在含水介
質、醇類介質或含水酒精介質中的溶液或懸浮液形式，並且它們可以通過現有
技術已知的噴射霧化器或超聲霧化器遞送，或者通過細霧霧化器（soft-mist
nebulizers）例如Respimat®遞送。

【0202】本發明所使用的術語“治療有效量”是指足以顯示出有益的治療效
果的各活性組分的總量。例如，給藥或使體內達到平衡的足以治療、治癒或減
輕疾病的症狀的量。特殊的治療方案所需的有效量依賴於多種因素，包括治療
的疾病，疾病的嚴重程度，使用的特定藥物的活性，給藥方式，特定藥物的清
除率，治療持續時間，聯合用藥，年齡，體重，性別，飲食和病人的健康等。
本領域關於“治療有效量”需要考慮的其他因素的描述可參見 Gilman et al., eds.,
Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th ed.,
Pergamon Press, 1990; Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack
Publishing Company, Easton, Pa., 1990。

【0203】 本發明的化合物的劑量取決於多種因素，包括要治療的具體疾病、症狀的嚴重程度、給藥途徑、劑量間隔頻率、所用的具體化合物、化合物的效力、毒理學特徵和藥代動力學的特徵。

【0204】 可與載體材料相組合從而產生單劑量形式的活性成分的量將取決於被治療的宿主和特定的施用方式而變化。例如，意欲塗抹施用給人的製劑可以方便地含有約 5 mg 至約 250 mg/千克體重/天的活性劑，其與合適且方便的量的載體材料（可占總組合物的大約 5%至大約 95%）相複合。單位劑量形式一般將包含大約 1 mg 至大約 500 mg 的活性成分。

【0205】 有利地，它們以 5-250 mg/千克體重/天，優選地 25-150 mg/千克體重/天劑量給藥。

【0206】 術語“給藥”指給個體提供治療有效量的藥物，給藥方式包括口服，舌下，靜脈，皮下，經皮，肌內，皮內，鞘內，硬膜上，眼內，顱內，吸入，直腸，陰道等。給藥劑型包括膏劑，洗劑，片劑，膠囊劑，丸劑，飛散性粉末劑，顆粒劑，栓劑，丹劑，錠劑，注射劑，無菌溶液或非水溶液劑，懸浮劑，乳劑，貼片劑等。活性組分與無毒的藥學上可接受的載體（如葡萄糖，乳糖，阿拉伯樹膠，明膠，甘露醇，澱粉糊，三矽酸鎂，滑石粉，玉米澱粉，角蛋白，矽膠，土豆澱粉，尿素，右旋糖酐等）複合。

【0207】 優選的給藥途徑會隨著臨床特徵而變化，劑量的變化必須依賴於正在治療的病人的情況，醫生會根據個體患者來確定合適的劑量。每單位劑量的治療有效量取決於體重，生理機能和選擇的接種方案。每單位劑量的化合物是指每次給藥時化合物的重量，不包括載體的重量（藥物裡含有載體）。

【0208】 任何合適的給藥途徑都可用於向哺乳動物，尤其是人提供有效

劑量的本發明的化合物。例如，可採用口服給藥、直腸給藥、非腸道給藥、局部給藥、經眼給藥、經鼻給藥、經肺給藥等。劑型包括片劑、錠劑、膠囊、霜劑、膏劑、懸浮液、分散體、溶液、氣霧劑等。優選地，式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物吸入給藥或局部給藥。

【0209】 本發明提供的藥物組合物可以配製成單劑量或多劑量給藥。所述單劑量製劑被包裝在安瓿劑、小瓶或注射器中。所述多劑量腸胃外製劑必須包含抑菌或抑真菌濃度的抗微生物劑。所有的腸胃外製劑都必須是無菌的，如本領域已知和實踐的。

【0210】 本發明提供的藥物組合物可以與不會損害預期的治療作用的其它活性成分共同配製，或者與補充預期的作用的物質共同配製。

【0211】 在一些實施方案中，本發明的治療方法包括對有需要的患者給予安全有效量的本發明化合物或包含本發明化合物的藥物組合物。本發明各實施方案包括通過對有需要的患者給予安全有效量的本發明化合物或包含本發明化合物的藥物組合物，來治療本發明提及的疾病。

【0212】 在一些實施方案中，本發明化合物或包含本發明化合物的藥物組合物可以一次性給藥，或者根據給藥方案，在指定時間段內，在不同的時間間隔給藥若干次。例如，每天給藥一次、兩次、三次或四次。在一些實施方案中，每天給藥一次。在又一些實施方案中，每天給藥兩次。可以給藥直至達到想要的治療效果或無限期地維持想要的治療效果。本發明化合物或包含本發明化合物的藥物組合物的合適給藥方案取決於該化合物的藥代動力學性質，例如吸收、分佈和半衰期，這些可以由技術人員測定。此外，本發明化合物或包含本發明化合物的藥物組合物的合適給藥方案，包括實施該方案的持續時間，取

決於被治療的疾病，被治療疾病的嚴重程度、被治療患者的年齡和身體狀況、被治療患者的醫療史、同時療法的性質、想要的治療效果等在技術人員知識和經驗範圍內的因素。這樣的技術人員還應該理解，對於個體患者對給藥方案的反應，或隨著時間推移個體患者需要變化時，可要求調整適宜的給藥方案。

【0213】 本發明化合物可以與一種或多種其它治療劑同時，或在其之前或之後給藥。本發明化合物可以與其他治療劑通過相同或不同給藥途徑分別給藥，或與之以同一藥物組合物形式給藥。這由本領域技術人員根據患者的健康、年齡、體重等身體的實際情況選擇。如果配製為固定劑量，這種聯用產品使用本發明的化合物（在本發明所描述的劑量範圍之內）和其他藥學活性劑（在其劑量範圍之內）。

【0214】 相應地，在一個方面，本發明包括聯合用藥，其包括一定數量的至少一種本發明的化合物或其可藥用鹽、溶劑化物、酯或前體藥物和有效量的一種或多種上述附加治療劑。

【0215】 式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物可以與用於預防、治療或減輕式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物適用的疾病或症狀的其它藥物聯用。這些其它藥物可通過其常用的途徑和量與式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物同時或相繼給藥。當式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物與一種或多種其它藥物同時使用時，含有這類其它藥物以及式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物的藥物單位劑型是優選的。

【0216】 在各種實施方案中，本發明中所述的化合物與其它藥物結合來提供用於慢性阻塞性肺病 (COPD)、特應性皮炎 (AD)、銀屑病或其它狀況的聯

合治療。本發明的藥物組合物包括本發明中所述的 PDE4 抑制劑中的至少一種和附加治療劑，附加治療劑的實例包括但不限於：

【0217】 2-激動劑，例如沙丁醇胺、福莫特羅、沙美特羅和卡莫昔羅；

【0218】 皮質類固醇類，例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、氟尼縮松、糠酸莫米松、羅氟奈德、環索奈德、氟輕鬆醋酸酯、去羥米松、莫美他松、曲安西龍、倍他米松、阿氯米松、地索奈德、氫化可的松、美普克萊；

【0219】 抗膽鹼能藥或抗毒蕈碱藥，例如異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托溴銨、格隆溴銨、瑞伐托酯；

【0220】 局部鈣調磷酸酶抑制劑，例如他克莫司、吡美莫司、環孢素；

【0221】 PDE4 抑制劑的局部製劑，例如阿普斯特、異丁司特、E-6005、OPA-15406、LEO-29102、DRM02、羅氟司特、克瑞沙硼；

【0222】 JAK 激酶抑制劑的局部製劑，例如托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼、烏帕替尼；

【0223】 局部非甾體抗炎藥物，例如 WBI-1001、MRX-6；

【0224】 局部 ROR 藥劑，例如 GSK2981278；

【0225】 可注射抗 IL4、IL-31、IL-22、IL-33、IL-12、IL-23、IL-17、IgE、IL-4 治療藥物，例如杜魯單抗 (Dupilumab)、來金珠單抗、尼莫利珠單抗 (Nemolizumab)、曲洛吉努單抗、依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗、尤特可單抗、塞庫吉努 (Secukinumab)、奧馬珠 (Omazumilab)、CIM-331；

【0226】 維生素 D 類似物，例如卡泊三醇、骨化三醇；

【0227】 口服視黃酸衍生物，例如阿利維 A 酸；

【0228】 口服肝 X 受體 (LXR) 選擇性激動劑，例如 VTP-38543；

【0229】 口服 H4 受體拮抗劑，例如 ZPL-389；

【0230】 口服 NK1 受體拮抗劑，例如阿瑞匹坦、曲地匹坦；

【0231】 口服 CRTH2 受體拮抗劑，例如弗維普蘭特(Fevipirant)、和 OC-459；

【0232】 口服糜蛋白酶抑制劑，例如 SUN 13834。

【0233】 優選地，給與單獨的或與其他活性成分組合的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示的化合物用於預防和/或治療呼吸疾病或皮膚炎症疾病，例如慢性阻塞性肺病 (COPD)、特應性皮炎 (AD) 或銀屑病。

【0234】 包含本發明化合物或藥物組合物給藥的治療方法，進一步包括對患者進行其他抗慢性阻塞性肺病 (COPD) 或特應性皮炎藥物（聯合治療）的給藥，其中其他抗慢性阻塞性肺病 (COPD) 或特應性皮炎的藥物為上述附加治療劑中的藥物或它們的組合物。

【0235】 本發明提供在需要這種治療的患者中治療肺病（例如，COPD、氣喘或纖維囊腫）或炎症（例如，特應性皮炎或銀屑病）的方法，該方法包括聯合給予所述患者治療有效量的至少一種式 (I) 或式 (II) 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，以及至少一種選自下列的化合物：類固醇（如糖皮質激素）、鈣調磷酸酶抑制劑、PDE4 抑制劑、JAK 激酶抑制劑、半胱氨鹽基白三烯拮抗劑、非甾體抗炎藥物、局部 ROR 藥劑、抗 IL4 抗體、IL-31 抗體、IL-22 抗體、IL-33 抗體、IL-12 抗體、IL-23 抗體、IL-17 抗體、IgE 抗體、IL-4 抗體、維生素 D 類似物、肝 X 受體 (LXR) 選擇性激動劑、組胺 H1 拮抗劑、組胺 H3 拮抗劑、H4 受體拮抗劑、NK1 受體拮抗劑、

CRTH2 受體拮抗劑、糜蛋白酶抑制劑、5-脂氧合酶抑制劑、 β -2 腎上腺素受體 (adrenoceptor) 激動劑、 α -腎上腺素受體激動劑、蕁毒城 M1 拮抗劑、蕁毒城 M3 拮抗劑、蕁毒城 M2 激動劑、NK3 拮抗劑、LTB4 拮抗劑、支氣管擴張劑、PDE 抑制劑。

【0236】 本發明化合物和藥物組合物的用途

【0237】 本發明化合物或本發明的組合物中化合物的量可以有效地可探測地拮抗 PDE4 以治療以下疾病：疼痛（例如，急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛和神經病性疼痛）、急性炎症、慢性炎症、銀屑病關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、增生性和炎性皮膚病（例如特應性皮炎、脂溢性皮炎、接觸性皮炎）、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、關節炎、炎性腸道疾病、節段性回腸炎、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素性休克、格蘭氏陰性菌敗血症、腎小球性腎炎、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、輕度認知損害 (MCI)、抑鬱症、焦慮症、急性呼吸道窘迫綜合征、骨關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化、牙齦炎、牙周炎、搔癢症、疱疹、CNS 腫瘤、間質性肺炎、過敏、結晶誘發的關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性鼻竇炎、急性呼吸窘迫綜合症、肺高血壓、痛風、酒精性肝病、狼瘡、癌症、過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、自身免疫性溶血綜合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神經病變、肝硬化、纖維化疾病、胃炎、Goodpasture 氏綜合征、格雷夫斯氏病、Gullain-Barre 病、橋本氏甲狀腺炎、HIV-相關的自身免疫性綜合征和血液疾病、扁平苔癬、心肌炎（包括病毒性心肌炎）、神經病變（包括例如，IgA 神經病變、細胞膜神經病變和特發性神經病變）、腎炎綜合征、萊特爾氏綜合征、斯耶葛蘭氏綜合征、系統性紅斑狼瘡，該方法包括施於

該病患有效量的至少一種式 (I)、(II) 或 (III) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

【0238】 一般合成步驟

【0239】 一般地，本發明的化合物可以通過本發明所描述的方法製備得到，除非有進一步的說明，其中取代基的定義如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 所示。下面的反應方案和實施例用於進一步舉例說明本發明的內容。

【0240】 所屬領域的技術人員將認識到：本發明所描述的化學反應可以用來合適地製備許多本發明的其他化合物，且用於製備本發明的化合物的其它方法都被認為是在本發明的範圍之內。例如，根據本發明那些非例證的化合物的合成可以成功地被所屬領域的技術人員通過修飾方法完成，如適當的保護干擾基團，通過利用其他已知的試劑除了本發明所描述的，或將反應條件做一些常規的修改。另外，本發明所公開的反應或已知的反應條件也公認地適用於本發明其他化合物的製備。

【0241】 下面所描述的實施例，除非其他方面表明所有的溫度定為攝氏度。試劑購買於商品供應商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用時都沒有經過進一步純化，除非其他方面表明。一般的試劑從汕頭西隴化工廠，廣東光華化學試劑廠，廣州化學試劑廠，天津好寓宇化學品有限公司，青島騰龍化學試劑有限公司和青島海洋化工廠購買得到。

【0242】 無水四氫呋喃，二氧六環，甲苯，乙醚是經過金屬鈉回流乾燥得到。無水二氯甲烷和氯仿是經過氫化鈣回流乾燥得到。乙酸乙酯，石油醚，

正己烷，*N,N*-二甲基乙醯胺和 *N,N*-二甲基甲醯胺是經無水硫酸鈉事先乾燥使用。

【0243】 以下反應一般是在氮氣或氬氣正壓下或在無水溶劑上套一乾燥管（除非其他方面表明），反應瓶都塞上合適的橡皮塞，底物通過注射器打入。玻璃器皿都是乾燥過的。

【0244】 色譜柱是使用矽膠柱。矽膠（300-400 目）購於青島海洋化工廠。核磁共振氫譜的測試條件是：室溫條件下，布魯克 (Bruker) 400 MHz 或 600 MHz 的核磁儀，以 CDCl_3 ， $\text{DMSO}-d_6$ ， CD_3OD 或丙酮- d_6 為溶劑（報導以 ppm 為單位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.26 ppm) 作為參照標準。當出現多重峰的時候，將使用下面的縮寫：s (singlet，單峰)，d (doublet，雙峰)，t (triplet，三重峰)，q (quartet，四重峰)，m (multiplet，多重峰)，br (broadened，寬峰)，dd (doublet of doublets，雙二重峰)，dt (doublet of triplets，雙三重峰)。偶合常數，用赫茲 (Hz) 表示。

【0245】 低解析度質譜 (MS) 資料測定的條件是：Agilent 6120 Quadrupole HPLC-MS (柱子型號：Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 μm , 6 min, 流速為 0.6 mL/min，流動相：5%-95% (含 0.1%甲酸的 CH_3CN) 在 (含 0.1%甲酸的 H_2O) 中的比例))，在 210/254 nm 用 UV 檢測，用電噴霧電離模式 (ESI)。

【0246】 化合物純度的表徵方式為：Agilent 1260 製備型高效液相色譜 (Pre-HPLC) 或 Calesep Pump 250 製備型高效液相色譜 (Pre-HPLC) (柱子型號：NOVASEP, 50/80 mm, DAC)，在 210 nm/254 nm 用 UV 檢測。

【0247】 本發明所述的各手性化合物的立體構型使用以下其中之一的分析方法進行拆分：

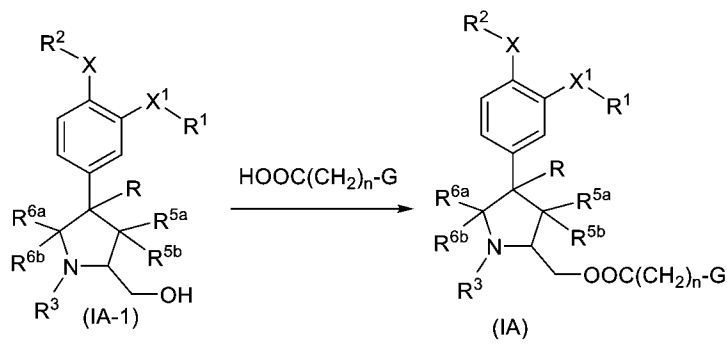
【0248】 分析方法：

【0249】 1. 使用 OD-H 柱（廠家：大賽璐，規格：4.6 × 250 mm，5 μm），流動相條件：柱溫 30 °C，流速 1mL/min，20%乙醇，80%正己烷；

【0250】 2. 使用 IA 柱（廠家：大賽璐，規格：4.6 × 250 mm，5 μm）流動相條件：柱溫 40 °C，流速 1.0 mL/min，40%乙醇，60%正己烷。下面簡寫詞的使用貫穿本發明：

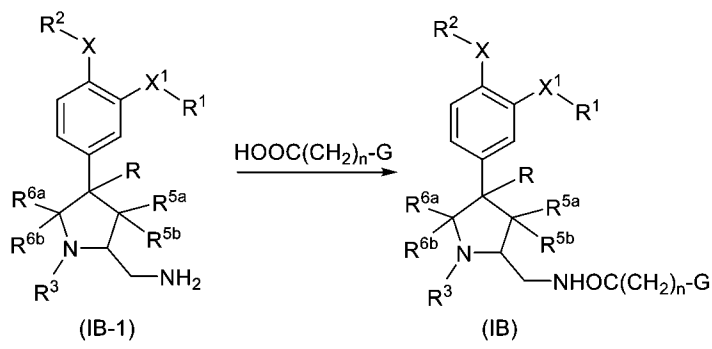
g	克	EtOH	乙醇	KOAc	醋酸鉀, 乙酸鉀
mg	毫克	CDCl ₃	氘代氯仿	PE	石油醚
mol	摩爾	DCM	二氯甲烷	MsCl	甲磺酰氯
h	小時	DMF	<i>N,N</i> -二甲基 甲酰胺	TEA	三乙胺
min	分鐘	DMSO	二甲亞砜	HOAc	乙酸
L	升	THF	四氫呋喃	CD ₃ OD	氘代甲醇
mL, ml	毫升	B _n OH	苯甲醇	CH ₃ CN	乙腈
M, mol/L	摩爾/升	EtOAc, EA	乙酸乙酯	Pd/C	鈀碳
DPPA	疊氮磷酸二 苯酯	DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙 基乙胺	Tf ₂ O	三氟甲磺酸 酐
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯 基膦基)二茂 鐵]二氯化鈀	CDI	<i>N,N'</i> -羰基二 咪唑	HOAT	<i>N</i> -羥基-7-氮 雜苯並三氮 唑

【0251】 化合物(IA)的合成方案：



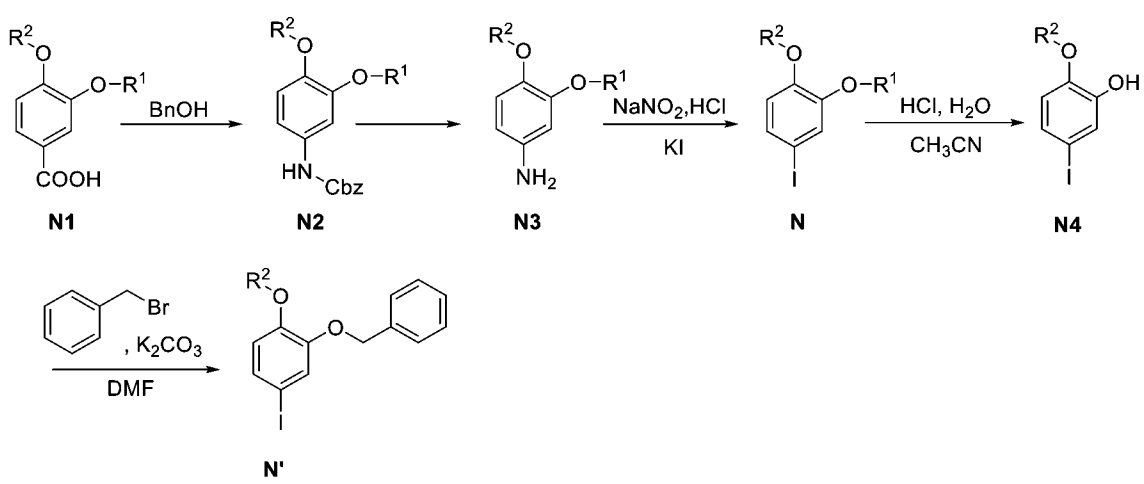
【0252】 化合物(IA)可通過上述合成路線製備得到，其中 R¹、R²、R³、X、X¹、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R、n 和 G 具有如本發明的定義。化合物(IA-1)與 $HOOC(CH_2)_n-G$ 在鹼性或酸性條件下發生酯化反應得到化合物(IA)。

【0253】 化合物(IB)的合成方案：



【0254】 化合物(IB)可通過上述合成路線製備得到，其中 R¹、R²、R³、X、X¹、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R、n 和 G 具有如本發明的定義。化合物(IB-1)或其鹽（如鹽酸鹽，等）與 $HOOC(CH_2)_n-G$ 在合適條件下發生縮合反應得到化合物(IB)。

【0255】 中間體 N 與中間體 N'的合成方案：



【0256】 中間體 N 可以通過中間體的合成方法製備得到，其中，除非另外說明，R¹和 R²具有如本發明所述的含義。起始物料 N1 與物料 BnOH 和疊氮磷酸二苯酯在鹼性條件下發生反應，形成氨基保護基得到中間體 N2，中間體 N2 經過催化氫化還原得到中間體 N3，中間體 N3 經過重氮化反應，再與碘化鉀發生取代反應得到中間體 N；中間體 N 在酸性條件下脫去相應的基團 R¹得到中間體 N4，中間體 N4 與苄溴發生取代反應得到中間體 N'。

【0257】 中間體 N 與中間體 N'的具體合成方法：

【0258】 以下中間體 N 與中間體 N'的具體合成方法僅為具體合成方法的舉例，本發明中所指的中間體 N 與中間體 N'的合成方法應包括，但不限於以下具體實施例。

【0259】 中間體 N2：(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)苯基)氨基甲酸苯甲酯的合成

【0260】 將 3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸 (5.0 g，19.4 mmol) 溶於甲苯 (25 ml) 中，加入 DPPA (5.0 mL，23.0 mmol)，三乙胺 (4.3 mL，31.0 mmol)，室溫下反應 1 h，加入苯甲醇 (3.0 mL，29.0 mmol)，加熱至 90 °C 加熱反應 3 h。減壓濃縮除去溶劑，剩餘物加入水 (100 ml)，然後用乙酸乙酯萃取

(25 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE /EtOAc(v/v)= 4/1)，得到白色固體 5.01 g，產率 71%。

【0261】 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) δ 7.35-7.43 (m, 5H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.58 (t, $J_{\text{F-H}}=75.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 0.58-0.73 (m, 2H), 0.29-0.44 (m, 2H)；

【0262】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 364.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0263】 中間體 N3：(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)苯胺的合成

【0264】 將(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)苯基)氨基甲酸苯甲酯 (145 mg, 0.45 mmol)，溶於無水甲醇 (6 mL) 中，加入鈀炭 (50 mg)，排除空氣，通入氫氣，室溫反應 2 h。用矽藻土抽濾除去催化劑，濾液濃縮得到淡紅色液體 102 mg，產率 98%。

【0265】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J_{\text{F-H}}=76.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.25-1.31 (m, 1H), 0.58-0.65 (m, 2H), 0.30-0.35 (m, 2H);

【0266】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 230.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0267】 中間體 N：2-(環丙甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯的合成

【0268】 將化合物 (3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧基)苯胺鹽酸鹽 (17 g, 64.0 mmol)，溶於 1,4-二氧六環 (85 mL) 和水(30 mL)中，攪拌均勻後降溫至 0 °C 以下，加入濃鹽酸 (17 mL)，再降溫到-15 °C，逐滴加入亞硝酸鈉 (5.3 g, 77.0 mmol) 和水(15 mL) 配成的溶液，繼續反應 40 min，加入碘化鉀 (13.8 g, 83.1 mmol) 和水 (15 mL)配成的溶液，滴加完畢後，升溫至 0 °C繼續反應 2 h，加入水 (200 mL)，攪拌均勻後停止反應，恢復室溫後用 EA 萃取 (200 mL×2)，有

機相用飽和亞硫酸鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到目標產物淺棕色液體 21 g，產率 96%。

【0269】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21-7.27 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.2$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.23-1.29 (m, 1H), 0.61-0.69 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H);

【0270】 GC-MS: m/z 340.0.

【0271】 中間體 N4：2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚的合成

【0272】 將化合物 2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (4.9 g, 14.0 mmol) 溶解在乙腈 (8 mL) 中，加入水 (10 mL) 和濃鹽酸 (10 mL)，80 °C 反應 4 h，加入氫氧化鈉溶液調節 pH=5，用乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3)，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EA (v/v)=5/1)，得到淡黃色液體 1.8 g，產率 44%。

【0273】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J_{\text{F-H}}=74.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

【0274】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 286.00 [M].

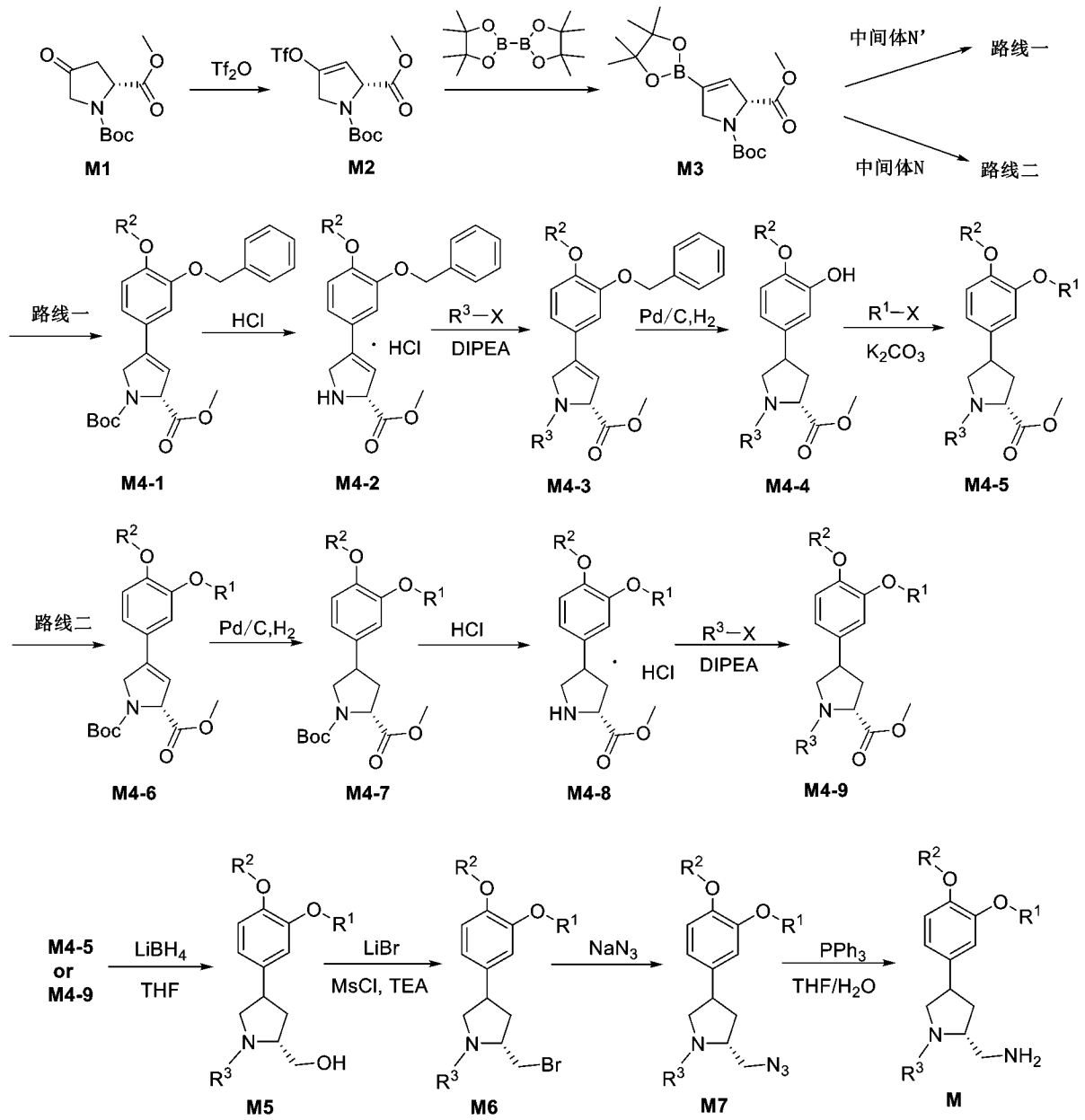
【0275】 中間體 N'：2-(苄氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯的合成

【0276】 將化合物 2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚 (3.8 g, 13.0 mmol) 和碳酸鉀 (5.8 g, 42.0 mmol) 加入 N,N -二甲基甲醯胺 (30 mL) 中，加入苄溴 (2.5 mL, 21.0 mmol)，在 100 °C 反應 16 h，過濾除去固體，濾液濃縮，加入水 (50 mL)，用 EA (25 mL $\times$ 3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EA (v/v)=4/1)，得到淡黃色液體 4.8 g，產率

96%。

【0277】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.57 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.09 (t, *J*_{F-H}=74.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

【0278】 中間體 M 的合成方案：



【0279】 中間體 M 可以通過上述兩種合成路線製備得到，其中，X 為鹵素，R¹、R²和 R³具有如本發明所述的含義。

【0280】 起始物料 **M1** 在鹼性（例如氫氧化鋰，氫氧化鉀等）條件下經烯醇化後再發生取代反應得到中間體 **M2**，中間體 **M2** 與聯硼酸頻那醇酯在鹼性條件下通過硼基化反應得到化合物 **M3**，**M3** 和中間體 **N'**(路線一)或中間體 **N**(路線二)通過 **suzuki** 偶聯，分別得到中間體 **M4-1** 和 **M4-6**，其中，路線一為中間體 **M4-1** 先經過脫保護與成鹽反應獲得中間體 **M4-2**，再在鹼性條件下（如三乙胺，*N,N*-二異丙基乙胺等）條件下取代反應得到中間體 **M4-3**，隨後再進行催化氫化還原得到中間體 **M4-4**，最後再鹼性條件下發生取代反應得到中間體 **M4-5**；而路線二為中間體 **M4-6** 先在鈀碳的作用下催化氫化還原得到中間體 **M4-7**，再經過脫保護得到中間體 **M4-8**，最後在鹼性（如三乙胺，*N,N*-二異丙基乙胺等）條件下取代反應得到中間體 **M4-9**；**M4-5** 或 **M4-9** 再經過還原反應、鹵代反應、疊氮反應、加氫還原等最終得到中間體 **M**。

【0281】 中間體 **M** 的具體合成方法：

【0282】 中間體 **M** 的合成方法僅為具體合成方法的舉例，本發明中所指的中間體 **M** 的合成方法應包括，但不限於以下具體實施例。在本發明所述的中間體 **M** 不限於某一個特定的化合物，在本發明所述的取代基允許的範圍內，各具體實施例將任選地製備相同或不同的中間體 **M**。

【0283】 中間體 **M2**：*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯的合成

【0284】 將化合物*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (0.98 g, 4.0 mmol) 溶解在二氯甲烷 (15 mL) 溶液中，-15 °C 下加入 DIPEA (3.4 mL, 20.5 mmol)，三氟甲磺酸酐 (1.3 mL, 7.7 mmol)，攪拌 10 min 後，恢復室溫，繼續反應 18 h，停止反應，加入水 (50 mL)，用二氯甲烷萃取 (5 mL×3)，無水硫酸鈉

乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=6/1) 得黃色油狀物 1.3 g，產率 86%。

【0285】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.71 (dd, $J=18.8$, 1.6 Hz, 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.24-4.41 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.42–1.47 (m, 9H).

【0286】 MS-ESI: m/z 398.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

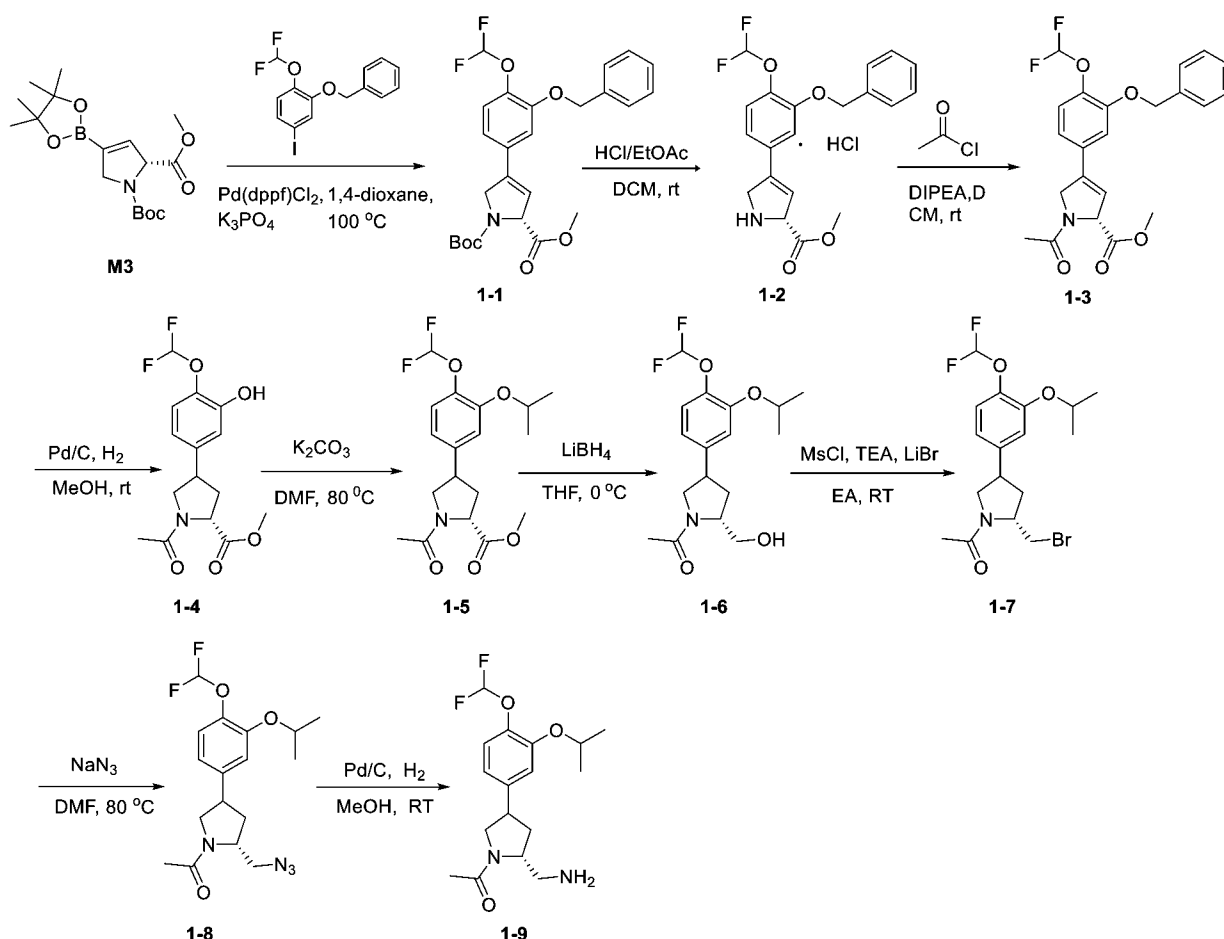
【0287】 中間體 M3：*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2 二羧酸酯的合成

【0288】 將*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 (1.3 g, 3.5 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (1.3 g, 5.1 mmol)，KOAc (1.1 g, 11.2 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (130 mg, 0.2 mmol) 加入乾燥的 1,4-二氧六環 (30mL) 中，氮氣保護下 100 °C 反應 13 h，冷卻至室溫，過濾，濾液中加入水 (50 mL)，用 EtOAc (5 mL×3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=6/1) 得到淡紅色液體 1.05 g，產率 85%。

【0289】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.33 (dd, $J=23.4$, 1.9 Hz, 1H), 5.01-5.12 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 2H), 3.71–3.73 (m, 3H), 1.42–1.47 (m, 9H), 1.26 (s, 12H).

【0290】 MS-ESI: m/z 376.15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0291】 路線一：



【0292】 化合物 1-1：*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯的合成

【0293】 將*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 (2.1g, 5.9mmol)，2-(苄氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (5.8 g, 2.2mmol)，磷酸鉀 (5.0g, 24.0 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0.12 mmol) 混合在乾燥的 1,4-二氧六環 (20 mL)溶液中，氮氣保護下，100 °C反應 5 h，將反應液抽濾，濾液中加入水 (20 mL)，用 EtOAc (15 mL×3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=4/1)，得到黃褐色液體 2.1g，產率 74%。

【0294】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):7.37–7.44 (m, 5H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95–7.01 (m, 1H), 6.60 (t, J_{F-H}=75.0 Hz, 1H), 6.00–6.03 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 1.00 (s, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.70 (s, 1H), 0.65 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.55 (s, 1H), 0.50 (s, 1H), 0.45 (s, 1H), 0.40 (s, 1H), 0.35 (s, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.25 (s, 1H), 0.20 (s, 1H), 0.15 (s, 1H), 0.10 (s, 1H), 0.05 (s, 1H), 0.00 (s, 1H).

1H), 5.13–5.21 (m, 3H), 4.54–4.67 (m, 2H), 3.78–3.79 (m, 3H), 1.48 –1.55 (m, 9H).

【0295】 MS-ESI: m/z 498.20 [M+Na]⁺.

【0296】 化合物 1-2：*(R)*-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽的合成

【0297】 將化合物(*R*)-1-叔丁基-2-甲基-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 (2.3 g, 4.8 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL) 中，加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 15 mL)，室溫反應 1 h，除去溶劑，得到淺黃色液體 2.02 g，收率 100%。

【0298】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.48–7.50 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 4H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (t, *J*_{F-H}=74.8 Hz, 1H), 6.45–6.46 (m, 1H), 5.40–5.43 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53–4.62 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).

【0299】 MS-ESI: m/z 376.05 [M+H-HCl]⁺.

【0300】 化合物 1-3：*(R)*-1-乙醯基-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸甲酯的合成

【0301】 將化合物(*R*)-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (2.0 g, 4.9 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中，加入 DIPEA (4.0 mL, 24 mmol)，冷卻至 0 °C 後加入乙醯氯 (1.1 g, 14 mmol)，室溫攪拌 3 h 後停止反應，加水 (20 mL×3) 攪拌，二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=1/2)，得到淺黃色液體 1.8 g，產率 89%。

【0302】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36–7.47 (m, 5H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05–7.06 (m, 1H), 6.95 (dd, $J=8.3$, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (t, $J_{\text{F-H}}=74.8$ Hz, 1H), 6.07–6.10 (m, 1H), 5.27–5.35 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.73–4.80 (m, 1H), 4.58–4.66 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.11 (s, 1H).

【0303】 MS-ESI: m/z 418.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0304】 化合物 1-4：(2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的合成

【0305】 將化合物(*R*)-1-乙醯基-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸甲酯 (4.5 g, 11 mmol) 溶於甲醇 (30 mL)，加入 10% Pd/C (450 mg)，通入氫氣，室溫反應 5 h，過濾，濾液濃縮得到淺褐色液體 3.1 g，產率 87%。

【0306】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (t, $J_{\text{F-H}}=73.7$ Hz, 1H), 4.48–4.53 (m, 1H), 3.94–3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.38–3.47 (m, 1H), 2.65–2.71 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05–2.11 (m, 1H).

【0307】 MS-ESI: m/z 330.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0308】 化合物 1-5：(2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的合成

【0309】 將化合物(2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (1.3 g, 3.9mmol) 溶於無水 DMF (10 mL)，加入碳酸鉀 (1.8 g, 13 mmol) 和 2-碘丙烷 (1.5 g, 8.8 mmol)，80 °C加熱反應 4 h，減壓除去溶劑，加水 (50 mL)，用 EtOAc 萃取 (20 mL×3)，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑： $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{v/v})=50/1$)，得到淺褐色液體 1.5 g，產

率 100%。

【0310】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 4.56–4.61 (m, 1H), 4.48–4.55 (m, 1H), 3.94–3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.40–3.48 (m, 1H), 2.65–2.72 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02–2.11 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

【0311】 MS-ESI: m/z 372.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0312】 化合物 1-6：1-((2*R*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0313】 將化合物(2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (560 mg, 1.51 mmol) 溶於無水 THF (8 mL) 中，冰浴中加入硼氫化鋰 (320 mg, 15.0 mmol)，室溫反應 1 h 後停止，加飽和氯化鈉水溶液 (20 mL)，用 EtOAc 萃取 (20 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到無色液體 502 mg，產率 96%。

【0314】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.23–4.29 (m, 1H), 3.91–3.94 (m, 1H), 3.76–3.82 (m, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.44 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.44–2.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.65–1.74 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.1$ Hz, 6H).

【0315】 MS-ESI: m/z 344.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0316】 化合物 1-7：1-((2*R*)-2-(溴甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0317】 將化合物 1-((2*R*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)-2-(羥甲基)吡

咯烷-1-基)乙酮 (493 mg, 1.44 mmol) 溶於 EtOAc (20 mL) 中，加入三乙胺 (442 mg, 4.37 mmol)，冰浴中加入 MsCl (333 mg, 2.91 mmol)，室溫反應 1 h 後，加入溴化鋰 (1.26 g, 14.56 mmol)，室溫反應 8 h，加水 (30 mL)，停止反應，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到淺黃色液體 376 mg，產率 64%。

【0318】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 4.56–4.62 (m, 1H), 4.36–4.43 (m, 1H), 4.18–4.23 (m, 1H), 3.88–3.93 (m, 1H), 3.68–3.71 (m, 1H), 3.52 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.26–3.36 (m, 1H), 2.51–2.62 (m, 1H), 2.13–2.22 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

【0319】 MS-ESI: m/z 408.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0320】 化合物 1-8：1-((2*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0321】 將化合物 1-((2*R*)-2-(溴甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (320 mg, 0.79 mmol) 溶於 DMF (5 mL)，加入疊氮化鈉 (512 mg, 7.9 mmol)，80 °C 加熱反應 6 h，冷卻至室溫，加水 (30 mL)，用 EtOAc 萃取 (10 mL×3)，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=60/1)，得到淺褐色液體 223 mg，產率 76%。

【0322】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 4.56–4.62 (m, 1H), 4.28–4.34 (m, 1H), 4.13–4.19 (m, 1H), 3.91–3.95 (m, 1H), 3.39–3.48 (m, 2H), 3.38–3.41 (m, 1H), 3.26–3.33 (m, 1H), 2.43–2.49 (m, 1H), 2.09–2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.1$ Hz, 6H).

【0323】 MS-ESI: m/z 369.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第81頁，共 251 頁(發明說明書)

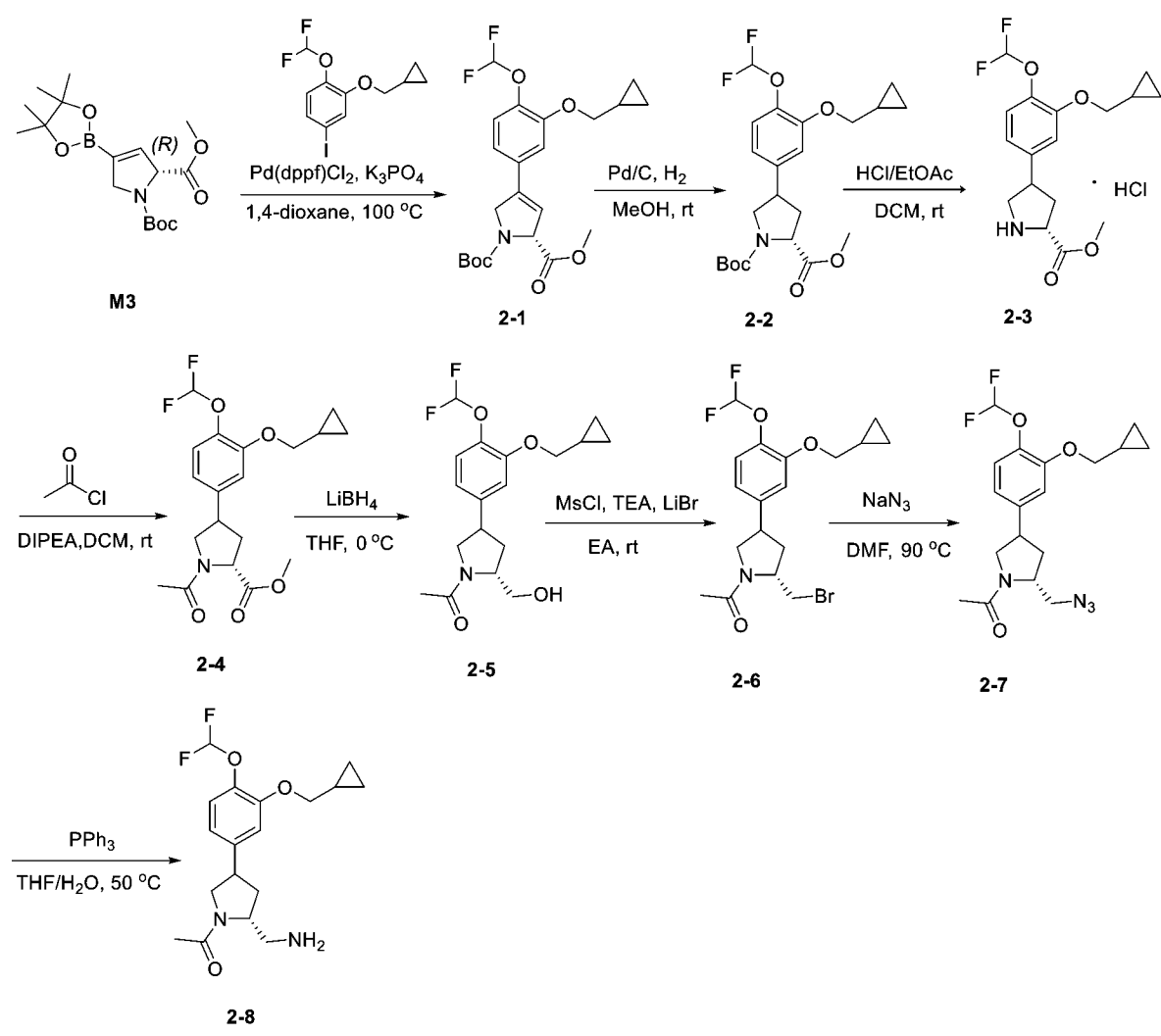
【0324】 化合物 1-9：1-((2*R*)-2-(氨甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0325】 將化合物 1-((2*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (220 mg, 0.60 mmol) 溶於甲醇 (8 mL)，加入 10% Pd/C (23 mg)，通入氫氣，室溫反應 3 h，過濾除去催化劑，濾液濃縮得到無色液體 176 mg，產率 86%。

【0326】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.08–7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.64–4.72 (m, 1H), 4.07–4.14 (m, 1H), 4.01–4.05 (m, 1H), 3.46 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.97–3.05 (m, 2H), 2.62–2.67 (m, 1H), 2.48–2.55 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

【0327】 MS-ESI: *m/z* 343.10 [M+H]⁺.

【0328】 路線二：



【0329】 化合物 2-1：*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯的合成

【0330】 將*(R)*-1-叔丁基 2-甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 (1.15 g, 3.3 mmol)，2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (1.1 g, 3.2 mmol)，磷酸鉀 (2.1 g, 9.9 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (120 mg, 0.16 mmol) 溶於乾燥的 1,4-二氧六環 (15 mL) 中，氮氣保護下 100°C 反應 3 h，將反應液抽濾，濾液中加入水 (50 mL)，EtOAc (5 mL×3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=8/1)，得到淡紅色液體 1.13 g，產率 80%。

【0331】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.90-

第83頁，共 251 頁(發明說明書)

6.97 (m, 2H), 6.63 (t, $J_{F-H}=75.4$ Hz, 1H), 6.00-6.03 (m, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 4.47-4.66 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.76 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 1.46-1.52 (m, 9H), 1.26-1.31 (m, 1H), 0.61-0.70 (m, 2H), 0.33-0.38 (m, 2H).

【0332】 MS-ESI: m/z 462.20 $[M+Na]^+$.

【0333】 化合物 2-2 : (2*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯的合成

【0334】 將(*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二羧酸酯 (1.1 g, 2.5 mmol) 溶於甲醇 (15 mL)，加入 Pd/C (260 mg)，通入氫氣，室溫反應 7 h，然後將反應液抽濾，濾液濃縮後得到黃色液體 990 mg，收率 90%。

【0335】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.60 (t, $J_{F-H}=74.2$ Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 0.5H), 4.02-4.06 (m, 0.5H), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.76 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 9H), 1.28-1.31 (m, 1H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H).

【0336】 MS-ESI: m/z 464.25 $[M+Na]^+$.

【0337】 化合物 2-3 : (2*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽的合成

【0338】 將化合物(2*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (990 mg, 2.2 mmol) 溶解於二氯甲烷 (6 mL) 中，加入 HCl 乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 8 mL)，室溫攪拌 50 min，除去溶劑，得到白色固體 751 mg，收率 98%。

【0339】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.76 (t, *J*_{F-H}=75.5 Hz, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.94 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 0.63-0.66 (m, 2H), 0.37-0.41 (m, 2H).

【0340】 MS-ESI: *m/z* 342.20 [M+H-HCl]⁺.

【0341】 化合物 2-4 : (2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的合成

【0342】 將化合物(2*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (203 mg, 0.6 mmol)溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中，0 °C下滴加 DIPEA (0.2 mL, 1.0 mmol) 和乙醯氯 (0.1 mL, 1.0 mmol)，室溫攪拌 5h 後停止反應，有機相用水 (10 mL×3) 洗滌，無水 Na₂SO₄乾燥，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc(v/v)=1/1)，得到淺黃色液體 186 mg，產率 82%。

【0343】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.74 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.93 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 1H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.36-0.40 (m, 2H).

【0344】 MS-ESI: *m/z* 384.20 [M+H]⁺.

【0345】 化合物 2-5 : 1-((2*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0346】 將化合物(2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (800 mg, 2.09 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (8 mL)中，冰浴

中加入硼氫化鋰 (445 mg, 20.9 mmol)，室溫反應 4 h 後加入冰水 (15 mL)，濃縮後再加入水 (30 mL)，用 EtOAc 萃取 (20 mL×3)，有機相用稀鹽酸 (15 mL×1, 1M)洗滌，用飽和氯化鈉水溶液 (15 mL×1) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到無色液體 655 mg，產率 88%。

【0347】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.62 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 5.57–5.59 (m, 1H), 4.22–4.28 (m, 1H), 3.90–3.95 (m, 1H), 3.89 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.76–3.82 (m, 1H), 3.66–3.71 (m, 1H), 3.44 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.26–3.36 (m, 1H), 2.43–2.50 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.65–1.74 (m, 1H), 1.27–1.35 (m, 1H), 0.65–0.70 (m, 2H), 0.36–0.40 (m, 2H).

【0348】 MS-ESI: m/z 356.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0349】 化合物 2-6：1-((2*R*)-2-(溴甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0350】 將化合物 1-((2*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (520 mg, 1.46 mmol) 溶於 EtOAc (20 mL) 中，加入三乙胺 (525 mg, 5.19 mmol)，冰浴中加入 MsCl (301 mg, 2.63 mmol)，室溫反應 2h 後加入溴化鋰 (636 mg, 7.32 mmol)，室溫繼續反應 12 h，加水 (30 mL) 停止反應，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到淺黃色液體 146 mg，產率 23%。

【0351】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.36–4.42 (m, 1H), 4.17–4.21 (m, 1H), 4.05–4.10 (m, 1H), 3.90 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.69–3.72 (m, 1H), 3.52 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.51–3.57 (m, 1H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.13 (s,

3H), 1.28–1.38 (m, 1H), 0.66–0.70 (m, 2H), 0.36–0.41 (m, 2H).

【0352】 MS-ESI: m/z 419.15 $[M+H]^+$.

【0353】 化合物 2-7：1-((2*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0354】 將化合物 1-((2*R*)-2-(溴甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (250 mg, 0.60 mmol) 溶於 DMF (3 mL)，加入疊氮化鈉 (388 mg, 5.97 mmol)，90 °C 加熱反應 2.5 h，冷卻至室溫，加水 (30 mL)，用 EtOAc 萃取 (10 mL×3)，有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓濃縮，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=60/1)，得到淺褐色液體 163 mg，產率 71%。

【0355】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.63 (t, J_{F-H} =75.6 Hz, 1H), 4.27–4.33 (m, 1H), 4.14–4.18 (m, 1H), 3.88–3.94 (m, 1H), 3.91 (d, J =6.9 Hz, 2H), 3.39–3.47 (m, 2H), 3.25–3.33 (m, 1H), 2.42–2.48 (m, 1H), 2.07–2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.28–1.36 (m, 1H), 0.66–0.71 (m, 2H), 0.38–0.41 (m, 2H).

【0356】 MS-ESI: m/z 381.20 $[M+H]^+$.

【0357】 化合物 2-8：1-((2*R*)-2-(氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0358】 將化合物 1-((2*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (2.7 g, 7.1 mmol) 和三苯基膦 (2.4 g, 9.2 mmol) 溶於四氫呋喃/水 ((v/v)=3/1, 40 mL) 混合溶劑中，50 °C 反應 4 h，減壓濃縮，EtOAc 萃取 (10 mL×3)，有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓濃縮，濃縮液進行矽膠柱層析

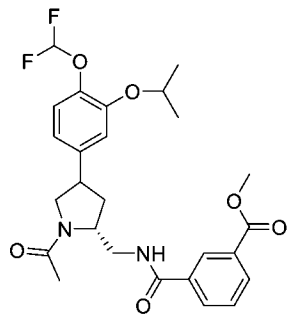
分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=15/1)，得到淺褐色液體 1.8 g，產率 71%。

【0359】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93–6.95 (m, 1H), 6.74 (t, $J_{\text{F-H}}=75.8$ Hz, 1H), 4.06–4.13 (m, 1H), 4.00–4.04 (m, 1H), 3.94 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.30–3.36 (m, 1H), 2.95–3.05 (m, 2H), 2.47–2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.93–2.01 (m, 1H), 1.29–1.35 (m, 1H), 0.63–0.67 (m, 2H), 0.37–0.41 (m, 2H).

【0360】 MS-ESI: m/z 355.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0361】 實施例：

【0362】 實施例 1：3-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯



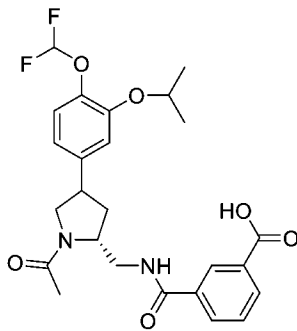
【0363】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (40 mg, 0.12 mmol)，間苯二甲酸單甲酯 (27 mg, 0.15 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (113 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (30 mg, 0.22 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，降溫至 0 °C 後，加入 DIPEA (90 mg, 0.70 mmol)，室溫反應 12 h，加水 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到白色黏稠物 23 mg，產率 39%，純度 92.31%。

【0364】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H),

8.17 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J_{F-H}=75.5$ Hz, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.37–4.43 (m, 1H), 3.96–4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.25–3.39 (m, 2H), 2.65–2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.82–1.91 (m, 1H), 1.38 (d, $J=5.9$ Hz, 6H).

【0365】 MS-ESI: m/z 505.15 $[M+H]^+$.

【0366】 實施例 2：3-((((2R)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸



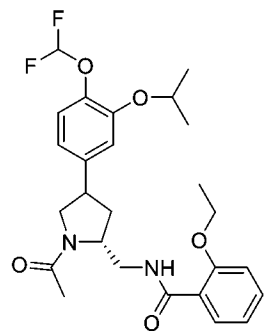
【0367】 將化合物 3-((((2R)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯 (23 mg, 0.045 mmol) 溶於 THF (6 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰 (10 mg, 0.24 mmol)，50 °C 反應 1.5 h 後停止，加稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH=1，減壓除去 THF，剩餘物用 EtOAc 萃取 (10 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到淺黃色固體 18 mg，產率 80%。

【0368】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89–6.94 (m, 1H), 6.66 (t, $J_{F-H}=75.6$ Hz, 1H), 4.49–4.58 (m, 1H), 4.36–4.44 (m, 1H), 4.05–4.09 (m, 1H), 3.72–3.90 (m, 2H), 3.46 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.32–3.41

(m, 1H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98–2.06 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

【0369】 MS-ESI: m/z 491.30 $[M+H]^+$.

【0370】 實施例 3：*N*-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺

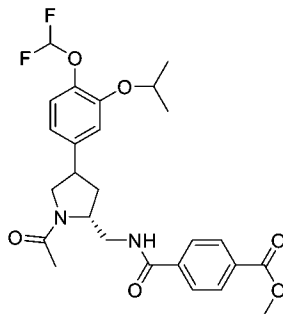


【0371】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (50 mg, 0.15 mmol)，2-乙氧基苯甲酸 (37 mg, 0.22 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (142 mg, 0.74 mmol) 和 HOAT (40 mg, 0.29 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (116 mg, 0.90 mmol)，室溫反應 6 h，加水 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到白色黏稠物 30 mg，產率 41%，純度 97.18%。

【0372】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48 (br.s, 1H), 8.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H), 7.07–7.10 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.41–4.48 (m, 1H), 4.20–4.35 (m, 3H), 3.95–4.03 (m, 1H), 3.86–3.94 (m, 2H), 3.39 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.17–3.26 (m, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99–2.02 (m, 1H), 1.52 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.27–1.31 (m, 6H).

【0373】 MS-ESI: m/z 491.30 $[M+H]^+$.

【0374】 實施例 4：4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯

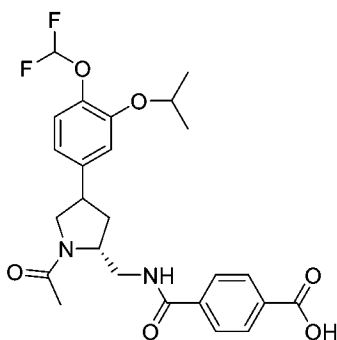


【0375】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨基甲醯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (40 mg, 0.12 mmol)，對苯二甲酸單甲酯 (27 mg, 0.15 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (113 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (30 mg, 0.22 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (90 mg, 0.70 mmol)，室溫反應 12 h，加水 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到白色黏稠物 26 mg，產率 44%，純度 94.77%。

【0376】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (br.s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.57 (t, *J*_{F-H}=75.4 Hz, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.37–4.43 (m, 1H), 3.97–4.13 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (t, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.26–3.36 (m, 2H), 2.64–2.72 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.81–1.89 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

【0377】 MS-ESI: *m/z* 505.30 [M+H]⁺.

【0378】 實施例 5：4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸

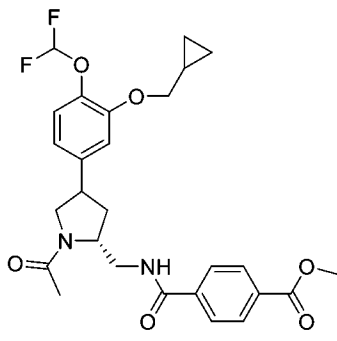


【0379】 將化合物 4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯 (20 mg, 0.039 mmol) 溶於 THF (6 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰 (8 mg, 0.19 mmol)，50 °C反應 1.5 h 後停止，加稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH=1，減壓除去四氫呋喃，剩餘物用 EtOAc 萃取 (10 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到淺黃色固體 15 mg，產率 77%，純度 91.92%。

【0380】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.13 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86–6.94 (m, 1H), 6.67 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.50–4.56 (m, 1H), 4.36–4.44 (m, 1H), 4.05–4.09 (m, 1H), 3.70–3.88 (m, 2H), 3.47 (t, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.32–3.40 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96–2.07 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

【0381】 MS-ESI: *m/z* 491.05 [M+H]⁺.

【0382】 實施例 6: 4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯

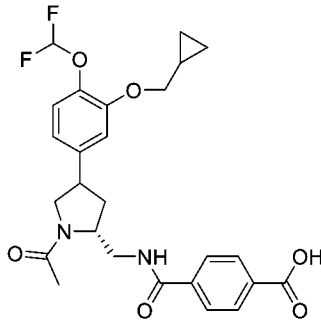


【0383】 將化合物 1-(((2*R*)-2-(氨基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (60 mg, 0.17 mmol)，對苯二甲酸單甲酯 (45 mg, 0.25 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (113 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (46 mg, 0.36 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (131 mg, 1.01 mmol)，然後恢復至室溫反應 12 h，再加入二氯甲烷 (15 mL)，加水 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到白色固體 58 mg，產率 66%，純度 92.69%。

【0384】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (br.s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.63 (t, *J*_{F-H}=75.5 Hz, 1H), 4.37–4.43 (m, 1H), 3.97–4.04 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.48 (t, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.25–3.36 (m, 2H), 2.65–2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.81–1.90 (m, 1H), 1.28–1.37 (m, 1H), 0.66–0.71 (m, 2H), 0.37–0.41 (m, 2H).

【0385】 MS-ESI: *m/z* 517.30 [M+H]⁺.

【0386】 實施例 7：4-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸



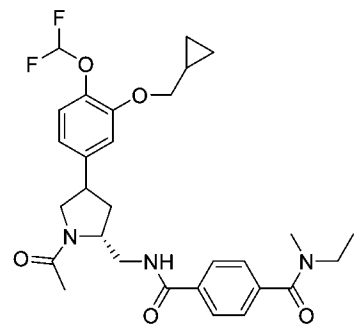
【0387】 將化合物 4-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸甲酯 (50 mg, 0.097 mmol) 溶於 THF

(6 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰 (20 mg, 0.48 mmol)，50 °C反應 2 h 後停止，加稀鹽酸 (1 M) 調節溶液 pH=1，減壓除去 THF，剩餘物用 EtOAc 萃取 (10 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，得到白色固體 48 mg，產率 98%，純度 94.39%。

【0388】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.13 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89–6.91 (m, 1H), 6.72 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.36–4.43 (m, 1H), 4.04–4.10 (m, 1H), 3.82–3.88 (m, 1H), 3.82 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.69–3.74 (m, 1H), 3.48 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.32–3.40 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 1.31–1.35 (m, 1H), 0.59–0.63 (m, 2H), 0.31–0.35 (m, 2H).

【0389】 MS-ESI: *m/z* 503.20 [M+H]⁺.

【0390】 實施例 8：*N*¹-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁴-乙基-*N*⁴-甲基對苯二甲醯胺



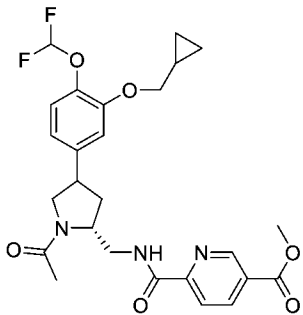
【0391】 將化合物 4-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)苯甲酸 (40 mg, 0.08 mmol)，*N*-乙基甲基氨 (14 mg, 0.24 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (76 mg, 0.40 mmol) 和 HOAT (21 mg, 0.15 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C後，加入 DIPEA (62 mg, 0.48 mmol)，恢復至室溫繼續反應 12 h，加水 (5 mL) 攪

拌，二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=25/1)，得到白色固體 16 mg，產率 37%，純度 97.79%。

【0392】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.96 (br.s, 1H), 7.94 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.62 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.36–4.43 (m, 1H), 3.94–4.03 (m, 2H), 3.89 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.55–3.65 (m, 1H), 3.47 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.22–3.35 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.62–2.70 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.77–1.90 (m, 1H), 1.22–1.35 (m, 1H), 1.22–1.31 (m, 3H), 0.65–0.70 (m, 2H), 0.35–0.40 (m, 2H).

【0393】 MS-ESI: *m/z* 544.40 [M+H]⁺.

【0394】 實施例 9：6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸甲酯



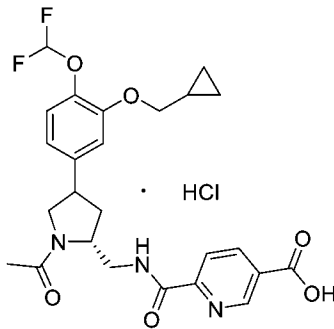
【0395】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (40 mg, 0.11 mmol)，5-(甲氧羰基)-2-吡啶羧酸甲酯 (30 mg, 0.17 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (108 mg, 0.56 mmol) 和 HOAT (30 mg, 0.22 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (87 mg, 0.67 mmol)，恢復至室溫繼續反應 10 h，加入二氯甲烷 (15 mL)，有機相用水洗 (10 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進

行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1) 得到淺黃色固體 40 mg，
產率 68%，純度 98.29%。

【0396】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.24 (s, 1H), 9.17 (br.s, 1H), 8.46 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.61 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.29–4.37 (m, 1H), 3.92–4.08 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.60–3.67 (m, 1H), 3.44 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.23–3.32 (m, 1H), 2.57–2.64 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92–2.03 (m, 1H), 1.27–1.34 (m, 1H), 0.62–0.67 (m, 2H), 0.31–0.38 (m, 2H).

【0397】 MS-ESI: m/z 518.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0398】 實施例 10：6-((((2R)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽

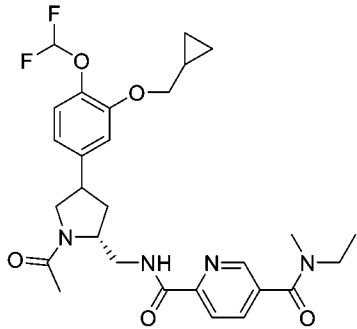


【0399】 將化合物 6-((((2R)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸甲酯 (36 mg, 0.070 mmol) 溶於 THF (6 mL)和水 (3 mL) 的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰 (14 mg，0.33 mmol)，50 °C反應 2 h 後停止，加稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH=4，減壓除去 THF，剩餘物用 EtOAc 萃取 (10 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到白色固體 35 mg，產率 97%，純度 97.13%。

【0400】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=8.1$, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87–6.90 (m, 1H), 6.71 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.34–4.40 (m, 1H), 4.02–4.06 (m, 1H), 3.91–3.95 (m, 1H), 3.82 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.69–3.74 (m, 1H), 3.47 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.32–3.39 (m, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.97–2.05 (m, 1H), 1.30–1.34 (m, 1H), 0.59–0.63 (m, 2H), 0.32–0.35 (m, 2H).

【0401】 MS-ESI: m/z 504.20 $[\text{M-HCl} + \text{H}]^+$.

【0402】 實施例 11: N^2 -(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

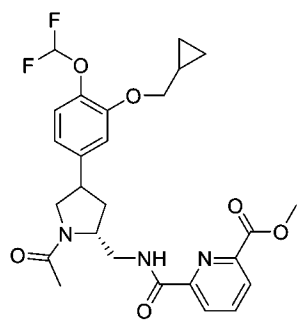


【0403】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (30 mg, 0.06 mmol)， N -乙基甲基氨 (10 mg, 0.17 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (57 mg, 0.30 mmol) 和 HOAT (16 mg, 0.12 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0°C 後，加入 DIPEA (46 mg, 0.36 mmol)，室溫反應 6 h，加水 (50 mL) 攪拌，二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑： $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{v/v})=24/1$) 得到白色固體 18 mg，產率 55%，純度 98.84%。

【0404】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.89 (br.s, 1H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.60 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.26–4.36 (m, 1H), 4.00–4.08 (m, 1H), 3.92–3.96 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.59–3.67 (m, 2H), 3.44 (t, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.22–3.33 (m, 2H), 3.12 (s, 1.7H), 2.97 (s, 1.3H), 2.57–2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.22–1.30 (m, 4H), 0.63–0.69 (m, 2H), 0.35–0.38 (m, 2H).

【0405】 MS-ESI: *m/z* 545.30 [M+H]⁺.

【0406】 實施例 12：6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))吡啶甲酸甲酯

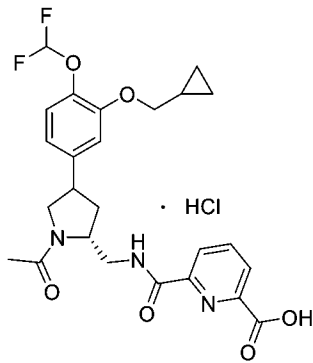


【0407】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (40 mg, 0.11 mmol)，2,6-吡啶二羧酸單甲酯 (30 mg, 0.17 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (108 mg, 0.56 mmol) 和 HOAT (30 mg, 0.22 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (87 mg, 0.67 mmol)，後恢復至室溫繼續反應 7 h，加入二氯甲烷 (15 mL)，有機相用水洗 (10 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析色譜分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到淺褐色固體 34 mg，產率 58%，純度 97.59%。

【0408】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.00 (br.s, 1H), 8.38 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (t $J=7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.60 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.33–4.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00–4.04 (m, 1H), 3.93–3.97 (m, 1H), 3.82 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.72–3.78 (m, 1H), 3.48 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.19–3.32 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 1.23–1.30 (m, 1H), 0.63–0.67 (m, 2H), 0.33–0.36 (m, 2H).

【0409】 MS-ESI: m/z 518.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0410】 實施例 13：6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))吡啶甲酸鹽酸鹽



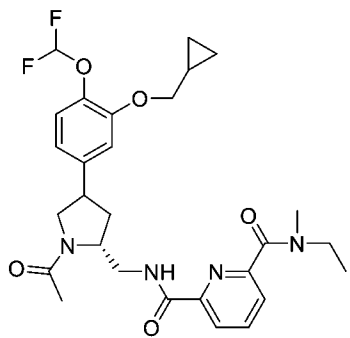
【0411】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))吡啶甲酸甲酯 (30 mg, 0.058 mmol) 溶於 THF (6 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰 (12 mg, 0.29 mmol)，50 °C 反應 1 h 後冷卻至室溫，加稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH=4，減壓除去 THF，剩餘物用 EtOAc 萃取 (10 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑得到白色固體 29 mg，產率 92%，純度 97.01%。

【0412】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.35 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.19–8.23 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85–6.88 (m, 1H), 6.69 (t, $J_{\text{F-H}}=75.7$ Hz, 1H), 4.38–4.45 (m, 1H), 4.01–4.05 (m, 1H), 3.83–3.95 (m, 2H), 3.79 (d,

$J=6.8$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.32–3.39 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 0.5H), 2.17 (s, 2.5H), 2.01–2.09 (m, 1H), 1.20–1.26 (m, 1H), 0.59–0.62 (m, 2H), 0.30–0.35 (m, 2H).

【0413】 MS-ESI: m/z 504.20 $[M+H]^+$.

【0414】 實施例 14： N^2 -(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^6 -乙基- N^6 -甲基吡啶-2,6-二甲醯胺



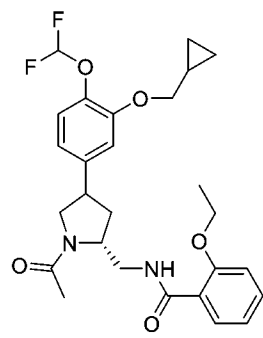
【0415】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))吡啶甲酸鹽酸鹽 (30 mg, 0.06 mmol) 溶於乾燥的 THF (4 mL) 中，加入 CDI (39 mg, 0.24 mmol)，60 °C 反應 1h 後，加 *N*-乙基甲基氨 (14 mg, 0.24 mmol)，繼續反應 6 h，加水 (15 mL) 攪拌，EtOAc 萃取 (5 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析色譜分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到淺黃色固體 14 mg，產率 43%，純度 98.99%。

【0416】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.22–8.25 (m, 1H), 7.95–7.99 (m, 1H), 7.71–7.79 (m, 1H), 7.09–7.12 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.60 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.27–4.35 (m, 1H), 3.90–4.03 (m, 2H), 3.83–3.86 (m, 2H), 3.62–3.72 (m, 2H), 3.35–3.44 (m, 2H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.16 (s, 1.5H), 3.011 (s, 1.5H), 2.52–2.60 (m,

1H), 2.14 (s, 3H), 1.94–2.05 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13–1.17 (m, 1H), 0.62–0.67 (m, 2H), 0.33–0.38 (m, 2H).

【0417】 MS-ESI: m/z 545.20 $[M+H]^+$.

【0418】 實施例 15：N-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺



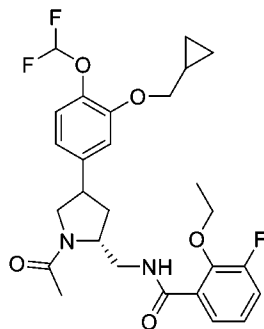
【0419】 將 2-乙氧基苯甲酸 (46 mg, 0.28 mmol) 溶解在乾燥的四氫呋喃 (4 mL) 中，加入 CDI (49 mg, 0.30 mmol)，室溫反應 1 h，加入 1-((2*R*)-2-(氨甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (60 mg, 0.17 mmol)，60 °C 反應 6 h，冷卻至室溫，加水 (15 mL)，有機相用 EtOAc 萃取 (15 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到淺褐色固體 35 mg，產率 41%，純度 94.40%。

【0420】 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (br.s, 1H), 7.38 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.50–4.54 (m, 1H), 4.10–4.14 (m, 2H), 3.84–3.90 (m, 1H), 3.85 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.56–3.65 (m, 1H), 3.34–3.47 (m, 2H), 3.15–3.23 (m, 1H), 2.63–2.70 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.81–1.87 (m,

1H), 1.43 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.29–1.36 (m, 1H), 0.65–0.68 (m, 2H), 0.35–0.37 (m, 2H).

【0421】 MS-ESI: m/z 503.25 $[M+H]^+$.

【0422】 實施例 16：N-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基-3-氟苯甲醯胺



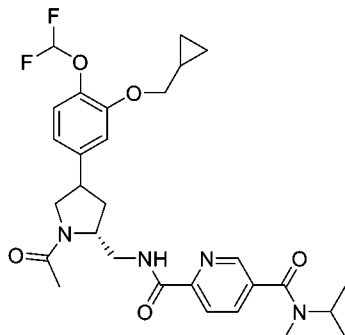
【0423】

【0424】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (50 mg, 0.14 mmol)，2-乙氧基-3-氟苯甲酸 (41 mg, 0.22 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (105 mg, 0.55 mmol) 和 HOAT (29 mg, 0.21 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (85 mg, 0.66 mmol)，恢復至室溫後繼續反應 8 h，加入二氯甲烷 (15 mL)，有機相用水洗 (20 mL×2)，然後用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到淺褐色固體 53 mg，產率 72%，純度 93.25%。

【0425】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (br.s, 1H), 7.08–7.18 (m, 4H), 6.73–6.78 (m, 2H), 6.59 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.48–4.55 (m, 1H), 4.17–4.32 (m, 2H), 3.82–3.91 (m, 1H), 3.86 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.53–3.64 (m, 1H), 3.37–3.47 (m, 2H), 3.15–3.25 (m, 1H), 2.65–2.70 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.81–1.94 (m, 1H), 1.37 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.29–1.36 (m, 1H), 0.64–0.69 (m, 2H), 0.35–0.38 (m, 2H).

【0426】 MS-ESI: m/z 521.30 $[M+H]^+$.

【0427】 實施例 17： N^2 -(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -異丙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

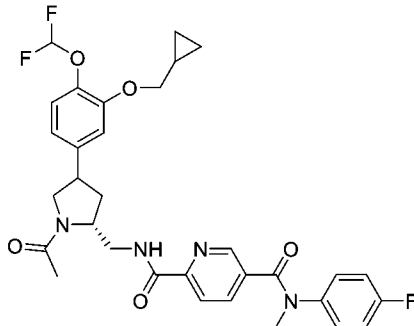


【0428】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (60 mg, 0.12 mmol)， N -異丙基甲基氨 (43 mg, 0.59 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (114 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (32 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (77 mg, 0.60 mmol)，室溫反應 12 h，加水 (30 mL)，二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=66/1)，得到白色固體 42 mg，產率 63%，純度 98.25%。

【0429】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.10 (br.s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80–7.87 (m, 1H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.88–5.00 (m, 0.4H), 4.26–4.33 (m, 1H), 3.97–4.06 (m, 1H), 3.90–3.94 (m, 1H), 3.80–3.87 (m, 0.6H), 3.84 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.55–3.65 (m, 1H), 3.42 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.20–3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 1.8H), 2.79 (s, 1.2H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.90–2.02 (m, 1H), 1.27–1.34 (m, 1H), 1.16–1.24 (m, 6H), 0.62–0.66 (m, 2H), 0.33–0.36 (m, 2H).

【0430】 MS-ESI: m/z 559.20 $[M+H]^+$.

【0431】 實施例 18： N^2 -(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -(4-氟苯基)- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

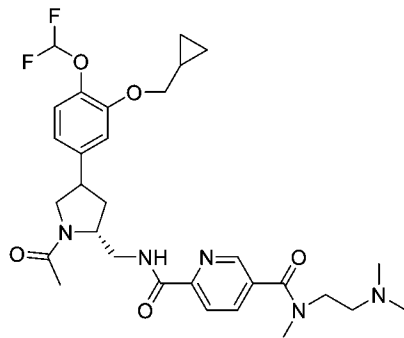


【0432】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (60 mg, 0.12 mmol)，4-氟- N -甲基苯胺 (74 mg, 0.59 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (114 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (32 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (78 mg, 0.60 mmol)，室溫反應 12 h，加水 (30 mL)，二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：EtOAc(v)=100%)，得到白色固體 48 mg，產率 66%，純度 96.39%。

【0433】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.99 (br.s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.92–7.09 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 4.20–4.27 (m, 1H), 3.86–3.99 (m, 2H), 3.83 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.49–3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.17–3.27 (m, 1H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.86–1.94 (m, 1H), 1.23–1.32 (m, 1H), 0.60–0.65 (m, 2H), 0.32–0.35 (m, 2H).

【0434】 MS-ESI: m/z 611.15 $[M+H]^+$.

【0435】 實施例 19： N^2 -(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -(2-(二甲氨基)乙基)- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

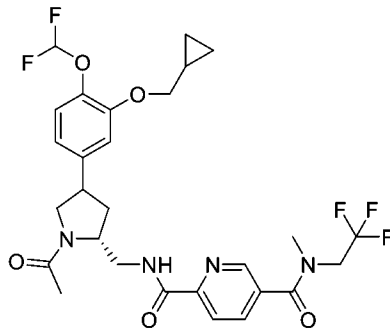


【0436】 將化合物 6-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (60 mg, 0.12 mmol)， N^1, N^1, N^2 -三甲基乙二胺 (60 mg, 0.60 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (114 mg, 0.59 mmol) 和 HOAT (32 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (77 mg, 0.60 mmol)，室溫反應 12 h，加水 (30 mL)，用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=18/1)，得到白色固體 42 mg，產率 60%，純度 97.07%。

【0437】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.08 (br.s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87–7.94 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J_{\text{F-H}}=73.2$ Hz, 1H), 4.26–4.34 (m, 1H), 3.98–4.04 (m, 1H), 3.89–3.93 (m, 1H), 3.84 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.66–3.74 (m, 1H), 3.57–3.65 (m, 1H), 3.41 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.19–3.34 (m, 2H), 3.01–3.10 (m, 3H), 2.61–2.70 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.90–2.07 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.23–1.34 (m, 1H), 0.61–0.66 (m, 2H), 0.32–0.36 (m, 2H).

【0438】 MS-ESI: m/z 588.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0439】 實施例 20：*N*²-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-甲基-*N*⁵-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲醯胺

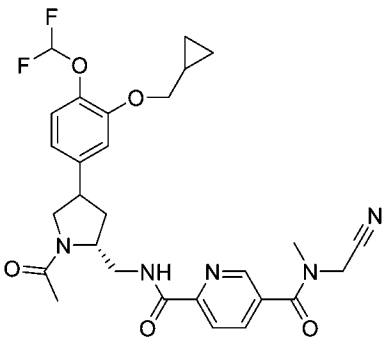


【0440】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (60 mg, 0.12 mmol)，*N*-甲基-2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽 (71 mg, 0.47 mmol) 和 HOAT (33 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (115 mg, 0.60 mmol) 和 DIPEA (142 mg, 1.10 mmol)，室溫反應 4 h，加水 (30 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (10 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=54/1)，得到白色固體 32 mg，產率 44%，純度 97.31%。

【0441】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (br.s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.49–4.53 (m, 1H), 4.16–4.29 (m, 1H), 4.02–4.05 (m, 2H), 3.84–3.91 (m, 1H), 3.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.72 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.43–3.49 (m, 1H), 3.10–3.23 (m, 4H), 2.57–2.63 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.86–1.95 (m, 1H), 1.25–1.36 (m, 1H), 0.62–0.66 (m, 2H), 0.33–0.37 (m, 2H).

【0442】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 599.10 [M+H]⁺.

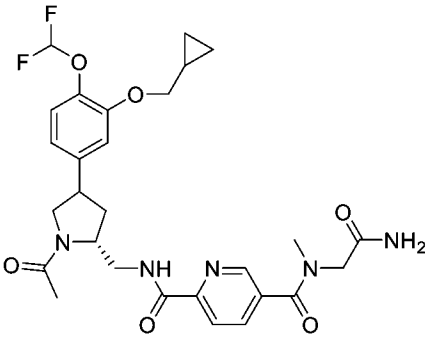
【0443】 實施例 21：*N*²-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-(氰甲基)-*N*⁵-甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0444】 將化合物 6-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (80 mg, 0.16 mmol)，2-(甲基氨基)乙腈鹽酸鹽 (71 mg, 0.84 mmol) 和 HOAT (43 mg, 0.32 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (155 mg, 0.81 mmol) 和 DIPEA (186 mg, 1.44 mmol)，室溫反應 15 h，加水 (30 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (10 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，濃縮液進行矽膠柱層析分離(洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=54/1)，得到白色固體 18 mg，產率 20%，純度 93.44%。

【0445】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 556.40 [M+H]⁺.

【0446】 實施例 22：*N*²-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-(2-氨基-2-氧代乙基)-*N*⁵-甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

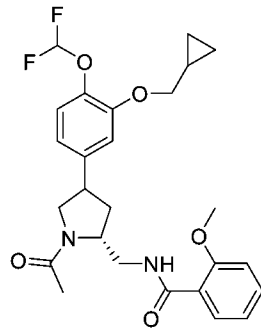


【0447】 將化合物 6-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基))煙酸鹽酸鹽 (60 mg, 0.12 mmol)，2-(甲基氨基)乙醯胺鹽酸鹽 (50 mg, 0.40 mmol) 和 HOAT (33 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (115 mg, 0.60 mmol) 和 DIPEA (146 mg, 1.13 mmol)，室溫反應 3 h，冷卻至室溫後加水 (30 mL) 攪拌，水相用二氯甲烷萃取 (10 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，濃縮液進行矽膠柱層析分離(洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到白色固體 34 mg，產率 49%，純度 93.49%。

【0448】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.16 (br.s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.25–4.34 (m, 1H), 4.15–4.24 (m, 1H), 3.90–3.94 (m, 1H), 3.84 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.55–3.62 (m, 1H), 3.42 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.22–3.29 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 2.55–2.62 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89–1.98 (m, 1H), 1.62–1.67 (m, 2H), 1.25–1.33 (m, 1H), 0.62–0.66 (m, 2H), 0.32–0.36 (m, 2H).

【0449】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 574.05 [M+H]⁺.

【0450】 實施例 23：4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)鄰甲氧基苯甲醯胺



【0451】 步驟 1：鄰甲氧基苯甲酸甲酯的合成

【0452】 向化合物水楊酸甲酯 (1.02 g, 6.68 mmol) 中加入無水 DMF (10 mL)，室溫下攪拌至完全溶解，再加入碳酸鉀 (2.79 g, 19.98 mmol) 和碘甲烷 (2.86 g, 20.1 mmol)，加熱至 60 °C 攪拌 2 h，停止反應，濃縮，加入水 (15 mL)，EtOAc 萃取 (20 mL×3)，無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑 PE/EtOAc(v/v)=19:1)，得黃色油狀物 1.12 g，收率 100.51 %。

【0453】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.84-7.78 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

【0454】 MS-ESI: m/z 167.20 [M+H]⁺.

【0455】 步驟 2：鄰甲氧基苯甲酸的合成

【0456】 向化合物鄰甲氧基苯甲酸甲酯 (1.11 g, 6.68 mmol) 中加入 THF (12 mL) 和水 (10 mL)，在室溫下加入一水合氫氧化鋰 (0.86 g, 20.45 mmol)，室溫攪拌 3 h，停止反應，於冰浴下加入稀鹽酸 (1M)，調 pH 至 5-6，濃縮，加入水 (10 mL)，EtOAc 萃取 (15 mL×3)，無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (梯度淋洗，洗脫劑 DCM/MeOH(v/v)=1/0 至 19/1 至 18/1 至 17/1)，得淺青色固體 153.6 mg，收率 15.12 %。

【0457】 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.89-7.82 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

【0458】 MS-ESI: m/z 153.20 [M+H]⁺.

【0459】 步驟 3：4-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)鄰甲氧基苯甲酰胺的合成

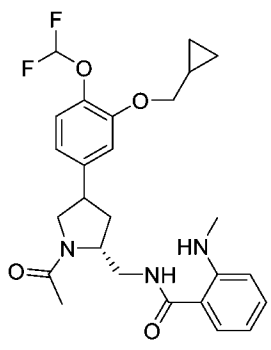
【0460】 向化合物鄰甲氧基苯甲酸 (73.9 mg, 0.49 mmol) 中加入無水 THF

(8 mL)，室溫下攪拌至溶解後加入碳酸二咪唑 (86.5 mg, 0.52 mmol)，室溫攪拌1 h，再加入1-((2*R*)-2-(氨基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (93.2 mg, 0.26 mmol)，加熱至60 °C攪拌5 h，停止反應，濃縮，加入水 (15 mL)，EtOAc萃取 (30 mL×3)，無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑PE/EtOAc(v/v)=1:3)，得淺褐色油狀物91.1 mg，收率70.9 %，純度91.93 %。

【0461】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.24-8.14 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.12 (s, 4H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.60 (t, *J*_{F-H}=75.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98–3.87 (m, 3H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.12–1.96 (m, 2H), 1.38–1.18 (m, 4H), 0.70–0.55 (m, 2H), 0.40–0.28 (m, 2H).

【0462】 MS-ESI: *m/z* 489.25 [M+H]⁺.

【0463】 實施例 24：4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)鄰甲氨基苯甲醯胺



【0464】 步驟 1：鄰甲氨基苯甲酸甲酯的合成

【0465】 向化合物氨基茛菪酸甲酯 (1.03 g, 6.81 mmol) 中加入無水 DMF (10 mL)，室溫下攪拌至完全溶解後加入碳酸鉀 (2.94 g, 21.08 mmol) 以及碘甲烷 (0.87 g, 6.1 mmol)，加熱至 60 °C攪拌 6 h，停止反應，濃縮，加入水 (15 mL)，EtOAc 萃取 (20 mL×3)，無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑 PE)，得亮黃色油狀物 483 mg，收率 43 %。

【0466】 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96-7.88 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.72-6.56 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 3H).

【0467】 MS-ESI: m/z 166.25 [M+H]⁺.

【0468】 步驟 2：鄰甲氨基苯甲酸的合成

【0469】 向化合物鄰甲氨基苯甲酸甲酯 (247.1 mg, 1.50 mmol) 中加入 THF (4 mL) 及水 (4 mL)，然後加入氫氧化鉀 (142 mg, 2.53 mmol)，加熱至 60 °C 攪拌 22 h，停止反應，冰浴下加入稀鹽酸 (1 M) 調 pH 至 2-3，濃縮，加入水 (10 mL)，EtOAc 萃取 (15 mL×3)，無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮得白色固體 213.1 mg，收率 94.24 %。

【0470】 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.94-7.82 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 6.77-6.66 (m, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 2.90 (s, 3H).

【0471】 MS-ESI: m/z 152.20 [M+H]⁺.

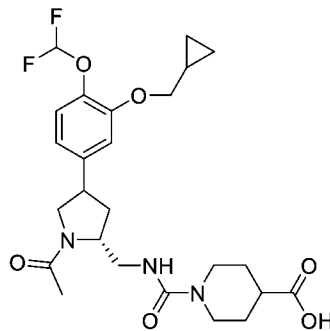
【0472】 步驟 3：4-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)鄰甲氨基苯甲醯胺的合成

【0473】 向化合物鄰甲氨基苯甲酸 (72.1 mg, 0.48 mmol) 中加入無水 THF (8 mL)，室溫下攪拌至完全溶解後加入碳醯二咪唑 (86.9 mg, 0.53 mmol)，室溫攪拌 2 h，之後加入 1-(((2*R*)-2-(氨基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (106.6 mg, 0.30 mmol)，加熱至 60 °C 攪拌 6 h，停止反應，濃縮，加入水 (15 mL)，EtOAc 萃取 (30 mL×3)，無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑 PE:EtOAc (v/v)=1:3) 得淺褐色油狀物 59.3 mg，收率 40.4 %。

【0474】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54-7.48 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.63 (t, $J_{\text{F-H}}=75.5$ Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.43-0.34 (m, 2H).

【0475】 MS-ESI: m/z 488.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0476】 實施例 25：1-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)哌啶-4-甲酸



【0477】 步驟 1：1-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯

【0478】 將化合物 1-((2*R*)-2-(氨基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (100 mg, 0.28 mmol) 溶於乾燥的四氫呋喃 (10 mL) 中，加入 DIPEA (44 mg, 0.34 mmol) 和 4-硝基氯甲酸苯酯 (62 mg, 0.31 mmol)，室溫反應 1.5 h，加入哌啶-4-甲酸甲酯 (47 mg, 0.32 mmol)，室溫反應 14 h，加入水 (10 mL)，用 EtOAc 萃取 (5 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)，得到白色固體 132 mg，產率 49%。

【0479】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.62 (t, *J*_{F-H}=75.5 Hz, 1H), 4.24–4.30 (m, 1H), 3.91–3.99 (m, 3H), 3.89 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.70–3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.13–3.28 (m, 2H), 2.85–2.92 (m, 2H), 2.58–2.64 (m, 1H), 2.46–2.51 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.92–1.94 (m, 2H), 1.66–1.81 (m, 3H), 1.26–1.34 (m, 1H), 0.65–0.70 (m, 2H), 0.37–0.40 (m, 2H).

【0480】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 524.20 [M+H]⁺.

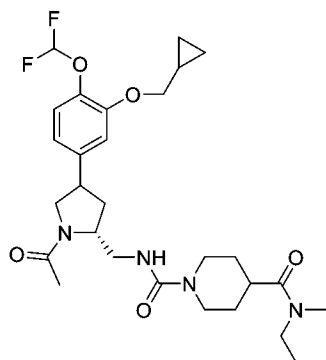
【0481】 步驟 2：1-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)吡啶-4-甲酸

【0482】 將化合物 1-((((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)吡啶-4-甲酸甲酯 (130 mg, 0.25 mmol) 溶於 THF (3 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶劑中，再加入一水合氫氧化鋰 (52 mg, 1.24 mmol)，50 °C 反應 1.5 h 後停止，加稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH=1，減壓除去 THF，剩餘物用二氯甲烷萃取 (10 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑得到白色固體 126 mg，產率 99%，純度 96.66%。

【0483】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.02–7.03 (m, 1 H), 6.90–6.92 (m, 1H), 6.74 (t, *J*_{F-H}=75.7 Hz, 1H), 4.59–4.68 (m, 2H), 4.22–4.29 (m, 1H), 4.02–4.06 (m, 1H), 3.93–3.98 (m, 2H), 3.93 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.54–3.59 (m, 1H), 3.41–3.48 (m, 1H), 2.92–2.98 (m, 2H), 2.48–2.64 (m, 2H), 2.21 (s, 0.8H), 2.15 (s, 2.2H), 1.89–1.94 (m, 3H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.29–1.37 (m, 1H), 0.63–0.67 (m, 2H), 0.37–0.41 (m, 2H).

【0484】 MS-ESI: *m/z* 510.20 [M+H]⁺.

【0485】 實施例 26：*N*¹-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁴-乙基-*N*⁴-甲基哌啶-1,4-二甲醯胺

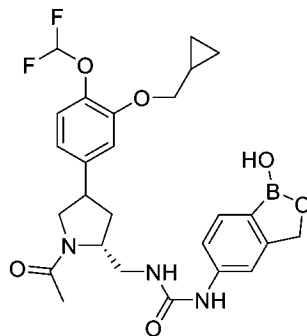


【0486】 將化合物 1-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)哌啶-4-甲酸 (90 mg, 0.18 mmol)，*N*-乙基甲基氨 (68 mg, 1.15 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (170 mg, 0.89 mmol) 和 HOAT (48 mg, 0.35 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至 0 °C 後，加入 DIPEA (114 mg, 0.88 mmol)，室溫反應 5.5 h，加水 (20 mL)，二氯甲烷萃取 (5 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=20/1)，得到白色黏稠物 71 mg，產率 73%，純度 98.69%。

【0487】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.07 (br.s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.62 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 4.25–4.32 (m, 1H), 4.05–4.12 (m, 2H), 3.88–3.94 (m, 1H), 3.89 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.67–3.75 (m, 1H), 3.36–3.45 (m, 3H), 3.14–3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 2.77–2.87 (m, 2H), 2.57–2.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.68–1.82 (m, 5H), 1.26–1.34 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 1.10 (t, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 0.63–0.70 (m, 2H), 0.34–0.41 (m, 2H).

【0488】 MS-ESI: *m/z* 551.10 [*M*+*H*]⁺.

【0489】 實施例 27：1-(((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-3-(1-羥基-1,3-二氫苯並[*c*][1,2]噁硼烷-5-基)脲

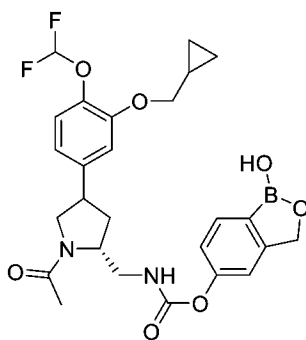


【0490】 將化合物 2-羥基甲基-5-氨基苯硼酸半酯 (47 mg, 0.32 mmol) 溶於乾燥的四氫呋喃 (5 mL) 中，加入 DIPEA (44 mg, 0.34 mmol) 和 4-硝基氯甲酸苯酯 (62 mg, 0.31 mmol)，室溫反應 3.5 h，加入 1-((2*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (100 mg, 0.28 mmol)，室溫反應 5.5 h，加入水 (10 mL)，用 EtOAc 萃取 (5 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，進行矽膠柱層析色譜分離(洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=30/1)得到白色固體 43 mg，產率 28%。

【0491】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.58–7.69 (m, 2H), 7.05–7.14 (m, 3H), 6.93 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.74 (t, *J*_{F-H}=75.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.25–4.33 (m, 1H), 4.04–4.08 (m, 1H), 3.89 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.43–3.56 (m, 2H), 3.29–3.40 (m, 1H), 2.51–2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00–2.10 (m, 1H), 1.23–1.34 (m, 1H), 0.57–0.62 (m, 2H), 0.30–0.34 (m, 2H).

【0492】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 530.30 [M+H]⁺.

【0493】 實施例 28：1-羥基-1,3-二氫苯並[*c*][1,2]噁硼烷-5-基 (((2*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲酸酯

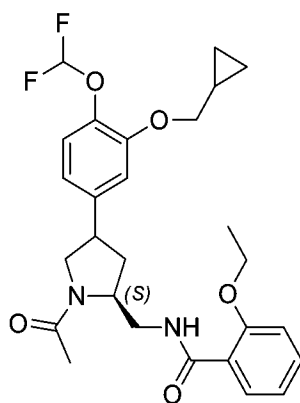


【0494】 將化合物 2-羥基甲基-5-羥基苯硼酸半酯 (47 mg, 0.31 mmol) 溶於乾燥的四氫呋喃 (5 mL) 中，加入 DIPEA (44 mg, 0.34 mmol) 和 4-硝基氯甲酸苯酯 (62 mg, 0.31 mmol)，室溫反應 3 h，加入 1-((2*R*)-2-(氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (100 mg, 0.28 mmol)，室溫反應 5 h，加入水 (10 mL)，用 EtOAc 萃取 (5 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，進行矽膠柱層析色譜分離 (洗脫劑：DCM/MeOH(v/v)=40/1)，得到白色固體 28 mg，產率 18%，純度 99.05%。

【0495】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.57–7.73 (m, 2H), 7.05–7.14 (m, 3H), 6.93 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J_{\text{F-H}}=75.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.25–4.33 (m, 1H), 4.03–4.08 (m, 1H), 3.89 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.66–3.71 (m, 1H), 3.44–3.56 (m, 2H), 3.33–3.40 (m, 1H), 2.53–2.58 (m, 1H), 2.14–2.23 (m, 3H), 1.99–2.11 (m, 1H), 1.22–1.31 (m, 1H), 0.57–0.62 (m, 2H), 0.30–0.34 (m, 2H).

【0496】 MS (ESI, pos.ion) m/z: 531.30 [M+H]⁺.

【0497】 實施例 37: *N*-(((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺



【0498】 步驟 1：化合物(S)-1-叔丁基 2-甲基 4-((三氟甲基)磺醯基)氧基-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯的合成

【0499】 將化合物 (2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-氧代脯氨酸甲酯 (7.75 g, 31.9 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (15.0 mL, 88.9 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中，在 -15 °C 下滴加三氟甲磺酸酐 (10.5 mL, 59.3 mmol) 的二氯甲烷溶液 (20 mL)，室溫攪拌 2 h。加入二氯甲烷 (100 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，用鹽酸 (2 mol/L) 調節 pH = 1，再用飽和碳酸氫鈉溶液 (100 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮液。剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1)) 得到黃色液體 (11.1 g, 產率 93%)。

【0500】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.79–5.66 (m, 1H), 5.09–4.97 (m, 1H), 4.44–4.33 (m, 1H), 4.33–4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.42 (s, 5H).

【0501】 MS-ESI: m/z 320.40 [M-55]⁺.

【0502】 步驟 2：化合物(S)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯的合成

【0503】 將化合物(S)-1-叔丁基 2-甲基 4-((三氟甲基)磺醯基)氧基-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯 (11.0 g, 29.3 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (8.92 g, 35.1 mmol)，

(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈹二氯甲烷絡合物 (1.23 g, 1.47 mmol) 和醋酸鉀 (3.47 g, 35.4 mmol)溶解於無水 1,4-二氧六環 (95 mL) 中, 氮氣保護下, 100 °C 攪拌 3 h。減壓濃縮, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 用飽和食鹽水洗滌 (100 mL x 3), 用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑: 60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1) 得到黃色透明液體 (10.0 g, 產率 97%)。

【0504】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.37–6.24 (m, 1H), 5.14 – 4.94 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 5H), 1.39 (s, 4H), 1.24 (s, 12H).

【0505】 MS-ESI: *m/z* 216.10 [M-137]⁺.

【0506】 步驟 3: 化合物(*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯的合成

【0507】 將化合物(*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯(8.51 g, 21.7 mmol), 3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-碘苯 (8.40 g, 24.7 mmol), (1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈹二氯甲烷絡合物 (850 mg, 1.02 mmol) 和磷酸鉀 (13.0 g, 61.2 mmol) 溶解於無水 1,4-二氧六環 (80 mL) 中, 氮氣保護下, 100 °C攪拌 3 h。減壓濃縮, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 用飽和食鹽水洗滌 (100 mL x 3), 用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑: 60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 8/1)得到黃色液體 (8.23 g, 產率 86%)。

【0508】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.62 (t, *J* = 75.4 Hz, 1H), 6.04 – 5.97 (m, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 1H),

4.66 – 4.43 (m, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 2H), 0.39 – 0.31 (m, 2H).

【0509】 MS-ESI: m/z 384.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0510】 步驟 4：化合物(2*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯-1,2-二羧酸酯的合成

【0511】 將化合物(*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯(3.72 g, 8.47 mmol) 和 10%鈹碳 (405 mg) 加入甲醇 (250 mL) 中，氫氣氛圍下，攪拌 12 h。通過矽藻土濾去固體，減壓濃縮得到黃色液體 (3.49 g, 產率 93%)。

【0512】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 3H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.24 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.31 – 1.21 (m, 1H), 0.68 – 0.59 (m, 2H), 0.39 – 0.29 (m, 2H).

【0513】 MS-ESI: m/z 386.50 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0514】 步驟 5：化合物(2*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥甲基吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0515】 將化合物(2*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.70 g, 3.85 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (20 mL) 中，分批加入硼氫化鋰 (140 mg, 5.78 mmol) 溶液，室溫攪拌 12 h。減壓除去溶劑，向剩餘物加飽和食鹽水 (20 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗

脫劑：60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2/1) 得無色透明液體 (1.10 g, 產率 69%)。

【0516】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.58 (t, $J = 76.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.29 – 3.10 (m, 2H), 2.47 – 2.29 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0517】 MS-ESI: m/z 358.10 $[\text{M}-^i\text{Bu}+2\text{H}]^+$.

【0518】 步驟 6：化合物(2*S*)-叔丁基 2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0519】 將化合物(2*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (1.11 g, 2.68 mmol) 和三乙胺 (750 μL , 5.35 mmol) 溶於乙酸乙酯 (20 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入甲磺醯氯的乙酸乙酯溶液 (7.3 mL, 3.48 mmol, 0.48 mol/L) 溶液，室溫攪拌 3 h。濾去固體，用乙酸乙酯 (10 mL) 洗滌，減壓除去溶劑，得到黃色液體 (2*S*)-2-甲磺醯基氧基甲基-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷 (1.31 g, 產率 99%)。

【0520】 將化合物(2*S*)-2-甲磺醯基氧基甲基-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷 (1.19 g, 2.42 mmol) 和疊氮化鈉 (490 mg, 7.31 mmol) 溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (12 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 3 h。減壓除去 *N,N*-二甲基甲醯胺，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (20 mL $\times$ 3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分

離 (洗脫劑：60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 8/1) 得黃色液體 (1.05 g, 產率 99%)。

【0521】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.60 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 4.17 – 3.93 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 – 3.30 (m, 1H), 3.29 – 3.12 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0522】 MS-ESI: *m/z* 383.20 [M-*t*-Bu+2H]⁺.

【0523】 步驟 7：化合物(2*S*)-2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成 (11162-4)

【0524】 將化合物(2*S*)-叔丁基 2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-1-羧酸酯 (1.03 g, 2.35 mmol) 溶於 DCM (7 mL) 中，注入氯化氫的二氧六環溶液 (10.0 mL, 40.0 mmol, 4 mol/L) 溶液，室溫攪拌 3 h。減壓除去溶劑，得到褐色黏稠液體 (889 mg, 產率 99%)。

【0525】 MS-ESI: *m/z* 339.20 [M-HCl+H]⁺.

【0526】 步驟 8：化合物 1-((2*S*)-2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮的合成

【0527】 將化合物(2*S*)-2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (880 mg, 2.35 mmol)，三乙胺 (992 uL, 7.05 mmol) 溶於二氯甲烷 (23 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入乙醯氯 (251 uL, 3.52 mmol)，室溫攪拌 3 h。加飽和食鹽水 (20 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 70/1) 得到黃色黏稠液體 (702 mg, 產率 79%)。

【0528】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.60 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0529】 MS-ESI: m/z 381.20 [M+H]⁺.

【0530】 步驟 9：化合物 1-((2*S*)-2-氨基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮鹽酸鹽的合成

【0531】 將化合物 1-((2*S*)-2-疊氨基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮 (399 mg, 1.05 mmol)，三苯基磷 (3413 mg, 1.58 mmol) 溶於四氫呋喃/水 (8 mL, (v/v) = 3/1) 中，置於 50 °C 攪拌 3 h。減壓除去四氫呋喃，加飽和食鹽水 (10 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 8/1) 得到黃色黏稠液體，加入氯化氫的二氧六環溶液 (1 mL, 4 mol/L) 攪拌均勻，減壓除去溶劑得到黃色黏稠液體 (119 mg, 產率 29%)。

【0532】 MS-ESI: m/z 355.15 [M-HCl+H]⁺.

【0533】 步驟 10：化合物 *N*-(((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺的合成

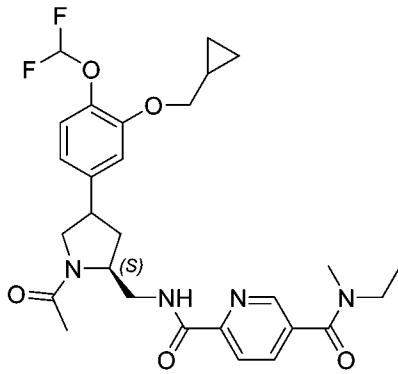
【0534】 將化合物 1-((2*S*)-2-氨基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮鹽酸鹽 (40 mg, 0.10 mmol)，鄰乙氧基苯甲酸 (18 μL, 0.12 mmol) 和 *N*-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (29 mg, 0.21 mmol) 溶於二氯甲烷

(5 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (59 mg, 0.31 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (67 μ L, 0.41 mmol)，室溫攪拌 5 h。向反應液加飽和食鹽水 (20 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 得到黃色液體 (19 mg, 產率 37%)。

【0535】 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.56 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 3H), 4.03 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.77 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.22 (s, 0.7H), 2.10 (s, 2.3H), 2.06 (td, $J = 12.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0536】 MS-ESI: m/z 503.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0537】 實施例 38：合成 *N*²-(((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基-*N*⁵-甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0538】 步驟 1：化合物 6-((((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)胺甲醯基)煙酸甲酯的合成

【0539】 將化合物 1-((2*S*)-2-氨基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮鹽酸鹽 (105 mg, 0.27 mmol，參見實施例 37 步驟 9)，2,5-吡啶二羧酸-5-甲酯 (56 mg, 0.30 mmol) 和 *N*-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (70 mg, 0.51 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (148 mg, 0.77 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (169 μ L, 1.02 mmol)，室溫攪拌 5 h。向反應液加飽和食鹽水 (20 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 70/1) 得到紅色液體 (75 mg, 產率 54%)。

【0540】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.19 – 9.08 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 6.58 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.52 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0541】 MS-ESI: m/z 518.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0542】 步驟 2：化合物 6-((((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)胺甲醯基)煙酸的合成

【0543】 將化合物 6-((((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)胺甲醯基)煙酸甲酯 (70 mg, 0.14 mmol)，氫氧化鋰一水合物 (11 mg, 0.26 mmol) 溶於四氫呋喃/水 (6 mL, (v/v) = 5/1) 中，室溫攪拌 3

h。減壓除去四氫呋喃，向剩餘物加入乙酸乙酯 (50 mL)稀釋，用鹽酸(2 mol/L)調節 pH = 1，用飽和食鹽水 (30 mL × 3)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，得到白色固體 (68 mg, 產率 99%)。

【0544】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0545】 MS-ESI: m/z 504.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0546】 步驟 3：化合物 N^2 -(((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺的合成

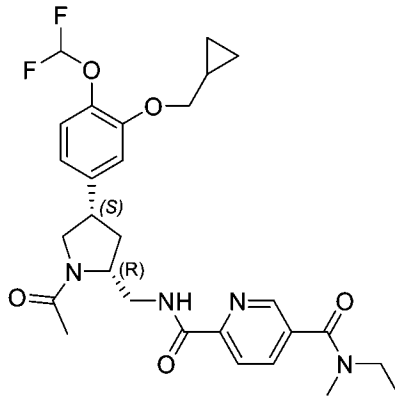
【0547】 將化合物 6-(((2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)胺甲醯基)煙酸(60 mg, 0.12 mmol)， N -甲基乙胺 (20 μL , 0.23 mmol) 和 N -羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (32 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (69 mg, 0.36 mmol) 和 N,N -二異丙基乙胺 (78 μL , 0.42 mmol)，室溫攪拌 5 h。向反應液加飽和食鹽水 (20 mL)，水相用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 得到黃色液體 (20 mg, 產率 31%)。

【0548】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m,

2H), 6.58 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 10.3$, 7.0 Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 3.09 (s, 1.6H), 2.94 (s, 1.4H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 1.5H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 1.5H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H).

【0549】 MS-ESI: m/z 545.20 $[M+H]^+$.

【0550】 實施例 39 : N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0551】 步驟 1：化合物 2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷的合成

【0552】 將化合物 2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (11.0 g, 29.43 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯 (8.96 g, 35.3 mmol)，醋酸鉀 (8.6 g, 87.6 mmol) 和 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈹二氯甲烷絡合物 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2.40 g, 2.94 mmol) 溶解在乾燥的 N,N -二甲基甲醯胺 (80 mL) 溶液中，氮氣保護下， 100°C 的環境反應 2 h，反應液通過矽藻土過濾後，用 50 mL 的乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水洗滌 (50 mL $\times$ 2) 後，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減

壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc (v/v) = 10 /1) 得到綠色液體產物 (10.01g, 產率 99.97 %)。

【0553】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.26 – 1.32 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.32 (m, 2H).

【0554】 MS-ESI: *m/z* 341.15 [M+H]⁺.

【0555】 步驟 2：(R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-1, 2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯的合成

【0556】 將化合物 2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷 (5 g, 14.7 mmol)，(R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1*H*-吡咯-1, 2-(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (5.00 g, 13.3 mmol，中間體 M)，[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈹二氯甲烷絡合物 (Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂) (550 mg, 0.67 mmol)，磷酸鉀 (K₃PO₄) (7.60 g, 35.8 mmol)，溶解在甲苯 (50 mL) 溶液中，氮氣保護下，在 50 °C 的油浴鍋下攪拌反應 8 h。反應液通過矽藻土過濾後，用乙酸乙酯溶液 (50 ml) 洗濾餅，再用飽和食鹽水 (50 ml×2) 洗滌有機相，合併有機相，並用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v) = 5/1), 得到淺黃色黏稠狀液體 (4.60 g, 產率 78.60 %)。

【0557】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.63 (t, *J* = 75.4 Hz, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 4.67 – 4.45 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 6.9 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 0.69 – 0.63 (m, 2H), 0.34 – 0.39 (m, 2H).

【0558】 MS-ESI: *m/z* 384.10 [M-55]⁺.

【0559】 步驟 3：(2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯的合成

【0560】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-1, 2- (2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (4.60 g, 10.5 mmol)，溶在甲醇溶液中 (70 mL)，再加入 10%Pd/C 還原劑 (140 mg)，用氫氣置換三次後，在氫氣保護、室溫條件下攪拌反應 3 h，反應液用矽藻土過濾，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v) = 6/1)，得到淺黃色黏稠狀液體產物 (4.60 g, 產率 99.50 %)。合成參考：Discovery of Potent and Specific Dihydroisoxazole Inhibitors of Human Transglutaminase 2. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 9042-9064。

【0561】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 6.60 (t, *J* = 76.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 14.1 Hz, 9H), 1.24 – 1.31 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.41 – 0.29 (m, 2H).

【0562】 MS-ESI: *m/z* 386.10 [M-55]⁺:

【0563】 步驟 4：(2*R*, 4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

【0564】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯 (1.90 g, 4.301 mmol) 溶解在乾燥四氫呋喃 (15 mL) 溶液中，冰浴條件下加入硼氫化鋰 (332 mg, 15.6 mmol)，原料加完之後轉移到室溫反應 1 h。加入飽和氯化鈉水溶液 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到無色液體 (1.80 g, 100 %)。

【0565】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.59 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.6$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H).

【0566】 MS-ESI: m/z 358.55 $[\text{M}-55]^+$.

【0567】 步驟 5：化合物 (2*R*,4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0568】 將化合物(2*R*,4*S*)- 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.8 g, 4.40 mmol) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (880 mg, 8.70 mmol)，冰浴中加入甲磺醯氯 (702 mg, 6.13 mmol)，室溫反應 3.5 h，加水 (30 mL) 停止反應，分離有機相，水相用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到淺黃色液體 (2.1 g, 產率 98%)。

【0569】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 6.62 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.7$ Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 0.5H), 4.50 – 4.32 (m, 1.5H), 4.25 – 3.13 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 0.5H), 3.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 0.5H), 3.34 – 3.15 (m, 2H), 3.05 – 3.03 (m, 3H), 2.60 – 2.30 (m, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 0.68 – 0.64 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H).

【0570】 MS-ESI: m/z 436.10 $[\text{M}-t\text{-Bu}+2\text{H}]^+$.

【0571】 步驟 6：化合物 (2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0572】 將化合物(2*R*,4*S*)- 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲磺醯基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 4.30mmol) 溶於 DMF(11 mL)，加入疊氮化鈉 (1.1 g, 17.0 mmol)，80 °C加熱反應 3.5 h，冷卻至室溫，加水 (30 mL)，乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，有機相用無水 Na₂SO₄乾燥，濃縮，進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 8/1) 得到無色液體 (1.6 g, 產率 88%)。

【0573】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.60 (t, *J*_{F-H} = 75.7 Hz, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.50 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.33 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.38 – 0.34 (m, 2H).

【0574】 MS-ESI: *m/z* 383.60 [M-55]⁺.

【0575】 步驟 7：化合物 (2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成

【0576】 將化合物(2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.66 g, 3.79 mmol) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 溶液中，加入 3 mol/L HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (6 mL)，室溫攪拌 2 h，減壓濃縮，得到無色液體 (1.40 g, 產率 99%)。

【0577】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.94 – 3.91 (m, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 0.67 – 0.64 (m, 2H), 0.41 – 0.38 (m, 2H).

【0578】 MS-ESI: m/z 339.15 $[M-HCl+H]^+$.

【0579】 步驟 8：化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0580】 將化合物(2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (1.42 g, 3.79 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中，在冰浴中冷卻，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (1.9 g, 15.0 mmol) 和乙醯氯 (653 mg, 8.32 mmol)，室溫攪拌 1.5 h 後停止反應，加水(20 mL)攪拌 2 min，分離有機相，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v)=1/1) 得到淺褐色液體 (1.29 g，產率 90%)。

【0581】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 0.68 – 0.64 (m, 2H), 0.38 – 0.35 (m, 2H).

【0582】 MS-ESI: m/z 381.20 $[M+H]^+$.

【0583】 步驟 9：化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【0584】 將化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (1.2 g, 3.20 mmol) 和三苯基膦 (1.1 g, 4.2 mmol) 溶於四氫呋喃/水 (v/v= 3/1, 40 mL) 的混合溶劑中，50 °C 反應 1 h，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3)，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v)=10/1) 得到淺褐色液體加入 HCl 的

1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 mol/L)，調節 pH=1，減壓濃縮，得到淺黃色固體 (1.14 g, 產率 92%)。

【0585】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.7$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 1H), 0.67 – 0.63 (m, 2H), 0.41 – 0.37 (m, 2H).

【0586】 MS-ESI: m/z 355.10 $[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$.

【0587】 步驟 10： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺的合成

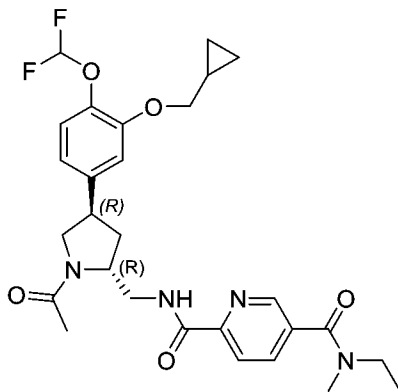
【0588】 將化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙醯鹽酸鹽 (660 mg, 1.69 mmol)，5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸 (452 mg, 2.17 mmol) 和 1-羥基苯並三唑 (342 mg, 2.53 mmol) 溶解在乾燥的 N,N -二甲基甲醯胺 (15 mL) 溶液中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (649 mg, 3.39 mmol)，在 0 °C 下冷卻後，再加入 N -甲基嗎啡啶 (553 mg, 5.47 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 4 h。加水 (150 mL) 停止反應，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v) = 23/1)，得到白色固體 (632 mg, 產率 69%)。

【0589】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (br.s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.60 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.6$ Hz, 1H), 4.26 – 4.36 (m, 1H), 4.00 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.96 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.59 – 3.67 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.23 – 3.33 (m,

2H), 3.12 (s, 1.7H), 2.97 (s, 1.3H), 2.57 – 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 – 2.01 (m, 1H), 1.13 – 1.36 (m, 4H), 0.63 – 0.69 (m, 2H), 0.35 – 0.38 (m, 2H).

【0590】 MS-ESI: m/z 545.20 $[M+H]^+$.

【0591】 實施例 40： N^2 -(((2*R*,4*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0592】 步驟 1：化合物 (*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成

【0593】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (4.6 g, 10.0 mmol，實施例 39 步驟 2) 溶於 50 mL 無水四氫呋喃溶液中，在冰浴條件下，加入硼氫化鋰 (507 mg, 13.4 mmol)，室溫反應 3 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到白色泡沫狀固體 (3.78 g, 產率 88%,)。

【0594】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 – 7.00 (m, 1.25H), 6.87 – 6.89 (m, 0.75H), 6.63 (t, J = 75.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 0.3H), 5.93 (s, 0.7H), 4.89 (s, 0.8H), 4.74 (s, 0.2H), 4.59 – 4.66 (m, 1H), 4.40 – 4.52 (m,

2H), 3.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.81 – 3.86 (m, 1H), 3.73 – 3.79 (m, 0.3H), 3.64 – 3.68 (m, 0.7H), 1.53 (s, 9H), 1.29 – 1.32 (m, 1H), 0.63 – 0.68 (m, 2H), 0.35 – 0.38 (m, 2H).

【0595】 MS-ESI: m/z 356.20 $[M-55]^+$.

【0596】 步驟 2：化合物 (2*R*, 4*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0597】 將化合物 (*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)-2, 5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (2.2 g, 5.3 mmol)，六氟磷酸(三環己基磷)(1,5-環辛二烯)(吡啶)合銦 (Crabtree's catalyst) (0.66 g, 0.80 mmol) 溶於 90 mL 無水二氯甲烷溶液中，在 0.5 Mpa 氬氣氛圍下，室溫反應 72 h，原料反應完全，停止反應。加入飽和食鹽水 300 mL，用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 10/1) 得到黃色液體 (1.75 g, 產率 76%)。合成參考：Azacyclic FTY720

Analogues that Limit Nutrient Transporter Expression but Lack S1P Receptor Activity and Negative Chronotropic Effects Offer a Novel and Effective Strategy to Kill Cancer Cells in Vivo. *ACS Chem. Biol.* 2016, 11, 2, 409-414。

【0598】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.76 – 6.81 (m, 1.75H), 6.75 (s, 0.5H), 6.59 (t, $J = 75.7$ Hz, 0.75H), 4.15 – 4.23 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.70 – 3.75 (m, 3H), 3.30 – 3.46 (m, 2H), 2.08 – 2.16 (m, 1H), 1.96 – 2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.27 – 1.30 (m, 1H), 0.61 – 0.66 (m, 2H), 0.32 – 0.36 (m, 2H).

【0599】 MS-ESI: m/z 358.20 $[M-55]^+$.

【0600】 步驟 3：化合物 (2*R*, 4*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0601】 將化合物 (2*R*, 4*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.7 g, 3.9 mmol) 溶於 30 mL 無水二氯甲烷溶液中，在冰浴條件下，加入甲基磺醯氯 (MsCl)(1.8 mL, 13.0 mmol)，室溫反應 2 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到淡黃色油狀物 (1.95 g, 產率 98%)。

【0602】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.77 – 6.79 (m, 2H), 6.59 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.37 (m, 1H), 4.17 – 4.26 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.79 (m, 1H), 3.40 – 3.50 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.29 – 2.38 (m, 1H), 2.14 – 2.19 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.46 (s, 5H), 1.27 – 1.34 (m, 1H), 0.62 – 0.66 (m, 2H), 0.33 – 0.37 (m, 2H).

【0603】 MS-ESI: *m/z* 436.10 [M-*t*-Bu+2H]⁺.

【0604】 步驟 4：化合物 (2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0605】 將化合物 (2*R*, 4*R*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.8 g, 3.7 mmol)，疊氮化鈉 (716 mg, 11.0 mmol) 溶於 15 mL *N,N*-二甲基甲醯胺溶液中，在 80 °C 加熱條件下反應 4 h，原料反應完全，停止反應。加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到無色油狀物 (1.3 g, 產率 81%)。

【0606】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77 – 6.79 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 4.08 – 4.16 (m, 0.6H), 3.98 – 4.05 (m, 0.4H), 3.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.76 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.71 (m, 0.5H), 3.47 – 3.59 (m, 1H), 3.38 – 3.46 (m, 2H), 3.27 – 3.32 (m, 0.5H), 2.17 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 2.15 (m, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.47 (s, 5H), 1.26 – 1.32 (m, 1H), 0.62 – 0.67 (m, 2H), 0.33 – 0.37 (m, 2H).

【0607】 MS-ESI: m/z 383.40 $[\text{M}-55]^+$.

【0608】 步驟 5：化合物 (2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成

【0609】 將化合物 (2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.3 g, 2.9 mmol) 溶於 30 mL 二氯甲烷溶液中，再加入鹽酸 1, 4-二氧六環溶液 (5 mL)，室溫反應 1 h，原料反應完全，停止反應。減壓蒸餾，除去溶劑，濃縮液得到黃色液體 (1.1 g, 產率 100%)。

【0610】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.02 – 4.11 (m, 1H), 3.94 – 3.99 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.78 – 3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 – 3.36 (m, 1H), 2.22 – 2.24 (m, 2H), 1.22 – 1.29 (m, 1H), 0.58 – 0.62 (m, 2H), 0.30 – 0.34 (m, 2H).

【0611】 MS-ESI: m/z 339.10 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【0612】 步驟 6：化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-1-基)乙酮的合成

【0613】 將 (2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (4.6 g, 10.0 mmol) 溶於 20 mL 二氯甲烷溶液中，在冰浴條件

下，加入三乙胺 (0.8 mL, 6.0 mmol)，乙醯氯 (0.1 mL, 3 mmol)，室溫反應 1 h，原料反應完全，停止反應。加入飽和食鹽水淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EA (v/v) = 2/1) 得到黃色液體 (1.04 g, 產率 93%)。

【0614】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 – 6.80 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.41 (m, 1H), 3.89 – 3.94 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 1H), 3.63 – 3.72 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.22 – 2.27 (m, 1H), 2.13 – 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.29 – 1.35 (m, 1H), 0.63 – 0.68 (m, 2H), 0.34 – 0.38 (m, 2H).

【0615】 MS-ESI: m/z 380.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0616】 步驟 7：化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-1-基)乙酮的合成

【0617】 將化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-1-基)乙酮 (1.0 g, 2.63 mmol) 溶於 30 mL 四氫呋喃與 10 mL 水的混合溶劑中，然後加入三苯基膦 (1.04 g, 4.0 mmol)，50 °C 下反應 2 h，原料反應完全，停止反應。加入 30 mL 飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 得到淺褐色黏稠物 (0.89 g, 產率 95%)。

【0618】 MS-ESI: m/z 355.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0619】 步驟 8：化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【0620】 將化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮(0.88 g, 2.5 mmol) 溶於 30 mL 二氯甲烷溶液中，再加入鹽酸 1, 4-二氧六環溶液 (2 mL)，室溫反應 1 h，原料反應完全，停止反應。減壓蒸餾，除去溶劑，濃縮液得到棕黃色固體 (0.95 g, 產率 98%)。

【0621】 步驟 9：化合物 *N*²-((((2*R*, 4*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基-*N*⁵-甲基吡啶-2, 5 -二甲醯胺的合成

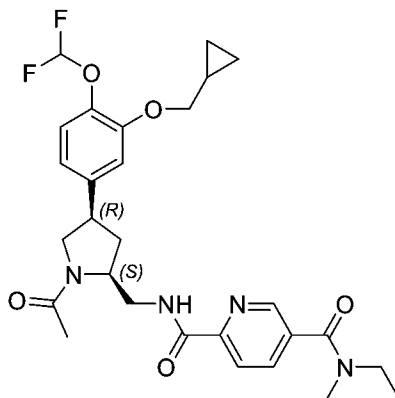
【0622】 將化合物 1-((2*R*, 4*R*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽(950 mg, 2.43 mmol)，5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸 (603 mg, 2.89 mmol)和 1-羥基-7-偶氮苯並三氮唑 (1.12 g, 7.82 mmol) 溶於二氯甲烷 (40 mL)溶液中，在冰浴中冷卻，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (1.56 g, 7.72 mmol) 和 *N*, *N*-二異丙基乙胺 (1.8 mL, 10.0 mmol)，室溫下反應 1 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (100 mL)，用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得暗紅色固體 (900 mg, 產率 68%)。

【0623】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (br.s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.54 (m, 1H), 3.90 – 3.95 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.82 (m, 1H), 3.55 – 3.72 (m, 4H), 3.42 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.20 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 2.17 (m, 1H), 2.09 (s,

3H), 1.30 – 1.34 (m, 1H), 1.11 – 1.21 (m, 3H), 0.63 – 0.66 (m, 2H), 0.33 – 0.37 (m, 2H).

【0624】 MS-ESI: m/z 545.25 $[M+H]^+$.

【0625】 實施例 41： N^2 -(((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0626】 步驟 1：化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯的合成

【0627】 將化合物 2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (10.410 g, 26.73 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (62 mL)，冷至-20 °C，滴入異丙基氯化鎂-氯化鋰 (22 mL, 29.00 mmol, 1.3 mol/L in THF)，室溫攪拌 2 h，置於-78 °C攪拌 0.5 h，滴入(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-氧代脯氨酸甲酯 (5.00 g, 20.60 mmol) 的無水四氫呋喃 (20 mL)，置於-70 °C攪拌 2 h。加入飽和氯化銨溶液 (5 mL) 淬滅反應，加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌 (100 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合併有機相，有機相用無水無水硫酸鈉乾燥，濃縮得黃色液體，矽膠柱層析(洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 4/1) 純化得黃色透明液體 (5.21 g, 產率 55.40%)。合成參考：Synthesis of 4-*cis*-Phenyl-L-proline via Hydrogenolysis *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3593-3596。

【0628】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.19 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 3H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 9H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 0.69 – 0.60 (m, 2H), 0.38 – 0.29 (m, 2H).

【0629】 MS-ESI: m/z 340.10 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$.

【0630】 步驟 2：化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羥基吡咯烷-2-羧酸的合成

【0631】 將化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羥基吡咯烷-1,2-羧酸酯(5.21 g, 11.38 mmol)，氫氧化鋰一水合物(560 mg, 22.91 mmol) 溶於四氫呋喃/水 (13 mL, (v/v) = 5/1) 中，室溫攪拌 4 h。置於冰浴冷卻 10 min，滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH = 4，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得淺褐色固體 (5.15 g, 產率 100%)。

【0632】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.66 – 0.54 (m, 2H), 0.39 – 0.25 (m, 2H).

【0633】 MS-ESI: m/z 370.10 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$.

【0634】 步驟 3：化合物(1*R*,4*S*)-叔丁基 1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-3-氧代-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸酯的合成

【0635】 將化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羥基吡咯烷-2-羧酸 (5.10 g, 11.50 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (5.6

mL, 34.00 mmol) 溶於二氯甲烷 (45 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入甲磺醯氯 (1.3 mL, 17.00 mmol)，室溫攪拌 2 h。加入二氯甲烷 (100 mL) 稀釋，有機相用水 (50 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得黃色液體，矽膠柱層析 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 純化得黃色液體 (3.19 g, 產率 65.20%)。

【0636】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 4.69 (br.s, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29 – 1.24 (m, 1H), 0.67 – 0.61 (m, 2H), 0.38 – 0.32 (m, 2H).

【0637】 MS-ESI: *m/z* 370.10 [M-tBu+2H]⁺.

【0638】 步驟 4：化合物(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸的合成

【0639】 將化合物(1*R*,4*S*)-叔丁基 1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-3-氧代-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸酯 (3.15 g, 7.40 mmol) 溶於二氯甲烷 (85 mL) 中，滴入三氟乙酸 (5.6 mL, 34.00 mmol) 的二氯甲烷溶液 (20 mL)，室溫攪拌 2.5 h。有機相用水 (80 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得黃色液體，矽膠柱層析 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 純化得黃色固體 (1.53 g, 48.50%)。

【0640】 MS-ESI: *m/z* 370.10 [M-tBu+2H]⁺.

【0641】 步驟 5：化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-2-羧酸的合成

【0642】 將化合物(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸(640 mg, 1.50 mmol) 溶於乙醇 (31 mL)，加入 Pd/C (520 mg, 10%Pd, 55% H₂O) 和三乙胺 (319 uL, 2.29 mmol)，排除空氣，氫氣氛圍下，室溫攪拌 17 h。把反應液通過矽藻土濾去固體，濾液減壓除去溶劑得到無色透明液體 (645 mg, 產率 100%)。參考合成：Discovery of Potent and Specific Dihydroisoxazole Inhibitors of Human Transglutaminase 2. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 9042-9064。

【0643】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 75.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.34 – 0.28 (m, 2H).

【0644】 MS-ESI: *m/z* 372.05 [M-*t*-Bu+2H]⁺.

【0645】 步驟 6：化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯的合成

【0646】 將化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-2-羧酸(920 mg, 2.15 mmol)，甲醇 (175 uL, 4.32 mmol) 和 1-羥基苯並三唑 (445 mg, 3.23 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (622 mg, 3.23 mmol) 和 *N*-甲基嗎啉 (480 uL, 4.30 mmol)，室溫攪拌 12 h。加水 (50 mL)稀釋，反應液用乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物

進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 得到無色透明液體 (764 mg, 產率 80.39%)。

【0647】 MS-ESI: m/z 386.05 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0648】 步驟 7：化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0649】 將化合物(2*S*,4*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (212-1) (760 mg, 1.72 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (7 mL) 中，冰浴下加入硼氫化鋰 (68 mg, 2.81 mmol)，室溫攪拌 3.5 h。加入飽和氯化銨(20 mL)淬滅硼氫化鋰，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 4/1) 得無色透明液體 (518 mg, 1.25 mmol, 產率 72.77%)。

【0650】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 0.67 – 0.59 (m, 2H), 0.38 – 0.30 (m, 2H).

【0651】 MS-ESI: m/z 358.20 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0652】 步驟 8：化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0653】 將化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (212-2) (510 mg, 1.23 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (612 μL , 3.70 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入甲磺醯氯

(114 uL, 1.85 mmol)，室溫攪拌 2 h。減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 4/1) 得到黃色液體 (606 mg, 產率 99.97%)。

【0654】 MS-ESI: m/z 436.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0655】 步驟 9：化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0656】 將化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (590 mg, 1.20 mmol) 和疊氮化鈉 (241 mg, 3.60 mmol) 溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 2 h。減壓除去 *N,N*-二甲基甲醯胺，向剩餘物加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (30 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 得黃色液體 (308 mg, 58.51%)。

【0657】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 4.18 – 3.93 (m, 2.6H), 3.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 0.4H), 3.48 – 3.31 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H).

【0658】 MS-ESI: m/z 383.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0659】 步驟 10：化合物(2*S*,4*R*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成

【0660】 將化合物(2*S*,4*R*)-叔丁基 2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸酯 (270 mg, 0.62 mmol) 溶於 DCM (6 mL) 中，

注入氯化氫的二氧六環溶液 (1.5 mL, 6.00 mmol, 4 mol/L) 溶液，室溫攪拌 2 h。
減壓除去溶劑得黃色黏稠固體 (230 mg, 產率 99.66%)。

【0661】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 0.69 – 0.57 (m, 2H), 0.41 – 0.31 (m, 2H).

【0662】 MS-ESI: m/z 339.15 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【0663】 步驟 11：化合物 1-(2*S*,4*R*)-2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0664】 將化合物(2*S*,4*R*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (220 mg, 0.59 mmol) 溶於二氯甲烷 (6 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入三乙胺 (248 μL , 1.76 mmol) 和乙醯氯 (62 μL , 0.87 mmol)，室溫攪拌 2 h。向反應液加飽和食鹽水 (20 mL)，用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析純化 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 1/1) 得到黃色液體 (180 mg, 產率 80.61%)。

【0665】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.60 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.38 – 0.32 (m, 2H).

【0666】 MS-ESI: m/z 381.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0667】 步驟 12：化合物 1-(2*S*,4*R*)-2-氮甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟

甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【0668】 將化合物 1-(2*S*,4*S*)-2-疊氮基甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (180 mg, 0.47 mmol)，甲醇 (5 mL) 中，加入鈀碳 (18 mg, 10% Pd, 55% H₂O)，置於室溫攪拌 2 h。注入氯化氫的二氧六環溶液 (0.5 mL, 2.00 mmol, 4 mol/L) 溶液，把反應液通過矽藻土濾去鈀碳，減壓除去溶劑得到黃色黏稠液體 (185 mg, 產率 100%)。

【0669】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.73 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 2H), 3.46 – 3.32 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 0.67 – 0.58 (m, 2H), 0.42 – 0.33 (m, 2H).

【0670】 MS-ESI: *m/z* 355.10 [M-HCl+H]⁺.

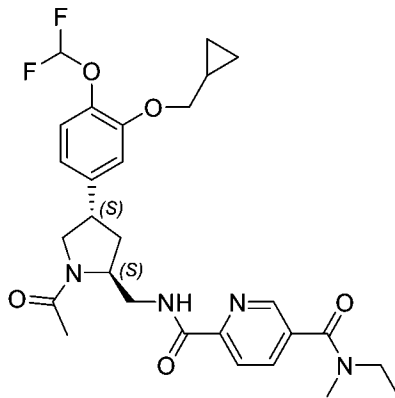
【0671】 步驟 13：化合物 *N*²-(((2*S*,4*R*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-甲基-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺的合成

【0672】 將化合物 1-(2*S*,4*R*)-2-氮甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽 (150 mg, 0.38 mmol)、5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸 (88 mg, 0.42 mmol) 和 1-羥基苯並三唑 (79 mg, 0.57 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (111 mg, 0.58 mmol) 和 *N*-甲基嗎啉 (86 uL, 0.77 mmol)，室溫攪拌 15 h。向反應液加水 (50 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 3/2) 得到白色固體 (118 mg, 產率 56.45 %)。

【0673】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.58 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.66 – 3.46 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 3.09 (s, 1.7H), 2.94 (s, 1.3H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.27 – 1.23 (m, 2.5H), 1.18 – 1.10 (m, 1.5H), 0.68 – 0.58 (m, 2H), 0.39 – 0.30 (m, 2H).

【0674】 MS-ESI: m/z 545.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0675】 實施例 42： N^2 -(((2*S*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0676】 步驟 1：化合物(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-2-羧酸的合成

【0677】 將化合物(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧酸 (1.04 g, 2.45 mmol，實施例 41 步驟 4)，三(三苯基膦)氯化銦 (295 mg, 0.32 mmol)，三乙胺 (490 μL , 3.52 mmol)，無水四氫呋喃 (2 mL) 溶於無水乙醇 (18 mL) 中，排除空氣，在氫氣 (0.8 MPa) 氛圍下，室溫攪拌 4 天。濃縮溶劑，向剩餘物加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，用稀鹽酸(1

mol/L)調節 pH = 1，分離有機相，水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得黃色液體，矽膠柱層析純化 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5:1) 得白色黏稠固體 (843 mg, 產率 80.45%)。合成參考：Carboxylate-Directed Highly Stereoselective Homogeneous Hydrogenation of Cyclic Olefins with Wilkinson's Catalyst. *Organic Letters*. 2003 Vol. 5, No. 9 1587-1589。

【0678】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.56 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 3.39 – 3.23 (m, 1H), 2.77 – 2.54 (m, 1H), 2.50 – 2.14 (m, 1H), 1.49 – 1.44 (m, 9H), 1.33 – 1.18 (m, 1H), 0.68 – 0.55 (m, 2H), 0.41 – 0.27 (m, 2H).

【0679】 MS-ESI: m/z 372.05 $[\text{M}-t\text{-Bu}+2\text{H}]^+$.

【0680】 步驟 2：化合物(2*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯的合成

【0681】 將化合物(2*S*)-1-叔丁基氧羰基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-吡咯烷-2-羧酸 (810 mg, 1.90 mmol)，甲醇 (154 μL , 3.80 mmol) 和 1-羥基苯並三唑 (392 mg, 2.84 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (12 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (548 mg, 2.84 mmol) 和 *N*-甲基嗎啉 (430 μL , 3.80 mmol)，室溫攪拌 13 h。加水 (50 mL)稀釋，反應液用乙酸乙酯 (50 mL × 3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 得到無色透明液體 (571 mg, 產率 68.24 %)。

【0682】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80

– 6.75 (m, 2H), 6.58 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 0.3H), 4.40 – 4.35 (m, 0.7H), 4.04 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 0.5H), 3.35 – 3.25 (m, 0.5H), 2.70 – 2.56 (m, 0.3H), 2.35 – 2.24 (m, 1.4H), 2.07 – 1.93 (m, 0.3H), 1.45 – 1.42 (m, 9H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.58 (m, 2H), 0.36 – 0.29 (m, 2H).

【0683】 MS-ESI: m/z 386.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0684】 步驟 3：化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(經甲基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0685】 將化合物(2*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(540 mg, 1.22 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (5 mL) 中，冰浴下加入硼氫化鋰 (48 mg, 1.98 mmol)，室溫攪拌 2 h。加入飽和氯化銨 (20 mL) 淬滅硼氫化鋰，用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 4/1) 得無色透明液體 (311 mg, 產率 61.49%)。

【0686】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.58 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 3H), 3.49 – 3.30 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 2H), 0.39 – 0.31 (m, 2H).

【0687】 MS-ESI: m/z 358.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0688】 步驟 4：化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0689】 將化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(經甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (260 mg, 0.63 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (324

uL, 1.96 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入甲磺醯氯 (76 uL, 0.98 mmol)，室溫攪拌 2 h。減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 4/1) 得到黃色液體 (309 mg, 產率 99.99%)。

【0690】 MS-ESI: m/z 436.10 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0691】 步驟 5：化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

【0692】 將化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (320 mg, 0.65 mmol) 和疊氮化鈉 (131 mg, 1.95 mmol) 溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 2 h。減壓旋蒸除去 *N,N*-二甲基甲醯胺，向剩餘物加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (30 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 5/1) 得黃色液體 (189 mg, 產率 66.20%)。

【0693】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.60 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.17 – 3.97 (m, 1H), 3.86 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 0.5H), 3.57 – 3.38 (m, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 0.5H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.50 – 1.47 (m, 9H), 1.30 – 1.24 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.30 (m, 2H).

【0694】 MS-ESI: m/z 383.15 $[M-t-Bu+2H]^+$.

【0695】 步驟 6：化合物(2*S*,4*S*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (11213-5) 的合成

【0696】 將化合物(2*S*,4*S*)-叔丁基 2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-羧酸酯(270 mg, 0.62 mmol) 溶於 DCM (6 mL) 中，注入氯化氫的二氧六環溶液 (1.5 mL, 6.00 mmol, 4 mol/L) 溶液，室溫攪拌 2 h。減壓除去溶劑得黃色固體 (270 mg, 產率 99.66%)。

【0697】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 0.70 – 0.59 (m, 2H), 0.42 – 0.32 (m, 2H).

【0698】 MS-ESI: m/z 339.20 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【0699】 步驟 7：化合物 1-(2*S*,4*S*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (213-6) 的合成

【0700】 將化合物(2*S*,4*S*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷鹽酸鹽(220 mg, 0.59 mmol)，三乙胺 (248 μL , 1.76 mmol) 溶於二氯甲烷 (6 mL) 中，在 0 °C 下緩慢滴入乙醯氯 (62 μL , 0.87 mmol)，室溫攪拌 2 h。向反應液加飽和食鹽水 (20 mL)，用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析純化 (洗脫劑：PE/AcOEt (v/v) = 1/1) 得到黃色液體 (171 mg, 產率 76.58%)。

【0701】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.62 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.33 – 1.26

(m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 2H), 0.40 – 0.34 (m, 2H).

【0702】 MS-ESI: m/z 381.20 $[M+H]^+$.

【0703】 步驟 8: 化合物 1-(2*S*,4*S*)-2-氮甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【0704】 將化合物 1-(2*S*,4*S*)-2-(疊氮基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮(165 mg, 0.43 mmol)，甲醇 (5 mL) 中，加入鈀碳 (34 mg, 10% Pd, 55% H₂O)，置於室溫攪拌 2 h。注入氯化氫的二氧六環溶液 (0.5 mL, 2.00 mmol, 4 mol/L) 溶液，反應液通過矽藻土過濾除去鈀碳，減壓濃縮，得到黃色黏稠液體 (169 mg, 產率 100%)。

【0705】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 6.72 (t, $J = 75.7$ Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 2.2H), 2.04 (s, 0.8H), 1.31 – 1.26 (m, 1H), 0.66 – 0.59 (m, 2H), 0.40 – 0.34 (m, 2H).

【0706】 MS-ESI: m/z 355.25 $[M-HCl+H]^+$.

【0707】 步驟 9: 化合物 *N*²-(((2*S*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-甲基 *N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺的合成

【0708】 將化合物 1-(2*S*,4*S*)-2-氮甲基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽 (163 mg, 0.42 mmol)，5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸 (94 mg, 0.45 mmol) 和 1-羥基苯並三唑 (85 mg, 0.62 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (118 mg, 0.62 mmol) 和 *N*-甲基嗎啉 (92 μ L, 0.82 mmol)，室溫攪拌 15 h。

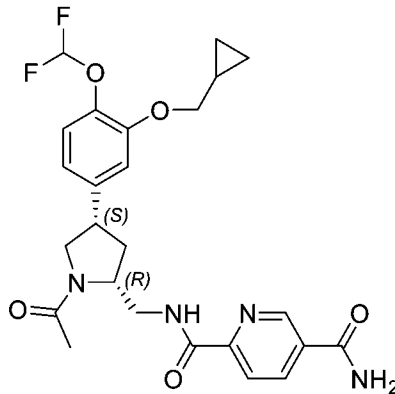
向反應液加水 (50 mL)稀釋，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：

PE/AcOEt (v/v) = 3/2) 得到白色固體 (110 mg, 產率 48.43 %)。

【0709】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 – 8.71 (m, 1H), 8.65 – 8.56 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 3H), 3.41 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.09 (s, 1.6H), 2.94 (s, 1.4H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 1.24 – 1.21 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H), 0.67 – 0.59 (m, 2H), 0.39 – 0.29 (m, 2H).

【0710】 MS-ESI: *m/z* 545.30[M+H]⁺.

【0711】 實施例 43：N²-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)吡啶-2,5-二甲醯胺



【0712】 步驟 1：6-((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸酯的合成

【0713】 將化合物1-((2*R*,4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽 (1.19 g, 3.05 mmol，實施例39步驟9) 溶於二

氯甲烷 (24 mL) 溶劑中，再加入5-(甲氧羰基)吡啶甲酸 (853 mg, 4.57 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (630 mg, 4.63 mmol)，在0 °C下冷卻，再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (1.75 g, 9.13 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (2.09 g, 16.20 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應2 h，加水 (20 mL) 停止反應，用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取後，用無水硫酸鈉乾燥30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10)，得到白色泡沫狀物 (1.01 g, 產率65.90 %)。

【0714】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 9.13 (br.s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 75.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.23 – 1.32 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H).

【0715】 MS-ESI: *m/z* 518.15 [M+H]⁺.

【0716】 步驟 2：6-((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸的合成

【0717】 將化合物 6-((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸酯 (1.01 g, 1.96 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (440 mg, 10.49 mmol) 及水溶液 (10 mL)，轉移到 50 °C 溫度下攪拌反應 2 h 後，轉到 0 °C下冷卻，滴加 1

mol/L 鹽酸，至酸性 (pH=3)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮。得到白色固體 (943 mg, 產率 95.80 %)。

【0718】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 9.77 (br.s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.62 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 0.69 – 0.65 (m, 2H), 0.39 – 0.35 (m, 2H).

【0719】 MS-ESI: m/z 504.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0720】 步驟 3： N^2 -((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)吡啶-2, 5-二甲醯胺的合成

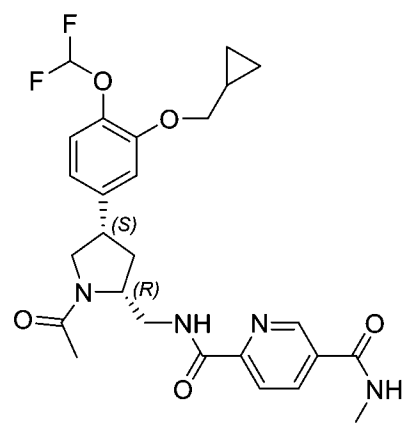
【0721】 將化合物6-((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸 (300 mg, 0.60 mmol)，乙胺 (286 mg, 3.51 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (123 mg, 0.90 mmol) 溶解在乾燥的四氫呋喃 (20 mL) 溶劑中，在 0 °C 下冷卻，再加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (440 mg, 2.30 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (740 mg, 5.73 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 6 h，停止反應，減壓濃縮反應液後，加水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10)，得到白色固體 (300 mg, 產率 90.45 %)。

【0722】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.16 (br.s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.34 – 8.20 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H),

6.59 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H).

【0723】 MS-ESI: m/z 503.30 $[M+H]^+$.

【0724】 實施例 44： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺

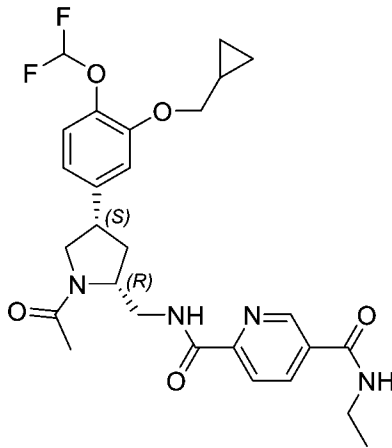


【0725】 將化合物 6-(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸 (300 mg, 0.60 mmol)，甲銨鹽酸鹽 (270 mg, 4.00 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (123 mg, 0.90 mmol) 溶解在乾燥的四氫呋喃 (20 mL) 溶劑中，轉移到 0 °C 溫度下，再加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (360 mg, 1.88 mmol)， N,N -二異丙基乙胺 (DIPEA) (769 mg, 5.59 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 6 h。停止反應，減壓濃縮反應液後，加水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v= 1/10)，得到白色固體產物 (300 mg, 產率 94.15 %)。

【0726】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (br.s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.59 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 6.41 (br.s, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.62 (m, 2H), 0.36 – 0.32 (m, 2H).

【0727】 MS-ESI: m/z 517.53 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0728】 實施例 45： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺



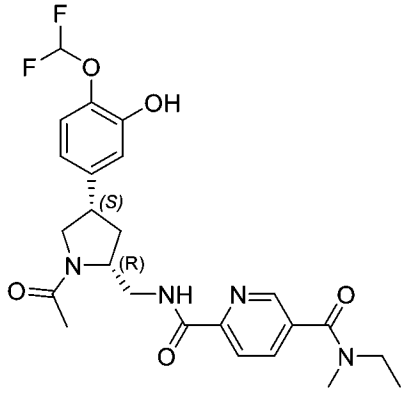
【0729】 將化合物 6-(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基甲醯基)煙酸 (300 mg, 0.60 mmol)，乙胺 (286 mg, 3.51 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (123 mg, 0.90 mmol) 溶解在乾燥的 DMF (20 mL) 溶劑中，轉移到 0 中溫度下，再加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (440 mg, 2.30 mmol)， N,N -二異丙基乙胺 (DIPEA) (740 mg, 5.73 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 6 h。停止反應，減壓濃縮反應液後，加水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥

30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化(洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10)，得到白色固體產物(300 mg, 產率 90.45 %)。

【0730】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (br.s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.59 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 6.35 (br.s, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.67 – 0.58 (m, 2H), 0.40 – 0.32 (m, 2H).

【0731】 MS-ESI: m/z 531.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0732】 實施例 46： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



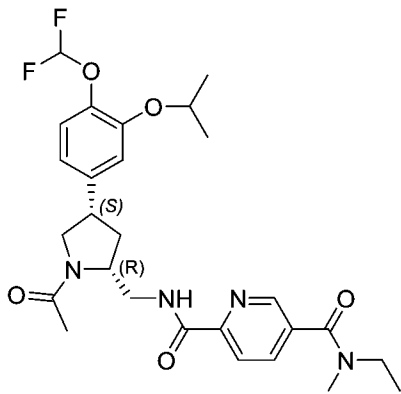
【0733】 將化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2, 5 -二甲醯胺 (125 mg, 0.23 mmol，實施例 39) 溶解於乙腈 (3 mL) 溶劑中，再滴加濃鹽酸 (1.2 g, 32.91 mmol)，後轉入到 80 °C 溫度下攪拌反應 6 h。冷卻至室溫，加水溶解沉澱物，用乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，

通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇=16:1)，得到白色固體 (74 mg, 產率 63.30 %)。

【0734】 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (br.s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 70.3$ Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 3.11 (s, 1.7H), 2.95 (s, 1.3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0735】 MS-ESI: m/z 491.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0736】 實施例 47： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1- -4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -ethyl- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0737】 步驟 1：化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺 (1245-1) 的合成

【0738】 將化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺 (400 mg, 0.73 mmol) 溶於乙腈 (6 mL) 中，再加入濃鹽酸 (3 mL, 36.5%)，置於 80 °C 加熱條件下反應 12 h。反應結束，加入 30 mL 水，用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相

加入無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去溶劑，矽膠柱層析分離提純 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1)，得到白色固體 (180 mg, 產率 51%)。

【0739】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.13 – 9.09 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 6.72 – 6.70 (m, 1H), 6.53 (t, J = 78.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.41 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 1.5H), 2.95 (s, 1.5H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0740】 MS-ESI: m/z 491.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0741】 步驟 2： N^2 -((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺 (DLR011245) 的合成

【0742】 將化合物 N^2 -((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺 (180 mg, 0.37 mmol) 和 2-碘丙烷 (94 mg, 0.55 mmol) 溶於 DMF (10 mL) 中，再加入碳酸鉀 (150 mg, 1.11 mmol)，置於 80 °C 加熱條件下反應 4 h。反應結束，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，有機相加入無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去溶劑，矽膠柱層析分離提純 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1)，得到白色固體 130 mg，產率 66%。

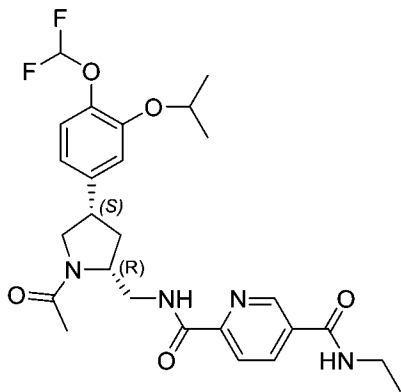
【0743】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.16 (s,

第160頁，共 251 頁(發明說明書)

3H), 1.94 (dd, $J = 22.3, 12.0$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 6H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.10 – 1.20 (m, 2H).

【0744】 MS-ESI: m/z 533.20 $[M+H]^+$.

【0745】 實施例 48： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0746】 步驟 1： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺的合成

【0747】 將化合物 N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺 (150 mg, 0.28 mmol，實施例 45) 溶解在乙腈 (5 mL) 溶劑中，再滴加濃鹽酸 (1 mL)，轉入到 80 °C 溫度下攪拌反應 8 h。停止反應，冷卻至室溫，加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min。減壓濃縮，得到白色固體 (114 mg，產率 85.45 %)。

【0748】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 – 6.89 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 6.71 (t, $J = 75.2$ Hz, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 3H), 3.28 – 3.07 (m, 1H),

2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0749】 MS-ESI: m/z 477.20 $[M+H]^+$.

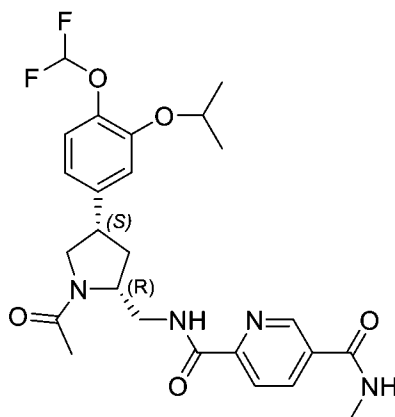
【0750】 步驟 2： N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-(異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2, 5-二甲醯胺的合成

【0751】 將化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2, 5-二甲醯胺 (108 mg, 0.23 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺溶劑 (10 mL) 中，再加入無水碳酸鉀 (95 mg, 0.69 mmol) 及 2-碘丙烷 (59 mg, 0.35 mmol)，轉入到 80 °C 下攪拌反應 4.5 h。停止反應，冷卻至室溫，加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合併有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥 30 min，通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 25 %)，得到淺褐色固體 (100 mg, 產率 80.69 %)。

【0752】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 6.50 (br.s, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 3H), 3.43 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.40 – 1.29 (m, 6H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0753】 MS-ESI: m/z 519.20 $[M+H]^+$.

【0754】 實施例 49： N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0755】 步驟 1： N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羟基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2, 5-二甲醯胺的合成

【0756】 將化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2, 5-二甲醯胺 (450 mg, 0.87 mmol，實施例 44) 溶解於乙腈溶劑 (10 mL) 中，再滴加濃鹽酸 (1 mL)，轉到 80 °C 下攪拌反應 6.5 h。停止反應。冷卻至室溫，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min。粗產品通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷 (v/v)=1/10)，得到白色固體 (285 mg, 產率 70.84 %)。

【0757】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.45 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 1H).

【0758】 MS-ESI: m/z 463.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

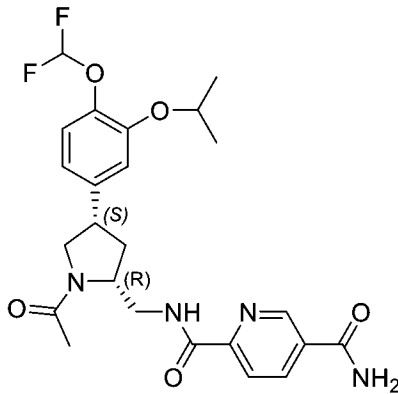
【0759】 步驟 2： N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2, 5-二甲醯胺的合成

【0760】 將化合物 N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -甲基吡啶-2,5-二甲醯胺 (140 mg, 0.3 mmol) 溶解在 10 mL 的 N,N -二甲醯胺溶劑中，再加入無水碳酸鉀 (120 mg, 0.9 mmol) 和 2-碘丙烷 (76 mg, 0.45 mmol)，轉入到 80 °C 下攪拌反應 4 h，停止反應，冷卻至室溫，加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取，合併有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥 30 min，通過矽膠柱層析 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷 (v/v)=25 %)，得到淺褐色固體 (91 mg, 產率 59.86 %)。

【0761】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.13 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.03 – 1.84 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 6H).

【0762】 MS-ESI: m/z 505.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0763】 實施例 50： N^2 -(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)吡啶-2,5-二甲醯胺



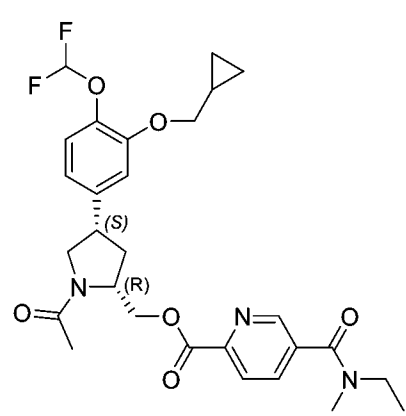
【0764】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽(100 mg, 0.26 mmol，實施例 58 步驟 11)、5-氨基

甲醯基吡啶甲酸 (45 mg, 0.26 mmol)和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (71 mg, 0.52 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL)溶液中，冰浴條件下，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (100 mg, 0.52 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (100 mg, 0.78 mmol)，室溫下反應 10 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (78 mg, 產率 61%)。

【0765】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.19 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H).

【0766】 MS-ESI: *m/z* 491.20 [M+H]⁺.

【0767】 實施例 51：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【0768】 步驟 1：((2*R*,4*S*)-1-(叔丁氧羰基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

【0769】 將化合物(2*R*，4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(*羥*甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (380 mg, 0.92 mmol，實施例39步驟4) 溶於*N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶劑中，再加入5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸 (211 mg, 1.01 mmol)，1-*羥*基苯並三唑 (HOBt) (249 mg, 1.84 mmol)，在0 °C下冷卻，再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (353 g, 1.84 mmol)，*N*-甲基嗎啉 (NMM) (279 mg, 2.76 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應16 h，加水 (20 mL) 停止反應，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取後，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EA(v/v) = 1/3)，得到無色油狀產物 (287 mg，產率51.68 %)。

【0770】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 75.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.53 (m, 2H), 4.42 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.35 – 3.16 (m, 3H), 3.10 (s, 1.7H), 2.95 (s, 1.3H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.56 – 1.36 (m, 9H), 1.17 – 1.14 (m, 1H), 0.67 – 0.58 (m, 2H), 0.37 – 0.29 (m, 2H).

【0771】 MS-ESI: *m/z* 604.30 [M+H]⁺.

【0772】 步驟2：((2*R*,4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯鹽酸鹽的合成

【0773】 將化合物 ((2*R*,4*S*)-1-(叔丁氧羰基)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯(290 mg, 0.48 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶劑中，再加入鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (2.4 mL, 9.60 mmol) 溶液，在室溫下攪拌反應 2 h，停止反應，減壓濃縮一次後，再

加入二氯甲烷 (20 mL) 溶解，再次減壓濃縮，得到白色固體產物 (241 mg, 92.97 %)

【0774】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.86 – 8.79 (m, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 8.26 – 8.13 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.75 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 3H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 3H), 1.21 – 1.16 (m, 1H), 0.68 – 0.59 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 2H).

【0775】 MS-ESI: m/z 504.30 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【0776】 步驟 3：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

【0777】 將化合物 ((2*R*,4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯鹽酸鹽(241 mg, 0.48 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶劑中，在 0 °C 下冷卻，再加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (248 mg, 1.92 mmol)，乙醯氯 (75 mg, 0.96 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 1 h，反應液用水 (20 mL $\times$ 2) 洗滌，並用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1)，得到淺黃色固體產物 (108 mg, 產率 41.24 %)

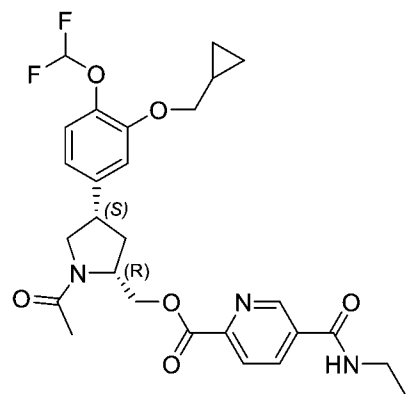
【0778】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 2H), 3.11 (s, 1.7H), 2.96 (s, 1.3H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.24 (s,

第167頁，共 251 頁(發明說明書)

0.6H), 2.15 – 2.02 (m, 3.4H), 1.34 – 1.21 (m, 3H), 1.18 – 1.13 (m, 1H), 0.68 – 0.56 (m, 2H), 0.38 – 0.28 (m, 2H).

【0779】 MS-ESI: m/z 546.20 [M+H]⁺.

【0780】 實施例 52：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷基-2-基)甲基 5-(乙基甲醯胺基)吡啶甲酸酯



【0781】 步驟 1：6-(甲氧基羰基)煙酸的合成

【0782】 將吡啶-2,5-二羧酸(500 mg, 2.99 mmol) 加入甲醇 (10 mL)中，緩慢加入濃硫酸 (0.16 mL, 2.99 mmol), 在70 °C下回流反應1 h，冷卻至室溫，加入冰水 (20 mL)，攪拌至白色固體完全析出後抽濾，固體用四氫呋喃 (20 mL) 溶解，有機相用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮得到白色固體產物 (400 mg, 產率 73.85%)。

【0783】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.20 – 9.11 (m, 1H), 8.49 – 8.39 (m, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

【0784】 MS-ESI: m/z 182.10 [M+H]⁺.

【0785】 步驟2：5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯的合成

【0786】 將化合物6-(甲氧基羰基)煙酸(2.50 g, 13.80 mmol)，乙胺鹽酸鹽 (1.35 g, 16.56 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (3.76 g, 27.60 mmol) 溶

解在乾燥的*N,N*-二甲基甲醯胺 (30 mL) 溶劑中，在0 °C下冷卻，再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (5.29 g, 27.60 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (5.35 g, 41.40 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應27 h，停止反應，減壓濃縮溶劑後，加水 (30 mL) 溶解濃縮液，用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1)，得到白色固體 (1.78 g, 產率61.95 %)。

【0787】 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 9.07 – 9.02 (m, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

【0788】 MS-ESI: *m/z* 209.10 [M+H]⁺.

【0789】 步驟 3：5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰

【0790】 將化合物 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯 (1.77 g, 8.50 mmol) 溶解於四氫呋喃 (16 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (0.37 g, 8.93 mmol) 及水溶液 (2.5 mL)，轉移到 50 °C 溫度下攪拌反應 23 h 後，冷卻至室溫後抽濾，濾餅在 50 °C 下真空乾燥 8 h 得到白色固體產物 (1.55 g, 產率 91.12 %)。

【0791】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.89 – 8.84 (m, 1H), 8.33 – 8.23 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0792】 MS-ESI: *m/z* 195.20 [M-Li+2H]⁺.

【0793】 步驟 4：((2*R*,2*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽的合成

【0794】 將化合物(2*R*,2*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.7 g, 4.11 mmol，實施例 39 步驟 4) 溶於二氯甲烷(15 mL) 溶劑中，再加入鹽酸的 1, 4-二氧六環溶液(10.3 mL, 41.1 mmol) 溶液，在室溫下攪拌反應 2 h，停止反應，減壓濃縮一次後，再加入二氯甲烷(20 mL) 溶解，再次減壓濃縮，得到淺褐色油狀產物(1.44 g, 產率 100 %)。

【0795】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 4.74 (br.s, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.17 (br.s, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 0.67 – 0.59 (m, 2H), 0.40 – 0.31 (m, 2H).

【0796】 MS-ESI: *m/z* 314.20 [M+H]⁺.

【0797】 步驟 5：((2*R*,2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯的合成

【0798】 將化合物((2*R*,2*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽(1.44 g, 4.12 mmol) 溶於二氯甲烷(20 mL) 溶劑中，在 0 °C 下冷卻，再加入 *N,N*-二異丙基乙胺(DIPEA)(2.66 g, 20.6 mmol)，乙醯氯(0.97 g, 12.36 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 1 h，反應液用水(20 mL×2) 洗滌，並用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化(EA/PE(v/v) = 9/1)，得到黃色液體產物(1.15 g, 產率 70.24 %)。

【0799】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.80 – 6.39 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.13 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.13

– 2.05 (m, 5H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.33 – 1.26 (m, 1H), 0.73 – 0.60 (m, 2H), 0.43 – 0.29 (m, 2H).

【0800】 MS-ESI: m/z 398.20 $[M+H]^+$.

【0801】 步驟 6：1-((2*R*,2*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙基-1-酮的合成

【0802】 將化合物 ((2*R*,2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(1.15 g, 2.89 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (0.30 g, 7.23 mmol)及水溶液 (10 mL)，轉移到 50 °C 溫度下攪拌反應 2 h 後，轉到 0 °C 下冷卻，滴加 1 M 鹽酸，至酸性 (pH = 2)，用乙酸乙酯 (30 mL ×3) 萃取，合併有機相用飽和食鹽水 (30 mL×2) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。得到褐色油狀產物 (1.00 g, 產率 97.37 %)。

【0803】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 3H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.34 – 1.27 (m, 1H), 0.69 – 0.62 (m, 2H), 0.39 – 0.32 (m, 2H).

【0804】 MS-ESI: m/z 356.15 $[M+H]^+$.

【0805】 步驟 7：((2*R*,2*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯的合成

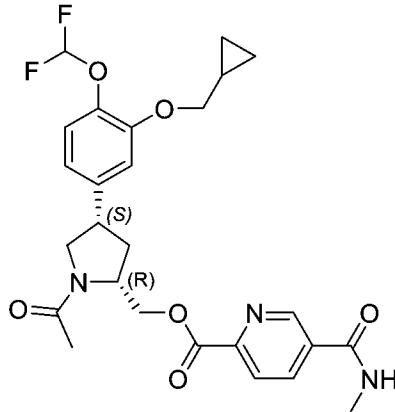
【0806】 將 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰 (168 mg, 0.84 mmol) 與鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.28 mL, 1 mmol) 溶解在溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL)

中，攪拌至澄清後加入 1-((2*R*,2*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(*羥*甲基)吡咯烷-1-基)乙基-1-酮 (11250-3) (200 mg, 0.56 mmol)，1-*羥*基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (114 mg, 0.84 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (268 mg, 1.40 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (325 mg, 2.52 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 9 h，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL×2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣通過柱層析 (DCM/MeOH(v/v) = 15/1) 得到白色固體產物 (151 mg, 產率 50.73 %)。

【0807】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.80 – 6.35 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 3H), 3.36 – 3.22 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.23 (s, 0.6H), 2.15 – 2.01 (m, 3.4H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.39 – 0.21 (m, 2H).

【0808】 MS-ESI: *m/z* 532.20 [M+H]⁺.

【0809】 實施例 53：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【0810】 步驟 1：5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯的合成

【0811】 將化合物6-(甲氧基羰基)煙酸 (2.35 g, 12.97 mmol，實施例52步驟1)，甲胺鹽酸鹽 (1.05 g, 15.56 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (3.76 g, 27.60 mmol) 溶解在乾燥的*N,N*-二甲基甲醯胺 (30 mL) 溶劑中，在0 °C下冷卻，再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (4.97 g, 25.94 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (5.03 g, 38.91 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應17 h，停止反應，減壓濃縮溶劑後，加水 (30 mL) 溶解濃縮液，用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1) 得到白色固體 (1.50 g, 產率59.56 %)。

【0812】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.10 – 9.00 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

【0813】 MS-ESI: *m/z* 195.10 [M+H]⁺.

【0814】 步驟 2：5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰的合成

【0815】 將化合物 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯 (250-1) (1.40 g, 7.21 mmol) 溶解於四氫呋喃 (16 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (0.36 g, 8.65 mmol) 及水溶液 (2.5 mL)，轉移到 50 °C 溫度下攪拌反應 23 h 後，濃縮反應液，在 50 °C 下真空乾燥 8 h 得到白色固體產物 (1.40 g, 產率 100 %)。

【0816】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.99 – 8.94 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 2.95 (s, 3H).

【0817】 MS-ESI: *m/z* 181.20 [M-Li+2H]⁺.

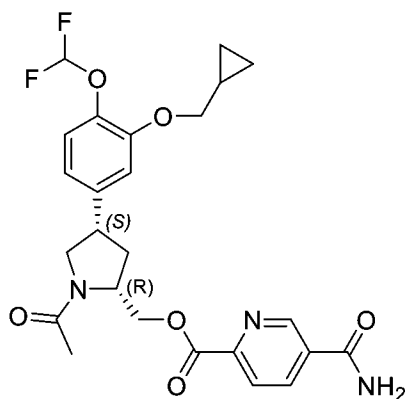
【0818】 步驟 3：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

【0819】 將 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰 (248 mg, 1.33 mmol) 與鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.45 mL, 1.78 mmol) 溶解在溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中，攪拌至澄清後加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙基-1-酮 (315 mg, 0.89 mmol，實施例 52 步驟 6)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (182 mg, 1.33 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (426 mg, 2.23 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (517 mg, 4.00 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 24 h，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣後通過柱層析 (DCM/MeOH(v/v) = 15/1) 得到白色固體產物 (206 mg，產率 44.72 %)

【0820】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.30 – 8.21 (m, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 6.67 – 6.61 (m, 1H), 6.59 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.22 (s, 0.6H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 2.4H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.38 – 0.26 (m, 2H).

【0821】 MS-ESI: *m/z* 518.20 [M+H]⁺.

【0822】 實施例 54：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-氨基甲醯基吡啶甲酸酯



【0823】 步驟 1：5-氨基甲醯基吡啶甲酸甲酯的合成

【0824】 將化合物6-(甲氧基羰基)煙酸 (2.50 g, 13.80 mmol，實施例52步驟1)，氯化銨 (1.11 g, 20.70 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (3.76 g, 27.60 mmol) 溶解在*N,N*-二甲基甲醯胺 (30 mL) 溶劑中，在0 °C下冷卻，再加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (5.29 g, 27.60 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (5.35 g, 41.40 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應27 h，停止反應，減壓濃縮溶劑後，加水 (30 mL) 溶解濃縮液，用二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v)= 20/1)，得到無色液體 (1.26 g, 產率50.68 %)。

【0825】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.14 – 9.07 (m, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

【0826】 MS-ESI: *m/z* 181.15 [M+H]⁺.

【0827】 步驟2：5-氨基甲醯基吡啶甲酸鋰的合成

【0828】 將化合物 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸甲酯 (249-1) (1.24 g, 6.88 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (0.32 g, 7.57 mmol) 及水溶液 (10 mL)，轉移到 50 °C 溫度下攪拌反應 3.5 h 後，

減壓濃縮除去溶劑，在 50 °C 下真空乾燥 8 h 得到白色固體產物 (1.18 g，產率 99.68 %)。

【0829】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.94 – 8.87 (m, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

【0830】 MS-ESI: m/z 167.25 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

【0831】 步驟 3：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-氨基甲醯基吡啶甲酸的合成

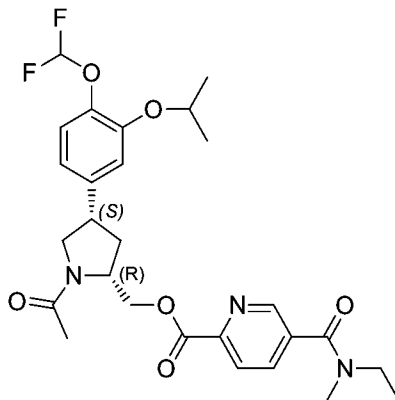
【0832】 將 5-氨基甲醯基吡啶甲酸鋰 (248 mg, 1.44 mmol) 與鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.48 mL, 1.92 mmol) 溶解在溶解在 DMF (5 mL) 中，攪拌至澄清後加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙基-1-酮 (342 mg, 0.96 mmol，實施例 52 步驟 6)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (196 mg, 1.44 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (460 mg, 2.40 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (558 mg, 4.32 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 24 h，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL×2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣後通過矽膠柱層析 (DCM/MeOH(v/v) = 15/1) 得到白色固體產物 (180 mg，產率 37.24 %)

【0833】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 1H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.76 – 6.63 (m, 1H), 6.59 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 6.23 – 5.98 (m, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.52 (t, J =

10.7 Hz, 1H), 3.37 – 3.21 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.69 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.25 (m, 2H).

【0834】 MS-ESI: m/z 504.20 $[M+H]^+$.

【0835】 實施例 55：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【0836】 步驟 1：2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚的合成

【0837】 在 250 mL 兩口圓底燒瓶中加入 2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (20.00 g, 58.80 mmol)，乙氰 (80 mL) 溶解，再緩慢滴加濃鹽酸 (40 mL)，在氮氣保護下，80 °C 油浴中反應 12 h，停止反應。冷卻至室溫，加入水 (100 mL)，再加入乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥 30 min。粗產品通過矽膠柱層析純化 (洗脫劑：PE=100%)，得到淺黃色油狀產物 (13.4 g，產率 79.68 %)

【0838】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 73.1$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H).

【0839】 GC-MS: m/z 285.9 $[M]^+$.

【0840】 步驟 2：1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-異丙氧基苯的合成

【0841】 在 250 mL 單口燒瓶中加入 2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚 (11.4 g, 39.86 mmol)，*N,N*-二甲基甲醯胺 (55 mL) 溶解，再加入碳酸鉀 (16.53 g, 119.58 mmol) 和 2-碘丙烷 (10.16 g, 59.79 mmol)，80 °C 溫度下攪拌反應 2 h，停止反應。冷卻至室溫，加入水 (150 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，有機相再用飽和食鹽水 (100 mL) 洗一次，用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，得到淺黃色油狀產物 (12.51 g, 產率 95.66 %)

【0842】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

【0843】 GC-MS: *m/z* 328 [M]⁺.

【0844】 步驟 3：化合物 2-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷的合成

【0845】 將化合物 1-(二氟甲氧基)-4-碘代-2-異丙氧基苯 (13.7 g, 41.76 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯 (11.13 g, 43.85 mmol)，醋酸鉀 (6.15 g, 62.64 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯 (Mephos) (1.52 g, 4.18 mmol) 和醋酸鈮 (470 mg, 2.09 mmol) 溶解在乾燥的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (82 mL) 溶液中，氮氣保護下，80 °C 的環境反應 2 h，反應液冷卻後，加入水 (700 mL) 混合，乙酸乙酯萃取 (40 mL × 3)，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (EtOAc/PE(v/v) = 1/10) 得到褐色液體產物 (11.4g, 產率 83.19 %)。

【0846】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, *J*_{F-H} = 75.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.34 (s, 12H).

【0847】 GC-MS: m/z 286.10 [M-(i-Pr)+H].

【0848】 步驟 4：(R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-1*H*-吡咯-1, 2-(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯的合成

【0849】 將化合物 2-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷 (10.58 g, 32.24 mmol)，(R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1*H*-吡咯-1, 2-(2*H*, 5*H*)-二甲酸酯 (11.0 g, 29.31 mmol，中間體 M2)，醋酸鈣 (160 mg, 0.73 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯 (Mephos) (530 mg, 1.47 mmol)，*N*-甲基嗎啡啉 (NMM) (6.52 g, 64.48 mmol)，溶解在甲苯 (55 mL) 和水 (27 mL) 溶液中，氮氣保護下，在 80 °C 油浴中反應 40 min。反應液冷卻後，加水 (200 mL × 2) 洗滌有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v) = 8/1)，得到褐色液體 (12.4 g, 產率 98.98 %)。

【0850】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.5$ Hz, 1H), 6.02 – 6.59 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 3H), 3.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.37 – 1.33 (m, 6H).

【0851】 MS-ESI: m/z 372.10 [M-*t*-Bu+2H] $^+$.

【0852】 步驟 5：(2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯的合成

【0853】 將化合物 (R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2-(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (4.60 g, 10.5 mmol)，溶在甲醇溶液中 (70 mL)，再加入 10%Pd/C 還原劑 (140 mg)，用氫氣置換三次後，在氫氣保護、室

溫條件下攪拌反應 3 h，反應液用矽藻土過濾，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v) = 6/1)，得到淺黃色黏稠狀液體產物 (4.60 g, 產率 99.50 %)。

【0854】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 76.4$ Hz, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 14.1$ Hz, 9H), 1.24 – 1.31 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.41 – 0.29 (m, 2H).

【0855】 MS-ESI: m/z 374.20 $[\text{M} - t\text{-Bu} + 2\text{H}]^+$.

【0856】 步驟 6：(2*R*,4*S*)- 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0857】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯 (4.40 g, 10.25 mmol) 溶解在乾燥四氫呋喃 (22 mL) 溶液中，在 -5 °C 中冷卻，加入 2 mol/L 硼氫化鋰四氫呋喃溶液 (5.13 mL)，原料加完之後轉移到室溫反應 4 h。加入飽和氯化鈉水溶液 (30 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v) = 4/1)，得到無色液體 (4.10 g, 產率 99.64 %)。

【0858】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【0859】 MS-ESI: m/z 346.10 $[\text{M} - t\text{-Bu} + 2\text{H}]^+$.

【0860】 步驟 7：化合物 ((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽的合成

【0861】 將化合物(2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (4.10 g, 10.21 mmol) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 溶液中，加入 4.02 mol/L HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (15.2 mL)，室溫攪拌 3 h，減壓濃縮，得到淺褐色液體 (3.40 g, 產率 98.57%)。

【0862】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.3$ Hz, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【0863】 MS-ESI: m/z 302.20 $[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$.

【0864】 步驟 8：化合物 ((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 乙酸酯的合成

【0865】 將化合物((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽 (3.40 g, 10.06 mmol) 溶解在二氯甲烷 (35 mL) 中，在 -10 °C 中冷卻，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (6.50 g, 50.3 mmol) 和乙醯氯 (2.21 g, 28.17 mmol)，轉移到室溫反應 1 h 後停止，加水 (50 mL) 洗有機相，分離有機相，有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v)= 5/3) 得到褐色液體 (3.80 g, 產率 98.01%)。

【0866】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 – 7.10 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.54 (t, $J_{\text{F-H}} = 74.9$ Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H),

4.27 – 4.10 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 1H),
2.52 – 2.47 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 6H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.37 – 1.34 (m, 6H).

【0867】 MS-ESI: m/z 386.30 [M+H]⁺.

【0868】 步驟 9：化合物 1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(*羥*甲基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0869】 將化合物((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 乙酸酯 (3.80 g, 9.86 mmol) 和氫氧化鋰一水合物 (830 mg, 19.72 mmol) 溶於四氫呋喃/水(v/v)= 2/1(45 mL)的混合溶劑中，50 °C反應 1 h，減壓除去四氫呋喃，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，有機相用無水 Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮，得到褐色液體 (3.30 g, 產率 97.47%)。

【0870】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.12 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (t, *J*_{F-H} = 74.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.02 – 2.04 (m, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

【0871】 MS-ESI: m/z 344.20 [M+H]⁺.

【0872】 步驟 10：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

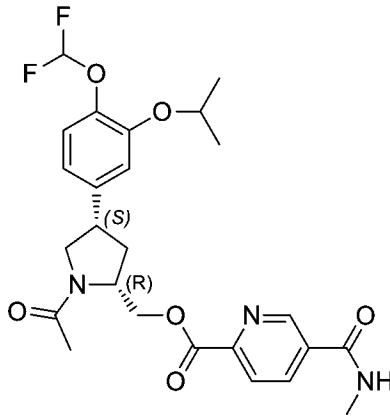
【0873】 將化合物 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶羧酸鋰鹽 (280 mg, 1.32 mmol) 加入到乾燥的N,N-二甲基甲醯胺 (6 ml) 溶液中，加入4.02 mol/L HCl的1,4-二氧六環溶液 (0.44 mL)，加入1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(*羥*甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (302 mg, 0.88 mmol)，1-*羥*基-7-氮雜苯並三唑 (HOAT) (180 mg, 1.32 mmol) 和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (420 mg, 2.20

mmol)，在冰浴中冷卻後，加入*N,N*-二二異丙基乙胺 (DIPEA) (510 mg, 3.96 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應13 h。加水 (50 ml) 淬滅反應，用乙酸乙酯 (15 ml × 2) 萃取有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH (v/v)=50/1)，得到淺黃色固體 (165 mg, 產率 31.87%)。

【0874】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.52 (t, *J*_{F-H} = 75.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.65 (m, 2H), 4.62 – 4.43 (m, 3H), 3.93 – 4.89 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 1.7H), 2.95 (s, 1.3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.32 – 1.28 (m, 6H), 1.27 – 1.14 (m, 3H).

【0875】 MS-ESI: *m/z* 534.20 [M+H]⁺.

【0876】 實施例 56：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



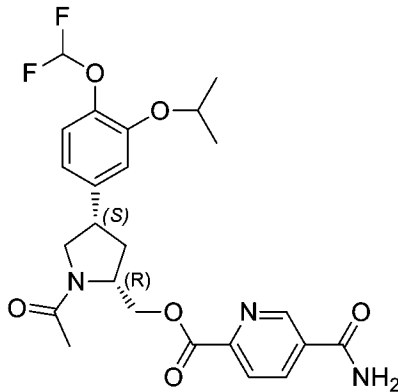
【0877】 將化合物 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶羧酸鋰鹽 (250 mg, 1.32 mmol) 加入到乾燥的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 ml) 溶液中，加入 4.02 mol/L HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (0.44 mL)，加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (301 mg, 0.88 mmol，實施例 55 步驟 9)，1-羥基-7-氮

雜苯並三唑 (HOAT) (180 mg, 1.32 mmol) 和 1- (3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (420 mg, 2.20 mmol) ，在冰浴中冷卻後，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (510 mg, 3.96 mmol) ，轉移到室溫下攪拌反應 14 h 。加水 (50 mL) 淬滅反應，用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH (v/v)=25/1) ，得到淺黃色固體 (157 mg, 產率 34.98%) 。

【0878】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 1H), 6.52 (t, *J*_{F-H} = 75.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.41 (m, 4H), 3.94 – 4.88 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.14 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.79 – 2.55 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.33 – 1.30 (m, 6H).

【0879】 MS-ESI: *m/z* 506.20 [M+H]⁺..

【0880】 實施例 57：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-氨基甲醯基吡啶甲酸酯



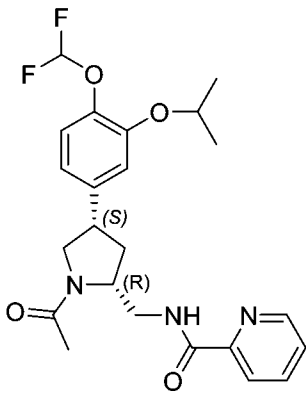
【0881】 將化合物 5-氨基甲醯基吡啶羧酸鋰鹽 (220 mg, 1.30 mmol) 加入到乾燥的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 溶液中，加入 4.02 mol/L HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (0.43 mL) ，加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲

基)吡咯烷-1-基)乙酮 (299 mg, 0.87 mmol, 實施例 55 步驟 9), 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (HOAT) (180 mg, 1.30 mmol) 和 1- (3-二甲氨基丙基) -3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (420 mg, 2.17 mmol), 在冰浴中冷卻後, 加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (510 mg, 3.92 mmol), 轉移到室溫下攪拌反應 14 h。加水 (50 mL) 淬滅反應, 用乙酸乙酯 (15 mL 乙酯 10 萃取有機相後, 用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH(v/v) = 15/1), 得到淺黃色固體 (163 mg, 產率 36.50%)。

【0882】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J_{\text{F-H}} = 75.5$ Hz, 1H), 4.75 – 4.50 (m, 4H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 2.66 – 2.39 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H).

【0883】 MS-ESI: m/z 492.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0884】 實施例 58: *N*-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)吡啶醯胺



【0885】 步驟 1: 化合物 2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚的合成

【0886】 將化合物 2-(環丙基甲氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (20 g, 58.8 mmol) 溶於乙腈 (80 mL) 中, 再加入濃鹽酸 (48 g, 480.5 mmol, 36.5%), 置於 80

°C加熱條件下反應 12 h。反應結束，加入 150 mL 水，用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)，有機相加入無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去溶劑，矽膠柱層析分離提純 (PE/EtOAc(v/v)=100/1)，得到無色液體 (13.6 g, 產率 81%)。

【0887】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H).

【0888】 GC-MS(EI): m/z 285.93 $[\text{M}]^+$.

【0889】 步驟 2：化合物 1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-異丙氧基苯的合成

【0890】 將化合物 2-(二氟甲氧基)-5-碘苯酚 (13.6 g, 47.6 mmol) 和 2-碘丙烷 (12.1 g, 71.3 mmol) 溶於 DMF (70 mL) 中，再加入碳酸鉀 (19.7 g, 142.7 mmol)，置於 80 °C加熱條件下反應 4 h。反應結束，加入 150 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，有機相加入無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去溶劑，矽膠柱層析分離提純 (PE/ EtOAc (v/v) =100/1)，得到淺黃色液體 (14.4 g, 產率 92%)。

【0891】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

【0892】 GC-MS(EI): m/z 327.9 $[\text{M}]^+$.

【0893】 步驟 3：化合物 2-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷的合成

【0894】 將化合物 1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-異丙氧基苯 (14 g, 42.7 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (10.8 g, 42.7 mmol)，醋酸鉀 (6.3 g, 64.0 mmol)，二環己基-[2-(2-甲基苯基)苯基]膦 (1.6 g, 4.27 mmol) 和醋酸鈣 (0.48 g, 2.13 mmol) 混合 DMF

(70 mL) 溶液中，氮氣保護下 80 °C 反應 6 h，停止反應，冷卻至室溫。向反應液加入水 (250 mL)，用石油醚 (50 mL × 3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/ EtOAc (v/v) = 100/1) 得到棕黃色液體 (12.6 g, 產率 90%)。

【0895】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.34 (s, 12H).

【0896】 步驟 4：化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯的合成

【0897】 將化合物 2-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (12 g, 32 mmol)，(*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (13 g, 32 mmol)，*N*-甲基嗎啡啉 (7.1 g, 70.3 mmol)，二環己基-[2-(2-甲基苯基)苯基]膦 (0.58 g, 1.6 mmol) 和醋酸鈣 (0.18 g, 0.8 mmol) 混合甲苯 (60 mL) 和水 (30 mL) 混合溶液中，氮氣保護下 80 °C 反應 1 h，停止反應，冷卻至室溫。向反應液加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，有機相合用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到黃色液體 (12.6 g, 產率 90%)。

【0898】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.56 (t, *J* = 75.3 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 4.56 – 4.59 (m, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

【0899】 MS-ESI: *m/z* 328.20 [M-Boc+H]⁺.

【0900】 步驟 5：化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯的合成

【0901】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯(12.5 g, 29.2 mmol)，10%鈹/碳 (2.84 g, 2.92 mmol) 溶於 190 mL 甲醇中，在氫氣氛圍下，室溫反應 6 h，原料反應完全，停止反應。用矽藻土過濾鈹碳，有機相減壓濃縮得到黃色液體 (10 g, 產率 81%)。

【0902】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 6.52 (t, *J*= 75.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

【0903】 MS-ESI: *m/z* 330.20 [M-Boc+2H]⁺.

【0904】 步驟 6：化合物 (2*R*, 4*S*) 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

【0905】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(10 g, 13.3 mmol) 溶於 50 mL 無水四氫呋喃溶液中，在冰浴條件下，加入硼氫化鋰溶液 (11.6 mL, 2 mol/L)，室溫反應 3 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到無色液體 (8.8 g, 產率 94%)。

【0906】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.09 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.52 (t, *J*= 75.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.77 (d, *J*= 11.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 1H), 1.60 – 1.74 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (d, *J*= 6.1 Hz, 6H).

【0907】 MS-ESI: *m/z* 346.15 [M-¹Bu+2H]⁺.

【0908】 步驟 7：化合物 (2*R*, 4*S*) 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

【0909】 將化合物 (2*R*, 4*S*) 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (7.0 g, 14.7 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (3.6 g, 27.9 mmol) 溶於 50 mL 二氯甲烷溶液中，在冰浴條件下，加入甲基磺醯氯 (MsCl)(2.6 g, 22.7 mmol)，室溫反應 2 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，得到黃色液體 (8.0 g, 產率 96%)。

【0910】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.09 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.53 (t, *J*= 75.6 Hz, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 0.5H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 1.5H), 4.19 – 4.06 (m, 1.5H), 4.00 – 3.91 (m, 0.5H), 3.30 – 3.12 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.52 – 1.47 (m, 9H), 1.35 (d, *J*= 6.0 Hz, 6H).

【0911】 MS-ESI: *m/z* 380.20 [M-*Boc*+2H]⁺.

【0912】 步驟 8：化合物 (2*R*, 4*S*) 2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

【0913】 將化合物 (2*R*, 4*S*) 4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (8.0 g, 16.7 mmol)，疊氮化鈉 (1.6 g,

25.0 mmol) 溶於 40 mL *N,N*-二甲基甲醯胺溶液中，在 80 °C 加熱條件下反應 6 h，原料反應完全，停止反應。加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EA (v/v) = 10/1) 得到無色油狀物 (5.0 g, 產率 71%)。

【0914】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.14 – 3.90 (m, 3H), 3.46 – 3.30 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

【0915】 MS-ESI: *m/z* 327.20 [M-Boc+2H]⁺.

【0916】 步驟 9：化合物 (2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成

【0917】 將化合物 (2*R*, 4*S*) 2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (4.8 g, 11.3 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷溶液中，再加入鹽酸 1,4-二氧六環溶液 (14 mL, 4.01 mol/L)，室溫反應 1.5 h，原料反應完全，停止反應。減壓蒸餾，除去溶劑，濃縮液得到黃色液體 (4.4 g, 產率 100%)。

【0918】 MS-ESI: *m/z* 327.20 [M+H-HCl]⁺.

【0919】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H).

【0920】 MS-ESI: *m/z* 327.20 [M+H-HCl]⁺.

【0921】 步驟 10：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【0922】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷鹽酸鹽(4.4 g, 12.1 mmol) 溶於 20 mL 二氯甲烷溶液中，在冰浴條件下，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (6.3 g, 48.5 mmol)，乙醯氯 (1.9 g, 24.3 mmol)，室溫反應 1 h，原料反應完全，停止反應。加入飽和食鹽水淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EA (v/v) = 1/1) 得到黃色液體(4.2 g, 產率 94%)。

【0923】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 4.56 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

【0924】 MS-ESI: *m/z* 369.20 [M+H]⁺.

【0925】 步驟 11：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【0926】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (4.1 g, 11.1 mmol) 溶於 40 mL 甲醇中，加入鈀碳 (0.82 g, 2.23 mmol) 和鹽酸 (3.6 mL, 4.01 mol/L)，1 Mpa 氫氣氛圍下室溫反應 2.5 h，原料反應完全，停止反應。用矽藻土過濾反應液，有機相減壓濃縮，除去溶劑，得到黃色固體 (4.3 g, 產率 100%)。

【0927】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 – 6.77 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.07 – 3.81 (m, 1H), 3.70 – 3.04 (m, 3H), 2.82 – 2.55 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05 – 1.84 (m, 1H), 1.34 (s, 6H).

【0928】 MS-ESI: m/z 343.20 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

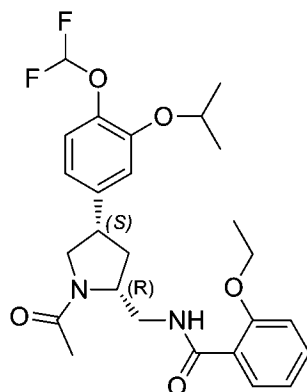
【0929】 步驟 12：N-((((2R, 4S)-1-乙醯-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)吡啶醯胺的合成

【0930】 將化合物 1-((2R, 4S)-2-(氨基甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽(200 mg, 0.53 mmol)、2-吡啶甲酸 (78 mg, 0.64 mmol) 和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (140 mg, 1.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶液中，冰浴條件下，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (200 mg, 1.1 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (210 mg, 1.6 mmol)，室溫下反應 10 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (128 mg, 產率 52%)。

【0931】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.51 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.32 – 1.29 (m, 6H).

【0932】 MS-ESI: m/z 448.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0933】 實施例 59：*N*-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺

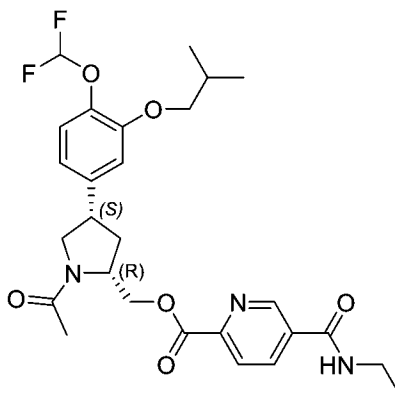


【0934】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽(150 mg, 0.40 mmol，實施例 58 步驟 11)、鄰乙氧基苯甲酸 (80 mg, 0.48 mmol) 和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (110 mg, 0.80 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶液中，冰浴條件下，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (150 mg, 0.8 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (160 mg, 1.2 mmol)，室溫下反應 10 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (76 mg, 產率 39%)。

【0935】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.37 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (dd, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 6H).

【0936】 MS-ESI: m/z 491.25 $[M+H]^+$.

【0937】 實施例 60：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【0938】 步驟 1：2-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷的合成

【0939】 將化合物 2-(苄氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (10.0 g, 26.59 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯 (7.43 g, 29.25 mmol)，醋酸鉀 (5.22 g, 53.18 mmol) 和 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵] 二氯化鈹二氯甲烷絡合物 ($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2.17 g, 2.66 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (100 mL) 溶液中，在氮氣保護，80 °C 溫度下反應 8 h，用 100 mL 的水稀釋反應液，用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3) 後，合併有機相用水洗滌 (100 mL $\times$ 3)，用無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc(v/v)=10/1)，得到黃色固體產物 (8.90 g, 產率 88.97%)。

【0940】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.61 (t, $J = 75.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.35 (s, 12H).

【0941】 步驟 2：1-(叔丁基) 2-甲基 (R)-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯的合成

【0942】 將化合物 2-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (739 mg, 1.96 mmol)，(R)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)甲氧基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二甲酸酯 (700 mg, 1.87 mmol，中間體 M2)，醋酸鈣 (21 mg, 0.09 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯 (Mephos) (68 mg, 0.19 mmol)，*N*-甲基嗎啉 (NMM) (416 mg, 4.11 mmol) 溶解在甲苯 (10 mL) 與水 (5 mL) 的混合溶液中，在氮氣保護，80 °C 的油浴下攪拌反應 1 h，用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋反應液，用水 (20 mL×2) 洗滌有機相，用無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (PE/EtOAc=5:1)，得到黃色油狀產物 (823 mg,收率 92.56 %)。

【0943】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.58 (t, *J* = 75.0 Hz, 1H), 6.03 – 5.99 (m, 0.4H), 5.99 – 5.95 (m, 0.6H), 5.20 – 5.07 (m, 3H), 4.66 – 4.41 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

【0944】 MS-ESI: *m/z* 420.10 [M- *t*-Bu+2H]⁺.

【0945】 步驟 3：1-(叔丁基) 2-甲基 (2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷 1,2 -二甲酸酯的合成

【0946】 將化合物 1-(叔丁基) 2-甲基 (R)-4-(3-(苄氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1,2-二甲酸酯(823 mg, 1.73 mmol) 溶解在甲醇 (20 mL) 溶劑中，再加入Pd/C (201 mg, 0.83 mmol)，氮氣置換三次後，在氮氣保護，室溫條件下攪拌反應2 h，停止反應，用矽藻土過濾，減壓濃縮得到白色油狀產物 (670 mg,

產率 99.98 %)。

【0947】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 1H), 6.52 (t, $J = 73.9$ Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.36 – 3.20 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.51 – 1.36 (m, 9H).

【0948】 MS-ESI: m/z 288.20 $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$.

【0949】 步驟 4：1-(叔丁基) 2-甲基 (2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯的合成

【0950】 將化合物 1-(叔丁基) 2-甲基 (2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷 1,2-二羧酸酯(617 mg, 1.59 mmol)、碳酸鉀 (659 mg, 4.77 mmol)、溴代異丁烷 (327 mg, 2.39 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶劑中，在 80 °C 下攪拌反應 3.5 h。停止反應冷卻至室溫，加水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取，合併有機相用水 (20 mL $\times$ 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣通過柱層析 (PE/ EtOAc (v/v)= 3/1) 純化得到無色液體產物 (600 mg, 產率 85.09 %)。

【0951】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 2H), 6.52 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 5H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.24 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 9H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【0952】 MS-ESI: m/z 344.70 $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$.

【0953】 步驟 5：(2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

【0954】 將化合物 1-(叔丁基) 2-甲基 (2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(561 mg, 1.26 mmol) 溶於四氫呋喃(10 mL) 溶劑中，冰浴下加入硼氫化鋰的四氫呋喃溶液 (1.26 mL, 2 M)，在室溫下攪拌反應 1.5 h，反應液緩慢加入冰水 (20 mL) 中，用稀鹽酸 (1 M) 調節至酸性 (pH = 2)，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取水相，合併有機相用飽和食鹽水 (25 mL × 2) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮拌樣通過柱層析 (PE/ EtOAc(v/v) = 4/1) 純化得到無色液體產物 (480 mg, 產率 91.69 %)

【0955】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 6.52 (t, *J* = 75.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 3H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.81 – 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

【0956】 MS-ESI: *m/z* 360.15 [M-*t*-Bu+2H]⁺.

【0957】 步驟 6：((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽的合成

【0958】 將化合物 (2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (480 mg, 1.16 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶劑中，再加入鹽酸的 1, 4-二氧六環溶液 (2.9 mL, 4 M) 溶液，在室溫下攪拌反應 1.5 h，停止反應，減壓濃縮一次後，再加入二氯甲烷 (20 mL) 溶解，再次減壓濃縮，得到白色固體產物 (364 mg, 產率 89.18 %)。

【0959】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 6.68 (t, *J* = 75.3 Hz, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H),

3.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.81 – 3.55 (m, 3H), 3.25 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【0960】 MS-ESI: m/z 1316.10 $[M-HCl+H]^+$.

【0961】 步驟 7：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 乙酸酯

【0962】 將化合物((2*R*, 4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽(364 mg, 1.03 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 溶劑中，在 0 °C 下冷卻，再加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (666 mg, 5.15 mmol)，乙醯氯 (243 mg, 3.09 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 1 h，反應液用水 (20 mL × 2) 洗滌，並用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (EtOAc/PE(v/v) = 9/1)，得到黃色液體產物 (312 mg, 產率 75.84 %)。

【0963】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.17 – 7.06 (m, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 75.5$ Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.28 – 4.08 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.34 – 3.19 (m, 1H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 7H), 2.00 – 1.86 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【0964】 MS-ESI: m/z 400.15 $[M+H]^+$.

【0965】 步驟 8：1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮的合成

【0966】 將化合物 ((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 乙酸酯 (312 mg, 0.78 mmol) 溶解於四氫呋喃 (6 mL) 溶劑中，再加入氫氧化鋰一水化合物 (82 mg, 1.95 mmol) 和水 (3 mL)，轉移到 50 °C 溫度下

攪拌反應 2 h 後，轉到 0 °C 下冷卻，滴加 1 M 鹽酸至酸性 (pH = 2)，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合併有機相用飽和食鹽水 (30 mL × 2) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。得到黃色油狀產物 (280 mg, 產率 100 %)。

【0967】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 6.53 (t, J = 75.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.36 – 3.21 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0968】 MS-ESI: m/z 358.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

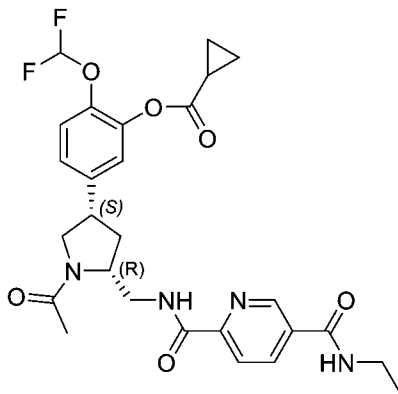
【0969】 步驟 9：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

【0970】 將 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰 (147 mg, 0.73 mmol) 與鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.24 mL, 4 M) 溶解在溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶劑中，攪拌至澄清後加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮 (175 mg, 0.49 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (100 mg, 0.73 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (235 mg, 1.40 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (285 mg, 2.21 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 18 h，加入水 (20 mL) 稀釋反應液，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣通過柱層析 ($\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{v/v}) = 15/1$) 得到白色固體產物 (150 mg, 產率 57.37 %,)。

【0971】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.13 – 9.03 (m, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 6.72 – 6.29 (m, 1H), 6.51 – 6.39 (m, 1H), 4.82 – 4.63 (m, 2H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 3H), 3.38 – 3.22 (m, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 4H), 1.07 – 0.94 (m, 6H).

【0972】 MS-ESI: m/z 534.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0973】 實施例 61：5-((3*S*,5*R*)-1-乙醯基-5-((5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲醯胺基)甲基)吡咯烷基-3-基)-2-(二氟甲氧基)苯基 環丙基甲酸酯



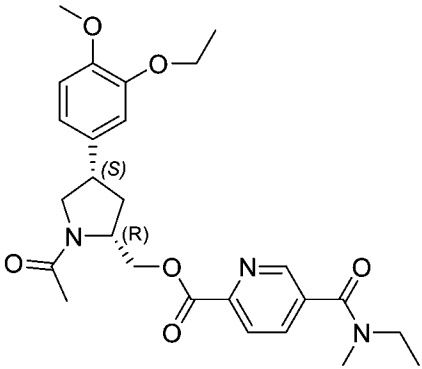
【0974】 將化合物 N^2 -((((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺 (200 mg, 0.42 mmol，實施例 48 步驟 1) 溶解在溶解在 N,N -二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶劑中，攪拌至澄清後加入環丙基甲酸 (54 mg, 0.63 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (114 mg, 0.84 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (161 mg, 0.84 mmol)， N,N -二異丙基乙胺 (DIPEA) (217 mg, 1.68 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 18 h，加入水 (20 mL) 稀釋反應液，用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL $\times$ 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，

濃縮拌樣通過柱層析 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1) 得到白色固體產物 (150 mg, 產率 65.58 %)。

【0975】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.51 – 6.42 (m, 1H), 6.36 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.23 (s, 0.3H), 2.14 (s, 2.7H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.82 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 3H), 1.21 – 1.14 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H).

【0976】 MS-ESI: m/z 545.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0977】 實施例 62：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



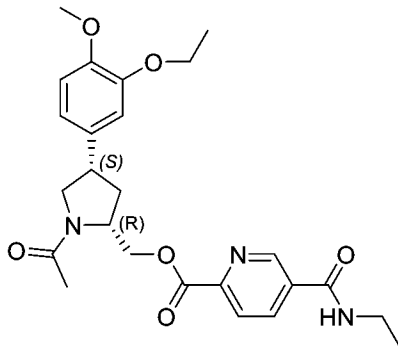
【0978】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(100 mg, 0.34 mmol，實施例 64 步驟 11)、5-(乙基(甲基)氨基甲醯基)吡啶-2-羧酸 (71 mg, 0.34 mmol) 和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (93 mg, 0.68 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL)溶液中，冰浴條件下，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (130 mg, 0.68 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (130 mg, 1.02 mmol)，室溫下反應 2 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50

mL)，用二氯甲烷萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (32 mg, 產率 19%)。

【0979】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 2H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 – 1.24 (m, 1.5H), 1.16 – 1.13 (m, 1.5H).

【0980】 MS-ESI: *m/z* 484.10 [M+H]⁺.

【0981】 實施例 63：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



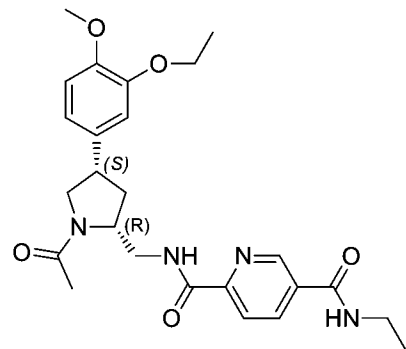
【0982】 將化合物 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰 (68 mg, 0.34 mmol) 溶於 DMF (10 mL) 中，加入鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.17 mL, 4.01 mmol/L)，反應 10 min 後，加入 1-((2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (100 mg, 0.34 mmol，實施例 64 步驟 11) 和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (93 mg, 0.68 mmol)，冰浴條件下，再依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (130 mg, 0.68 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (130 mg, 1.02 mmol)，室

溫下反應 2 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (68 mg, 產率 40%)。

【0983】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.80 (m, 2H), 6.78 – 6.76 (m, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 2H), 4.57 – 4.53 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 – 3.49 (m, 3H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 – 2.02 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

【0984】 MS-ESI: *m/z* 470.10 [M+H]⁺.

【0985】 實施例 64：*N*²-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺



【0986】 步驟 1：化合物 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

【0987】 將化合物 3-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.00 g, 27.45 mmol)，溴乙烷 (4.49 g, 41.17 mmol) 和碳酸鉀 (11.83 g, 82.35 mmol) 混合在丙酮 (25 mL) 中，置於 60 °C 下反應 10 h，加入二氯甲烷 (100 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓旋蒸濃縮得到黃色固體 (5.23 g, 產率 90.63%)。

【0988】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H),
第203頁，共 251 頁(發明說明書)

7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0989】 MS-ESI: m/z 211.10 $[M+H]^+$.

【0990】 步驟 2：化合物 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲酸的合成

【0991】 將化合物 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(10.46 g, 49.76 mmol), 氫氧化鈉 (3.98 g, 99.52 mmol, 乙醇 (30 mL), 水 (10 mL) 混合均勻, 置於 50 °C 攪拌 2 h。滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH = 1, 加入水 (100 mL), 攪拌(析出大量固體), 過濾, 所得濾餅用水(50 mL $\times$ 3)洗滌, 真空 60 °C 乾燥 12 h, 得白色固體 (9.76 g, 產率 97%)。

【0992】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0993】 MS-ESI: m/z 197.15 $[M+H]^+$.

【0994】 步驟 3：化合物苄基 (3-乙氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯的合成

【0995】 步驟一：室溫下, 向兩口瓶(100 mL)(A 瓶)加入 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲酸 (9.40 g, 47.91 mmol), 三乙胺 (6.30 g, 62.28 mmol), 甲苯 (50 mL), 置於冰浴中攪拌, 緩慢滴加入疊氮磷酸二苯酯 (14.50 g, 52.70 mmol), 室溫中攪拌 2 h。

【0996】 步驟二：向另一個單口瓶(250 mL)(B 瓶)加入甲苯 (50 mL), 苯甲醇 (5.70 g, 52.70 mmol), 加熱至 110 °C, 把 A 瓶物料滴入 B 瓶中, 滴畢保溫攪拌 2 h。停止加熱攪拌, 冷至室溫, 反應液用水洗滌(100 mL), 再用 5% 氫氧化鈉水溶液洗滌 (100 mL $\times$ 3), 用無水 Na_2SO_4 乾燥, 減壓旋蒸濃縮得黃色固

體。向粗品加入石油醚/乙酸乙酯 (50 mL, v/v=10/1) 攪拌 3 h, 過濾得白色固體 (11.55 g, 產率 80.00%).

【0997】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 – 7.31 (m, 5H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0998】 MS-ESI: m/z 302.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0999】 步驟 4：化合物 3-乙氧基-4-甲氧基苯胺的合成

【1000】 向高壓釜 (1 L) 中加入(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯(11.50 g, 38.16 mmol), 10% 鈀碳 (0.61 g, 0.57 mmol), 甲醇 (40 mL), 排除空氣, 通入氫氣 (0.5 MPa), 室溫攪拌 2 h。反應液通過矽藻土過濾, 濾液經減壓濃縮得褐色固體 (6.38 g, 產率 100%)

【1001】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1002】 MS-ESI: m/z 168.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1003】 步驟 5：化合物 3-乙氧基-4-甲氧基碘苯的合成

【1004】 將化合物 3-乙氧基-4-甲氧基苯胺) (6.40 g, 38.28 mmol), 溶於 1,4-二氧六環(30 mL)和水(11 mL)中, 冷卻至 0°C , 加入濃鹽酸(9.7 mL, 36% aq), 攪拌均勻, 冷卻至 -15°C , 逐滴加入亞硝酸鈉 (2.91 g, 42.11 mmol)和水 (7 mL) 的溶液, 控制滴加溫度在 -15°C 至 -5°C 之間, 滴畢回溫至 -5°C 攪拌 30 min 後, 加入碘化鉀 (8.26 g, 49.76 mmol) 和水 (12 mL) 的溶液, 控制滴加溫度在 -15°C 至 -5°C 之間, 滴畢回溫至 0°C 下攪拌 2 h. 加入亞硫酸氫鈉 (1.99 g,

19.14 mmol) 攪拌 1 h 淬滅反應，向反應液加入石油醚 (200 mL)，有機相用水洗滌 (100 mL × 3)，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓濃縮得黃色黏稠液體。矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 10/1) 純化得白色固體 (6.24 g, 產率 58.62%)

【1005】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

【1006】 GC-MS: *m/z* 278.00 [M]⁺.

【1007】 步驟 6：化合物 2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二惡唑烷的合成

【1008】 將 3-乙氧基-4-甲氧基碘苯 (1277-6) (6.24 g, 22.44 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (5.70 g, 22.44 mmol)，醋酸鉀 (3.30 g, 33.66 mmol)，醋酸鈹 (0.25 g, 1.12 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯(Mephos) (0.82 g, 2.24 mmol) 混合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (36 mL) 中，氮氣保護下 80 °C 攪拌 6 h。冷卻至室溫，反應液中加入水 (100 mL)，用石油醚 (100 mL × 3) 萃取反應液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓旋蒸濃縮得到褐色液體，矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=10/1) 純化得黃色固體 (4.85 g, 產率：77.70%)

【1009】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 12H).

【1010】 MS-ESI: *m/z* 279.35 [M+H]⁺.

【1011】 步驟 7：化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二甲酸酯的合成

【1012】 將化合物 2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.0 g, 7.19 mmol), (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)1*H*-吡咯-1, 2(2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (2.7 g, 7.19 mmol), *N*-甲基嗎啡啶 (1.6 g, 15.82 mmol), 二環己基-[2-(2-甲基苯基)苯基]膦 (0.13 g, 0.36 mmol) 和醋酸鈣 (0.04 g, 0.18 mmol) 混合甲苯 (10 mL) 和水 (5 mL) 混合溶液中, 氮氣保護下 80 °C 反應 1 h, 停止反應, 冷卻至室溫。向反應液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有機相合用無水硫酸鈉乾燥, 除去溶劑, 濃縮液進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑: PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到黃色液體 (1.1 g, 產率 44%)。

【1013】 MS-ESI: m/z 278.18 [*M-Boc* + H]⁺.

【1014】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.93 – 6.88 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 5.94 – 5.89 (m, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 9H).

【1015】 步驟 8: 化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯的合成

【1016】 將化合物(*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二甲酸酯(2.0 g, 5.30 mmol), 鈣碳 (0.45 g, 5.30 mmol) 溶於 35 mL 甲醇中, 在氫氣氛圍下, 室溫反應 12 h, 原料反應完全, 停止反應。用矽藻土過濾鈣碳, 有機相減壓濃縮得到黃色液體 (1.26 g, 產率 63%)。

【1017】 MS-ESI: m/z 279.20 [*M-Boc* + H]⁺.

【1018】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 – 6.74 (m, 3H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 4.02 – 4.00 (m, 0.5H), 3.95 – 3.89 (m, 0.5H), 3.85

(s, 3H), 3.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 6H), 1.43 (s, 6H).

【1019】 步驟 9：化合物 (2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯鹽酸鹽的合成

【1020】 將化合物(2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1.2 g, 3.16 mmol) 溶於 10 mL 二氯甲烷溶液中，再加入鹽酸 1, 4-二氧六環溶液 (3.94 mL, 4.01 mol/L)，室溫反應 1.5 h，原料反應完全，停止反應。減壓蒸餾，除去溶劑，濃縮液得到黃色液體 (1.02 g, 產率 100%)。

【1021】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.67 – 4.57 (m, 1H), 4.09 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【1022】 MS-ESI: m/z 280.30 $[\text{M} + \text{H} - \text{HCl}]^+$.

【1023】 步驟 10：化合物 (2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的合成

【1024】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯鹽酸鹽 (1.0 g, 3.17 mmol) 溶於 20 mL 二氯甲烷溶液中，在冰浴條件下，加入 *N*, *N*-二異丙基乙胺 (1.64 g, 12.68 mmol)，乙醯氯 (0.50 g, 6.34 mmol)，室溫反應 1 h，原料反應完全，停止反應。加入飽和食鹽水淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑： DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 得到黃色液體 (0.95 g, 產率 93%)。

【1025】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.74 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 6.9$ Hz,

2H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1026】 MS-ESI: m/z 322.20 $[M+H]^+$.

【1027】 步驟 11：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(α -甲基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【1028】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-乙醯-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (0.50 g, 1.56 mmol) 溶於 15 mL 四氫呋喃溶液中，在冰浴條件下，加入硼氫化鋰溶液 (1.17 mL, 2 mol/L)，室溫反應 3 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得到無色液體 (0.42 g, 產率 92%)。

【1029】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 – 6.82 (m, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 17.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 3H), 3.91 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 12.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.13 (s, 2.5H), 2.03 (s, 0.5H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1030】 MS-ESI: m/z 294.50 $[M+H]^+$.

【1031】 步驟 12：化合物 ((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 甲磺酸酯 的合成

【1032】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(α -甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (1.35 g, 4.60 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.95 g, 7.36 mmol) 溶於 15 mL 二氯甲烷溶液中，在冰浴條件下，加入甲基磺醯氯 (MsCl) (0.69 g, 5.98

mmol)，室溫反應 2 h，原料反應完全，停止反應。加入冰水混合物淬滅反應，用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，得到黃色液體 (1.55 g, 產率 91%)。

【1033】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.82 – 6.79 (m, 3H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.41 – 1.39 (m, 3H).

【1034】 MS-ESI: m/z 372.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1035】 步驟 13：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【1036】 將化合物 ((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基甲磺酸酯 (1.5 g, 4.04 mmol)，疊氮化鈉 (0.39 g, 6.06 mmol) 溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺溶液中，在 80 °C 加熱條件下反應 3 h，原料反應完全，停止反應。加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，除去溶劑，濃縮液進行矽膠柱分離 (洗脫劑：PE/EtOAc (v/v) = 10/1) 得到無色油狀物 (0.95 g, 產率 74%)。

【1037】 MS-ESI: m/z 319.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1038】 步驟 14：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【1039】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (0.94 g, 2.95 mmol) 溶於 40 mL 甲醇中，加入鈀碳 (94.0 mg, 0.30

mmol) 和鹽酸 (0.96 mL, 4.01 mol/L)，1 Mpa 氫氣氛圍下室溫反應 5 h，原料反應完全，停止反應。用矽藻土過濾反應液，有機相減壓濃縮，除去溶劑，得到黃色液體 (0.78 g, 產率 80%)。

【1040】 MS-ESI: m/z 293.20 $[M-HCl+H]^+$.

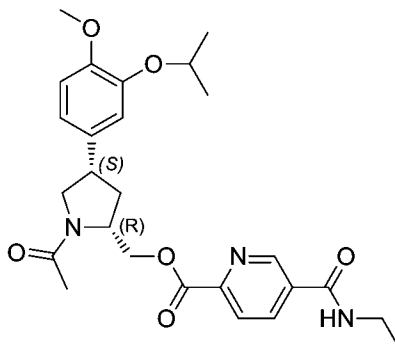
【1041】 步驟 15 N^2 -((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2,5-二甲醯胺

【1042】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽 (100 mg, 0.34 mmol)、5-(乙基氨基甲醯基)吡啶-2-羧酸鋰鹽 (68 mg, 0.34 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中，加入鹽酸 (0.17 mL, 0.68 mmol)，反應 30 min 後，再加入 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (93 mg, 0.68 mmol)，冰浴條件下，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (130 mg, 0.68 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (130 mg, 1.02 mmol)，室溫下反應 4 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (68 mg, 產率 40%)。

【1043】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 2H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.40 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1044】 MS-ESI: m/z 469.60 $[M+H]^+$.

【1045】 實施例 65：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【1046】 步驟 1：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

【1047】 將化合物 3-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.00 g, 27.45 mmol)，異丙基碘 (7.00 g, 41.17 mmol) 和碳酸鉀 (11.83 g, 82.35 mmol) 混合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 10 h。加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，再用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到黃色液體 (5.48 g, 產率 89.02 %).

【1048】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.62 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

【1049】 MS-ESI: *m/z* 225.20 [M+H]⁺.

【1050】 步驟 2：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸的合成

【1051】 將化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (11.05 g, 49.28 mmol)，氫氧化鈉 (3.94 g, 98.56 mmol)，乙醇 (30 mL)，水 (10 mL) 混合均勻，置於 50 °C 攪拌 2 h。滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH=1，加入水 (100 mL)，攪拌 (析出大量固體)，過濾，所得濾餅用水 (50 mL×3) 洗滌，真空 60 °C 乾燥 12 h，得白色固體 (10.36 g, 產率 100 %)。

【1052】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1053】 MS-ESI: m/z 211.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1054】 步驟 3：化合物苄基 (3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯的合成

【1055】 第一步：室溫下，向兩口瓶 (A 瓶) 中加入 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸 (10.30 g, 48.99 mmol)，三乙胺 (6.44 g, 663.69 mmol)，甲苯 (50 ml)，置於冰浴中攪拌，緩慢滴加疊氮磷酸二苯酯 (DPPA) (14.83 g, 53.89 mmol)，室溫中攪拌 2 h。

【1056】 第二步：向另一個三口瓶 (B 瓶) 加入甲苯 (50 mL)，苯甲醇 (5.83 g, 53.89 mmol)，加熱至 110 $^{\circ}\text{C}$ ，把 A 瓶物料滴入 B 瓶中，滴畢恆溫攪拌 2 h。停止加熱攪拌，冷至室溫，反應液用水洗滌 (100 mL)，再用 5 % 氫氧化鈉水溶液洗滌 (100 mL $\times$ 3)，用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮得黃色固體。向粗品加入石油醚/乙酸乙酯 (50 mL, v/v = 10:1) 攪拌 3 h，過濾得白色固體 (11.34 g, 產率 73.40 %).

【1057】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 – 7.30 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.86 – 6.72 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H).

【1058】 MS-ESI: m/z 316.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1059】 步驟 4：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯胺的合成

【1060】 向高壓釜中加入 (3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯 (11.34 g, 35.96 mmol), 10 %鈀碳 (0.51 g, 0.54 mmol), 甲醇 (40 mL), 置換氫氣 (0.5 MPa), 室溫攪拌 2 h。反應液通過矽藻土過濾, 收集濾液經減壓濃縮得褐色固體 (6.52 g, 產率 100 %)。

【1061】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1062】 MS-ESI: m/z 182.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1063】 步驟 5：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基碘苯的合成

【1064】 將化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯胺 (6.90 g, 38.07 mmol), 溶於 1, 4-二氧六環 (30 mL) 和水 (11 mL) 中, 冷卻至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 加入濃鹽酸 (9.6 mL, 36% aq), 攪拌均勻, 冷卻至 $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 逐滴加入亞硝酸鈉 (2.89 g, 41.88 mmol) 和水 (7 mL) 的溶液, 控制滴加溫度在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 之間, 滴畢回溫至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌 30 min 後, 加入碘化鉀 (8.22 g, 49.49 mmol) 和水 (12 mL) 的溶液, 控制滴加溫度在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 之間, 滴畢回溫至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 h. 加入亞硫酸氫鈉 (1.98 g, 19.04 mmol) 攪拌 1 h 淬滅反應, 向反應液加入石油醚 (200 mL), 有機相用水洗滌 (100 mL $\times$ 3), 用無水 Na_2SO_4 乾燥, 減壓濃縮得黃色黏稠液體。矽膠柱層析 (洗脫劑: 石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1) 純化得白色固體 (7.83 g, 產率 70.41 %)

【1065】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1066】 GC-MS: m/z 292.0 $[\text{M}]^+$.

【1067】 步驟 6：化合物 2-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷的合成

【1068】 將 3-異丙氧基-4-甲氧基碘苯 (8.64 g, 26.63 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (6.76 g, 26.63 mmol)，醋酸鉀 (39.2 g, 39.95 mmol)，醋酸鈮 (0.30 g, 1.33 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯 (Mephos) (0.97 g, 2.66 mmol) 混合在 *N, N*-二甲基甲醯胺 (48 mL) 中，氮氣保護下 80 °C 攪拌 6 h。冷卻至室溫，反應液中加入水 (100 mL)，用石油醚 (100 mL×3) 萃取反應液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮得到褐色液體，通過矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=10:1) 純化得黃色固體 (5.04 g, 產率 64.78 %)。

【1069】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 77.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.33 (s, 12H).

【1070】 MS-ESI: *m/z* 293.25 [M+H]⁺.

【1071】 步驟 7：化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二甲酸酯的合成

【1072】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)甲氧基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二甲酸酯 (5.50 g, 14.65 mmol，中間體 M₂)，2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷 (4.49 g, 15.38 mmol)，醋酸鈮 (82.23 mg, 0.37 mmol)，二環己基-[2-(2-甲基苯基)苯基] 膦 (267.00 mg, 0.73 mmol)，溶解於甲苯 (30 mL) 溶劑中，再加入 4-甲基嗎啉 (3.25 g, 32.08 mmol)，水 (15 mL)，在氮氣氛圍下，轉入到 80 °C 攪拌反應 2 h，冷卻至室溫，加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，有機相用無水硫酸

鈉乾燥 30 min，通過矽膠柱層純化 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 3/20)，得到褐色黏稠狀 (5 g, 產率 87.19 %)。

【1073】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.36 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

【1074】 MS-ESI: m/z . 336.05 $[\text{M}-t\text{-Bu}+2\text{H}]^+$.

【1075】 步驟 8：化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1, 2-二甲酸酯的合成

【1076】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (5.55 g, 14.18 mmol) 溶解於的甲醇 (90 mL) 溶劑中，再加入鈹碳 (0.56 mg, 1.42 mmol)，在氫氣氛圍下，室溫攪拌反應 4 h。停止反應，用矽藻土過濾，減壓濃縮，得到無色黏稠狀 (4.45 g, 產率 79.76 %)。

【1077】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.83 – 6.76 (m, 3H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【1078】 MS-ESI: m/z . 337.40 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

【1079】 步驟 9：化合物 (2*R*, 4*S*)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯鹽酸鹽的合成

【1080】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(4-甲氧基-3-(丙氧基)苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯 (1.70g, 4.32mmol) 溶解於二氯甲烷 (3 mL) 溶劑中，再加入氯化氫/1, 4-二氧六環 (9 mL) 溶液，加入原料完之後，在室溫下攪拌反應 2

h。停止反應，減壓濃縮一次後，再加入二氯甲烷 (20 mL) 溶解，再次減壓濃縮，得到淺黃色黏稠狀物 (1.27 g, 產率 100 %)

【1081】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H).

【1082】 MS-ESI: m/z 294.36 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

【1083】 步驟 10：化合物 (2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成

【1084】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (1.7 g, 5.79 mmol) 溶解於二氯甲烷 (10 mL) 溶劑中，轉到 0 °C 下，緩慢依次加入乙基二異丙胺 (DIPEA) (2.99 g, 23.16 mmol) 及乙醯氯 (0.91 g, 11.58 mmol)，轉入到室溫下攪拌反應 2 h。停止反應，反應液水洗 (50 mL $\times$ 1)，有機相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取一次，合併有機相，再用飽和食鹽水 (50 mL) 洗一次，分離有機相，有機相加無水硫酸鈉乾燥 30 min，減壓濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=80 %)，得到淺褐色黏稠狀 (1.386 g, 產率 71.37 %)

【1085】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 – 6.75 (m, 3H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1086】 MS-ESI: m/z 336.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1087】 步驟 11：化合物 (2*R*, 4*S*)-2-(*羥*甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-乙酮的合成

【1088】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 (0.74 g, 2.20 mmol) 溶解在四氫呋喃 (8 mL) 溶劑中，在 -5 °C 下，滴加 2 mol/L 氫氧化鋰的四氫呋喃 (95.83 mg, 4.4 mmol) 溶劑，滴加完之後，在室溫下攪拌反應 2 h。將反應液緩慢倒入冰水混合物 (50 mL) 中並不斷攪拌，產生氫氣，再加入乙酸乙酯 (30 mL) 攪拌後，分離有機相，減壓濃縮，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，分離有機相，溶解濃縮得到的液體，再加入乙酸乙酯 (20 mL) 溶解完全，用飽和氯化鈉 (30 mL) 和稀鹽酸調節 pH=3，無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，得到無色黏稠液體 (560 mg, 產率 82.81 %)。

【1090】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.83 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.39 (t, *J*= 10.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.35 (d, *J*= 6.1 Hz, 6H).

【1091】 MS-ESI: *m/z* 308.10 [M+H]⁺.

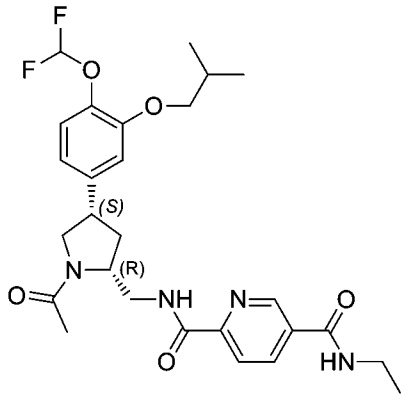
【1092】 步驟 12：化合物((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙醯胺)吡啶甲酸酯的合成 將化合物 6-(乙醯胺)吡啶-3-羧酸鋰 (130 mg, 0.65 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 溶劑中，加入氯化氫二氧六環溶液 (36 mg, 0.98 mmol)，攪拌 2 min，溶液澄清後，再加入 (2*R*, 4*S*)-2-(*羥*甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-乙酮 (200 mg, 0.65 mmol)，1-*羥*基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (130 mg, 0.98 mmol)，在 0 °C 下冷卻，加入 1-(3-

二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (250 mg, 1.30 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (420 mg, 3.25 mmol)，在室溫下攪拌反應 12 h。停止反應，停止反應，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，有機相再用飽和食鹽水洗 (20 mL) 一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/20)，得到淺黃色固體 (83 mg, 產率 26.10 %)

【1094】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 3H), 4.63 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 - 3.24 (m, 3H), 3.24 – 3.02 (m, 1H), 2.67 – 2.41 (m, 2H), 2.10 (s, 0.5 H), 2.00 (s, 2.5 H), 1.17 – 1.12 (m, 9H).

【1095】 MS-ESI: *m/z* 484.10 [M+H]⁺.

【1096】 實施例 66：*N*²-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺



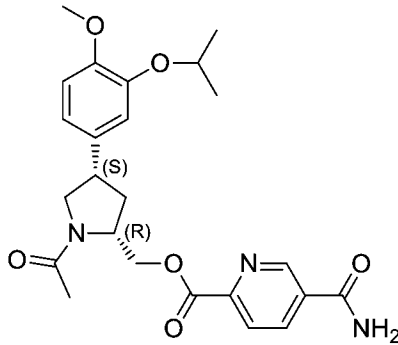
【1097】 將化合物 *N*²-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丁氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺 (250 mg, 0.52 mmol，實施例 48 步驟 1) 溶解在溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶劑中，攪拌至澄清後依次加入碳酸鉀 (216 mg, 1.56 mmol) 與溴代異丁烷 (107 mg, 0.78 mmol)，轉移到 80 °C 油浴

下攪拌反應 3h，加入水 (20 mL) 稀釋反應液，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL×2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣通過柱層析 (DCM/MeOH(v/v)=20/1) 得到白色固體產物 (212 mg, 產率 76.55%)。

【1098】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.25 – 9.08 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.84 – 6.72 (m, 2H), 6.52 (t, *J* = 75.5 Hz, 1H), 6.49 – 6.37 (m, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.34 – 3.19 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.24 (s, 0.4H), 2.16 (s, 2.6H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

【1099】 MS-ESI: *m/z* 533.10 [M+H]⁺.

【1100】 實施例 67：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3- -4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基) 甲基 5-氨基甲醯基吡啶甲酸酯



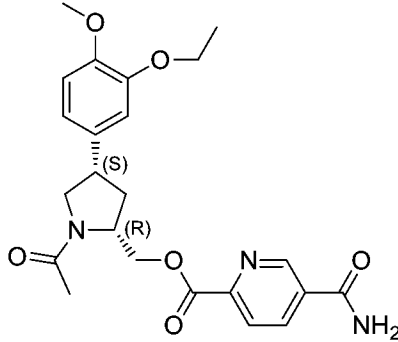
【1101】 將化合物 6-醯胺吡啶-3-羧酸鋰 (390 mg, 2.28 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 溶劑中，加入氯化氫二氧六環溶液 (62 mg, 1.71 mmol)，攪拌 2 min，溶液澄清後，再加入 (2*R*, 4*S*)-2-(羥甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-乙酮 (350 mg, 1.14 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (230 mg, 1.17 mmol)，在 0 °C 下冷卻，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺

(EDCI) (440 mg, 2.28 mmol), *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (740 mg, 5.7 mmol), 在室溫下攪拌反應 13 h。停止反應, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 有機相再用飽和食鹽水洗 (20 mL) 一次, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 矽膠柱層析分離 (洗脫劑: 甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20), 得到淺紅色固體 (113 mg, 產率 20.54 %.)

【1102】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.88 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.53 – 4.25 (m, 2H), 4.04 – 3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 – 3.02 (m, 2H), 2.69 – 2.43 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.22 – 1.09 (m, 6H).

【1103】 MS-ESI: m/z 456.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1104】 實施例 68 : ((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-氨基甲醯基吡啶甲酸酯



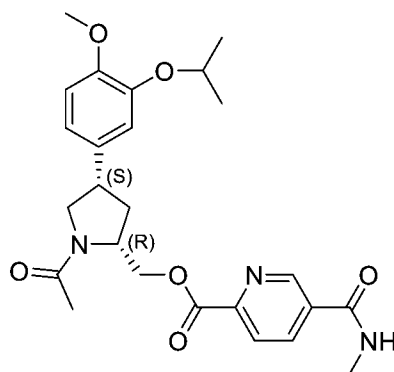
【1105】 將化合物 5-氨基甲醯基吡啶甲酸鋰 (180 mg, 1.02 mmol) 溶於 DMF (10 mL) 中, 加入鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (0.34 mL, 4.01 mmol/L), 反應 10 min 後, 加入 1-((2*R*, 4*S*)-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基) 乙酮 (200 mg, 0.68 mmol, 實施例 64 步驟 11) 和 1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (190 mg, 1.36 mmol), 冰浴條件下, 再依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (260 mg, 1.36 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (260 mg, 2.04 mmol), 室溫下

反應 2 h，原料反應完全，停止反應，加入飽和食鹽水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮矽膠柱層析 (洗脫劑：DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分離提純，得白色固體 (162 mg, 產率 51%)。

【1106】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.17 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.0$, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1.5H), 4.60 – 4.43 (m, 1.5H), 4.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.24 (s, 0.5H), 2.10 (s, 2.5H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1107】 MS-ESI: m/z 442.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1108】 實施例 69：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



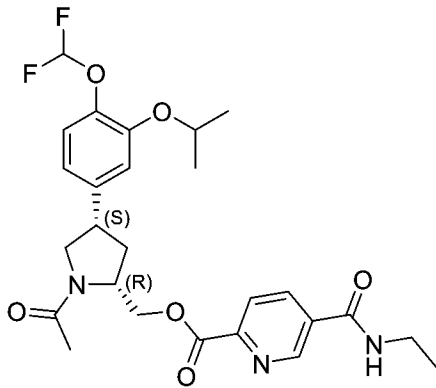
【1109】 將化合物 5-(甲基氨基甲醯基)吡啶甲酸鋰溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4 mL) 溶劑中，加入氯化氫二氧六環溶液 (130 mg, 3.50 mmol)，攪拌 2 min，溶液澄清後，再加入 (2*R*,4*S*)-2-(羥甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-乙酮 (715 mg, 2.33 mmol，實施例 65 步驟 11)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (480 mg, 3.50 mmol)，在 0 °C 下冷卻，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (890 mg, 4.66 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (1.51 g,

1.93 mmol)，再加入 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 溶劑，在 30 °C 下攪拌反應 4 h。停止反應，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機相再用飽和食鹽水洗 (20 mL) 一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20)，得到淺黃色固體 (297 mg, 產率 25.98 %)

【1110】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.87 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.52 – 4.23 (m, 2H), 4.07 – 3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68 – 2.45 (m, 1H), 2.19 – 1.92 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.30 – 1.03 (m, 6H).

【1111】 MS-ESI: *m/z* 470.10 [M+H]⁺.

【1112】 實施例 70：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



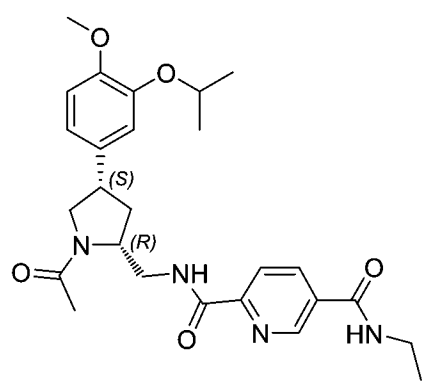
【1113】 將化合物 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶羧酸鋰鹽 (260 mg, 1.30 mmol) 加入到乾燥的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 ml) 溶液中，加入 4.02 mol/L HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (0.43 mL)，加入 1-((2*R*,4*S*)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (298 mg, 0.87 mmol，實施例 55 步驟 9)，1-羥基-7-氮雜苯並三唑 (HOAT) (180 mg, 1.30 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (420 mg, 2.17 mmol)，在冰浴中冷卻後，加入 *N,N*-二異丙基乙胺

(DIPEA) (510 mg, 3.92 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 16 h。加水 (50 ml) 淬滅反應，用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，通過矽膠柱層析純化 (DCM/MeOH (v/v)=25/1)，得到淺黃色固體 (319 mg, 產率 69.59%)。

【1114】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 1H), 6.52 (t, *J*_{F-H} = 75.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.39 (m, 4H), 3.94 – 4.87 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 3H), 3.35 – 3.14 (m, 1H), 2.80 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.33 – 1.26 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

【1115】 MS-ESI: *m/z* 520.30 [M+H]⁺.

【1116】 實施例 71：*N*²-(((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺



【1117】 步驟 1：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

【1118】 將化合物 3-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.00 g, 27.45 mmol)，異丙基碘 (7.00 g, 41.17 mmol) 和碳酸鉀 (11.83 g, 82.35 mmol) 混合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 10 h。加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，再用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到黃色液體 (5.48 g, 產率 89.02 %).

【1119】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1120】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 225.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1121】 步驟 2：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸的合成

【1122】 將化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (11.05 g, 49.28 mmol)，氫氧化鈉 (3.94 g, 98.56 mmol)，乙醇 (30 mL)，水 (10 mL) 混合均勻，置於 50 °C 攪拌 2 h。滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH=1，加入水 (100 mL)，攪拌 (析出大量固體)，過濾，所得濾餅用水 (50 mL $\times$ 3) 洗滌，真空 60 °C 乾燥 12 h，得白色固體 (10.36 g, 產率 100 %)。

【1123】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1124】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 211.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1125】 步驟 3：化合物 苺基 (3-異丙氧基-4-甲氧基苯基) 氨基甲酸酯的合成

【1126】 步驟一：室溫下，向兩口瓶 (A 瓶) 中加入 3-異丙氧基-4-甲氧基苯甲酸 (10.30 g, 48.99 mmol)，三乙胺 (6.44 g, 663.69 mmol)，甲苯 (50 ml)，置於冰浴中攪拌，緩慢滴加疊氮磷酸二苯酯 (DPPA) (14.83 g, 53.89 mmol)，室溫中攪拌 2 h。

【1127】 步驟二：向另一個三口瓶 (B 瓶) 加入甲苯 (50 ml)，苯甲醇 (5.83 g, 53.89 mmol)，加熱至 110 °C，把 A 瓶物料滴入 B 瓶中，滴畢恆溫攪拌 2 h。

停止加熱攪拌，冷至室溫，反應液用水洗滌 (100 mL)，再用 5 % 氫氧化鈉水溶液洗滌 (100 mL×3)，用無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓濃縮得黃色固體。向粗品加入石油醚/乙酸乙酯 (50 mL, v/v = 10:1) 攪拌 3 h，過濾得白色固體 (11.34 g, 產率 73.40 %).

【1128】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 – 7.30 (m, 5H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.86 – 6.72 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.36 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

【1129】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 316.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1130】 步驟 4：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯胺的合成

【1131】 向高壓釜中加入 (3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯 (11.34 g, 35.96 mmol)，10 % 鈹碳 (0.51 g, 0.54 mmol)，甲醇 (40 mL)，置換氫氣 (0.5 MPa)，室溫攪拌 2 h。反應液通過矽藻土過濾，收集濾液經減壓濃縮得褐色固體 (6.52 g, 產率 100 %)。

【1132】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

【1133】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 182.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1134】 步驟 5：化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基碘苯的合成

【1135】 將化合物 3-異丙氧基-4-甲氧基苯胺 (6.90 g, 38.07 mmol)，溶於 1, 4-二氧六環 (30 mL) 和水 (11 mL) 中，冷卻至 0 °C，加入濃鹽酸 (9.6 mL, 36% aq)，攪拌均勻，冷卻至 -15 °C，逐滴加入亞硝酸鈉 (2.89 g, 41.88 mmol) 和水 (7 mL) 的溶液，控制滴加溫度在 -15 °C 至 -5 °C 之間，滴畢回溫至 -5 °C 攪拌 30 min

後，加入碘化鉀 (8.22 g, 49.49 mmol) 和水 (12 mL) 的溶液，控制滴加溫度在-15 °C至-5 °C之間，滴畢回溫至 0 °C下攪拌 2 h. 加入亞硫酸氫鈉 (1.98 g, 19.04 mmol) 攪拌 1 h 淬滅反應，向反應液加入石油醚 (200 mL)，有機相用水洗滌 (100 mL × 3)，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，減壓濃縮得黃色黏稠液體。矽膠柱層析 (洗脫劑:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1) 純化得白色固體 (7.83 g, 產率 70.41 %)

【1136】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

【1137】 GC-MS: *m/z* 292.0 [M]⁺.

【1138】 步驟 6：化合物 2-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷的合成

【1139】 將 3-異丙氧基-4-甲氧基碘苯 (8.64 g, 26.63 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (6.76 g, 26.63 mmol)，醋酸鉀 (39.2 g, 39.95 mmol)，醋酸鈹 (0.30 g, 1.33 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯 (Mephos) (0.97 g, 2.66 mmol) 混合在 *N, N*-二甲基甲醯胺 (48 mL) 中，氮氣保護下 80 °C攪拌 6 h。冷卻至室溫，反應液中加入水 (100 mL)，用石油醚 (100 mL×3) 萃取反應液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮得到褐色液體，通過矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 10/1) 純化得黃色固體 (5.04 g, 產率 64.78 %)。

【1140】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 77.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.33 (s, 12H).

【1141】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 293.25 [M+H]⁺.

【1142】 步驟 7：化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二甲酸酯的合成

【1143】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)甲氧基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*, 5*H*)-二甲酸酯 (5.50 g, 14.65 mmol，中間體 M₂)，2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜環戊硼烷 (4.49 g, 15.38 mmol)，醋酸鈮 (82.23 mg, 0.37 mmol)，二環己基-[2-(2-甲基苯基)苯基] 膦 (267.00 mg, 0.73 mmol)，溶解於甲苯 (30 mL) 溶劑中，再加入 4-甲基嗎啉 (3.25 g, 32.08 mmol)，水 (15 mL)，在氮氣氛圍下，轉入到 80 °C 攪拌反應 2 h，冷卻至室溫，加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥 30 min，通過矽膠柱層純化 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚(v/v)=3/20)，得到褐色黏稠狀 (5 g, 產率 87.19 %)。

【1144】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, *J*= 5.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.36 (d, *J*= 6.1 Hz, 6H).

【1145】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 336.05 [M- *t*-Bu+2H]⁺.

【1146】 步驟 8：化合物 (2*R*, 4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1, 2-二甲酸酯的合成

【1147】 將化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1, 2 (2*H*, 5*H*)-二羧酸酯 (5.55 g, 14.18 mmol) 溶解於的甲醇 (90 mL) 溶劑中，再加入鈮碳 (0.56 mg, 1.42 mmol)，在氮氣氛圍下，室溫攪拌反應 4 h。停止反應，用矽藻土過濾，減壓濃縮，得到無色黏稠狀 (4.45 g, 產率 79.76 %)。

【1148】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.83 – 6.76 (m, 3H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【1149】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 337.40 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

【1150】 步驟 9：化合物 (2*R*,4*S*)-叔丁基 2-(羥甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸酯的合成

【1151】 將化合物(2*R*,4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1, 2-二羧酸酯 (3.00 g, 7.62 mmol) 溶解在四氫呋喃 (10 mL) 中，在 0 °C 下，加入硼氫化鋰的四氫呋喃溶劑 (2 mol/L, 0.33 g, 15.24 mmol)，轉入到室溫下攪拌反應 2 h。將反應液緩慢倒入冰水 (50 mL) 中並不斷攪拌，產生氫氣，再加入乙酸乙酯 (30 mL) 攪拌後分離有機相，減壓濃縮，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，分離有機相，溶解濃縮得到的液體，再加入乙酸乙酯 (20 mL) 溶解完全，用飽和氯化鈉溶液 (30 mL) 和稀鹽酸調節 pH=3，無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，得到無色黏稠液體 (2.95 g, 產率 100 %)

【1152】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.83 – 6.81 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.64(m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 1.63 – 1.59 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

【1153】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 310.55 $[\text{M}-t\text{-Bu}+2\text{H}]^+$.

【1154】 步驟 10：化合物 (2*R*,4*S*)-叔丁基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的合成

【1155】 將化合物 (2*R*,4*S*)-叔丁基 2-(羥甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸酯 (2.78 g, 7.61 mmol) 溶解在二氯甲烷溶劑 (15 mL) 中, 再加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (1.57 g, 12.18 mmol), 轉入到 0 °C 下緩慢滴加甲磺醯氯 (1.13 g, 9.89 mmol), 5 分鐘後, 甲磺醯氯滴加完畢, 轉入到室溫下攪拌反應 1 h。將反應液水洗 (50 mL) 一次, 再加入飽和食鹽水 (50 mL), 用稀鹽酸洗調節 pH=3, 分離有機相, 再用飽和碳酸氫鈉調節 pH=8, 無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮, 得到褐色黏稠液體 (3.4 g, 產率 100 %)

【1156】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.85 – 6.76 (m, 3H), 4.71 – 4.48 (m, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

【1157】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 388.10 [*M*-*t*-Bu+2H]⁺.

【1158】 步驟 11: 化合物 (2*R*, 4*S*)-叔丁基 2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸酯的合成

【1159】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-叔丁基 4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯 (3.3 g, 7.44 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺溶劑 (15 mL) 中, 再加入疊氮化鈉 (0.63 g, 9.67 mmol), 轉到 80 °C 下攪拌反應 3 h。停止反應將反應液緩慢倒入水 (150 mL) 中並不斷攪拌, 加入乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合併有機相, 用飽和食鹽水 (200 mL × 3) 洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 柱層析分離純化 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10), 得到無色油狀液體 (1.83 g, 產率 62.99 %)

【1160】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.85 (s, 1 H), 6.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.53 – 4.50 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1161】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 335.20 $[\text{M} - t\text{-Bu} + 2\text{H}]^+$.

【1162】 步驟 12：化合物 (2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷鹽酸鹽的合成

【1163】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-叔丁基 2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-羧酸酯 (1.83 g, 4.69 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，再加入鹽酸 1, 4-二氧六環溶液 (0.85 g, 23.45 mmol, 5.85 mL)，在室溫下攪拌反應 2 h。停止反應，減壓濃縮反應液，再加入二氯甲烷 (20 mL) 溶解，再減壓濃縮，得到淺黃色黏稠狀 (1.53 g, 產率 100 %)

【1164】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.88 – 6.78 (m, 3H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

【1165】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 291.10 $[\text{M} - \text{HCl} + \text{H}]^+$.

【1166】 步驟 13：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮的合成

【1167】 將化合物 (2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷鹽酸鹽 (1.53 g, 4.68 mmol) 溶於二氯甲烷 (8 mL) 溶劑中，轉到 0 °C 下，依次加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (2.42 g, 18.72 mmol)，乙醯氯 (0.73 g, 9.36 mmol)，轉到室溫下攪拌反應 2 h。反應液水 (100 mL) 洗一次，有機相用二氯

甲烷 (50 mL) 萃取一次，合併有機相，再用飽和食鹽水(100 mL) 洗一次，分離有機相，有機相加無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 4/5) 得到淺黃色油狀 (1.5 g, 產率 96.42 %)

【1168】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.88 – 6.77 (m, 3H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1169】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 333.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1170】 步驟 14：化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽的合成

【1171】 將化合物 1-((2*R*, 4*S*)-2-(疊氮甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮 (1.5 g, 4.51 mmol) 溶於甲醇 (15 mL) 溶劑中，再加入還原劑鈀碳 (0.15 g, 0.41 mmol) 及鹽酸 1,4-二氧六環 (0.21 g, 5.86 mmol, 1.46 mL)，在 1 Mpa 氬氣氛圍中，室溫攪拌反應 3 h。將反應液用矽藻土過濾，濾液減壓濃縮得黃色泡沫狀固體 (1.47 g, 95.05 %)

【1172】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.89 – 6.71 (m, 3H), 4.63 – 4.20 (m, 3H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.12 (m, 3H), 2.73 – 2.46 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【1173】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 307.20 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

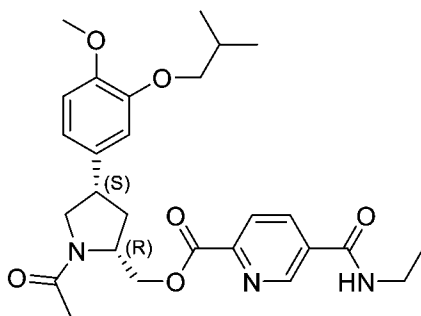
【1174】 步驟 15：化合物 N^2 -(((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)- N^5 -乙基吡啶-2, 5-二甲醯胺的合成

【1175】 將化合物 6-(乙醯胺)吡啶-3-羧酸鋰 (220 mg, 1.09 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶劑中，轉到 0 °C 下，加入氯化氫 1,4-二氧六環溶液 (40 mg, 1.09 mmol)，攪拌 2 min，溶液澄清後，轉入到室溫，再加入 1-((2*R*, 4*S*)-2-(氨基甲基)-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙酮鹽酸鹽 (250 mg, 0.73 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (150 mg, 1.09 mmol)，在 0 °C 下冷卻，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (EDCI) (420 mg, 2.19 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (570 mg, 4.38 mmol)，在室溫下攪拌反應 15 h。停止反應，停止反應，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有機相再用飽和食鹽水洗 (20 mL) 一次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，矽膠柱層析分離 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20)，得到白色固體 (219 mg, 產率：58.79 %)

【1176】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.98 – 8.92 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 6.82 – 6.68 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 4.09 – 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 – 3.44 (m, 3H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.10 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.00 – 1.75 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

【1177】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 483.25 [M+H]⁺.

【1178】 實施例 72：((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丙氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯



【1179】 步驟 1：化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

【1180】 將化合物 3-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (10.00 g, 54.89 mmol), 溴代異丁烷 (11.28 g, 82.34 mmol) 和碳酸鉀 (22.76 g, 164.67 mmol) 混合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中，置於 80 °C 下攪拌 10 h. 加入乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，有機相用飽和食鹽水 (100 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到黃色液體 (11.06 g, 產率 84.56%).

【1181】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1182】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 239.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1183】 步驟 2：化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基苯甲酸的合成

【1184】 將化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (11.00 g, 46.16 mmol)，氫氧化鈉 (3.69 g, 92.32 mmol)，乙醇 (30 mL)，水 (10 mL) 混合均勻，置於 50 °C 攪拌 2 h。滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH=1，加入水 (100 mL)，攪拌析出大量固體，過濾，所得濾餅用水 (50 mL × 3) 洗滌，真空 60 °C 乾燥 12 h，得綠色固體 (10.35 g, 產率 100%)。

【1185】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz,

2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1186】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 225.50 $[M+H]^+$.

【1187】 步驟 3：化合物苄基 (3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯的合成

【1188】 步驟一：室溫下，向兩口瓶(100 mL)(A 瓶)加入 3-異丁氧基-4-甲氧基苯甲酸 (10.35 g, 46.15 mmol)，三乙胺 (6.07 g, 59.99 mmol)，甲苯 (50 ml)，置於冰浴中攪拌，緩慢滴加入疊氮磷酸二苯酯 (13.97 g, 50.77 mmol)，室溫中攪拌 2 h。

【1189】 步驟二：向另一個單口瓶(250 mL)(B 瓶)加入甲苯 (50 mL)，苯甲醇 (5.49 g, 50.77 mmol)，加熱至 110 °C，把 A 瓶物料滴入 B 瓶中，滴畢保溫攪拌 2 h。停止加熱攪拌，冷至室溫，反應液用水洗滌(100 mL)，再用 5% 氫氧化鈉水溶液洗滌 (100 mL $\times$ 3)，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得黃色固體。向粗品加入石油醚/乙酸乙酯 (50 mL, v/v = 10/1) 攪拌 3 h，過濾得白色固體 (10.98 g, 產率 72.23%).

【1190】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46 – 7.37 (m, 5H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (br.s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1191】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 330.20 $[M+H]^+$.

【1192】 步驟 4：化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基苯胺的合成

【1193】 向高壓釜(250m L)中加入(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯 (10.90 g, 33.09 mmol)，10% 鈀碳 (0.53 g, 0.50 mmol)，甲醇 (50 mL)，排去空

氣，通入氫氣(0.5 MPa)，室溫攪拌 2 h。把反應液通過矽藻土過濾，收集濾液經減壓濃縮得褐色固體 (4.05 g, 產率 62.68%)

【1194】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1195】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 196.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1196】 步驟 5：化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基碘苯的合成

【1197】 將化合物 3-異丁氧基-4-甲氧基苯胺(4.05 g, 20.74 mmol)，溶於 1,4-二氧六環 (30 mL) 和水 (11 mL) 中，冷卻至 0 °C，加入濃鹽酸 (5.3 mL, 36% 濃度)，攪拌均勻，冷卻至 -15 °C，逐滴加入亞硝酸鈉 (1.57 g, 22.81 mmol) 和水 (7 mL) 的溶液，控制滴加溫度在 -15 °C 至 -5 °C 之間，滴加完畢後，升溫至 -5 °C 攪拌 30 min 後，加入碘化鉀 (4.48 g, 26.96 mmol) 和水 (12 mL) 的溶液，控制滴加溫度在 -15 °C 至 -5 °C 之間，滴加完畢後，升溫至 0 °C 下攪拌 2 h. 加入亞硫酸氫鈉 (1.08 g, 10.37 mmol) 攪拌 1 h 淬滅反應，向反應液加入石油醚 (200 mL), 有機相用水洗滌(100 mL×3)，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得黃色黏稠液體。矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 10/1) 純化得白色固體 (3.62 g，產率 56.97%)

【1198】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1199】 GC-MS (EI): 306.0 $[\text{M}]^+$.

【1200】 步驟 6：化合物 2-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷的合成

【1201】 將 3-異丁氧基-4-甲氧基碘苯 (3.60 g, 11.76 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (2.99 g, 11.76 mmol)，醋酸鉀 (1.73 g, 17.64 mmol)，醋酸鈹 (0.13 g, 0.59 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯(Mephos) (0.43 g, 1.18 mmol) 混合在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (48 mL) 中，氮氣保護下 80 °C 攪拌 6 h。冷卻至室溫，反應液中加入水 (100 mL)，用石油醚 (100 mL × 3) 萃取反應液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮得到褐色液體，矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=10/1) 純化得黃色液體 (2.16 g, 產率 59.98%)

【1202】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

【1203】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 307.60 [M+H]⁺.

【1204】 步驟 7：化合物 (*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二甲酸酯的合成

【1205】 將化合物 2-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環戊硼烷 (2.10 g, 6.86 mmol)，(*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二羧酸酯 (2.57 g, 6.86 mmol)，醋酸鈹 (39 mg, 0.17 mmol)，2-二環己基磷-2'-甲基聯苯(Mephos) (130 mg, 0.34 mmol) 和 *N*-甲基嗎啉 (1.53 g, 15.09 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL) 和水 (5 mL) 中，氮氣保護下，80 °C 攪拌 1 h。減壓濃縮，加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：60-90 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得到黃色液體 (2.15 g, 產率 77.22%)。

【1206】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.92 (s, 1H), 6.90 – 6.85 (m,

1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 5.94 – 5.88 (m, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 – 3.71 (m, 5H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1207】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 350.15 $[M - t\text{-Bu} + 2H]^+$.

【1208】 步驟 8：化合物(2*R*,4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯的合成

【1209】 將化合物(*R*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-1,2(2*H*,5*H*)-二甲酸酯 (2.14 g, 5.28 mmol) 和 10% 鈹碳 (200 mg) 加入甲醇 (30 mL) 中，氬氣氛圍下 (1 atm)，攪拌 12 h。通過矽藻土濾去固體，減壓濃縮得到無色透明液體 (2.02 g, 產率 93.88%)。

【1210】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.74 – 6.71 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 5H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

【1211】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 352.20 $[M - t\text{-Bu} + 2H]^+$.

【1212】 步驟 9：化合物(2*R*,4*S*)-1-叔丁基 2-羥甲基-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸酯的合成

【1213】 將化合物(2*R*,4*S*)-1-叔丁基 2-甲基 4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (2.02 g, 4.96 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (5 mL) 中，置於冰浴攪拌 0.5 h，滴加入硼氫化鋰 (2.5 mL, 4.96 mmol, 2 mol/L in THF) 溶液，室溫攪拌 4 h。加入飽和氯化銨溶液 (50 mL) 淬滅反應，向剩餘物加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，用飽和氯化銨溶液 (100 mL×2) 洗滌，用鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH=3，

用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離（洗脫劑：60-90 石油醚/乙酸乙酯（v/v）= 3/1）得無色透明黏稠固體（1.70 g，產率 90.32%）。

【1214】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

【1215】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 324.20 $[\text{M}-t\text{-Bu}+2\text{H}]^+$.

【1216】 步驟 10：化合物((2*R*,4*S*)-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽的合成

【1217】 將化合物((2*R*,4*S*)-1-叔丁基 2-羥甲基-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-甲酸酯 (1.50 g, 3.95 mmol) 溶於 DCM (1 mL) 中，注入氯化氫的二氧六環溶液 (5.0 mL, 20.0 mmol, 4 mol/L) 溶液，室溫攪拌 3 h。減壓除去溶劑，得到黃色固體 (1.10 g, 99.68%)。

【1218】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.95 – 6.71 (m, 3H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 3.37 – 3.16 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

【1219】 MS (ESI, pos.ion) m/z : 280.30 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【1220】 步驟 11：化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-羥甲基-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮的合成

【1221】 將化合物((2*R*,4*S*)-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽 (1.09 g, 3.90 mmol)，三乙胺 (2.02 g, 15.60 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)

中，在 0 °C 下緩慢滴入乙醯氯 (610 mg, 7.80 mmol)，室溫攪拌 2 h。加入二氯甲烷 (50 mL)，反應液用水洗滌 (50 mL×2)，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得黃色液體 (1.15 g, 3.16 mmol)。將前述黃色液體 (1.15 g, 3.16 mmol)，氫氧化鋰一水合物 (199 mg, 4.74 mmol)，四氫呋喃 (6 mL)，水 (2 mL) 混合均勻，置於 50 °C 攪拌 2 h。加入飽和食鹽水 (20 mL)，滴入稀鹽酸 (4 mol/L) 調節 pH=1，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去溶劑得到黃色液體 (938 mg, 產率 92.35%)。

【1222】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.40 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

【1223】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 322.20 [M+H]⁺.

【1224】 步驟 12：化合物((2*R*,4*S*)-1-乙醯基-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基)甲基 5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲酸酯的合成

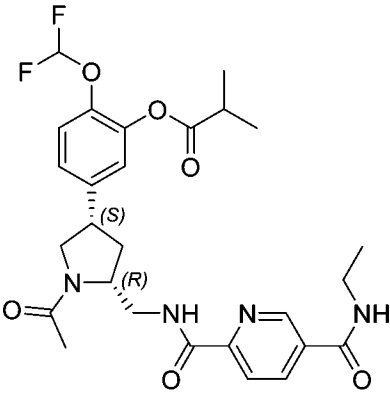
【1225】 將化合物 1-((2*R*,4*S*)-2-羥甲基-4-(3-異丁氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)乙基酮 (151 mg, 0.47 mmol)，5-(乙基胺甲醯基)吡啶酸 (183 mg, 0.94 mmol) 和 *N*-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (160 mg, 1.17 mmol) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，在冰浴中加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (270 mg, 1.41 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (243, 1.88 mmol)，室溫攪拌 15 h。向反應液加二氯甲烷萃取 (100 mL)，有機相用水 (50 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減

壓除去溶劑，剩餘物進行矽膠柱層析分離 (洗脫劑：二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 得到白色固體 (80 mg, 產率 34.21%)。

【1226】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 3H), 6.71 – 6.59 (m, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 2H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

【1227】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 498.25 [M+H]⁺.

【1228】 實施例 73：5-((3*S*,5*R*)-1-乙醯基-5-((5-(乙基氨基甲醯基)吡啶甲醯胺基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-(二氟甲氧基)苯基 異丁酸酯



【1229】 將化合物 *N*²-((((2*R*, 4*S*)-1-乙醯基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-羥基苯基)吡咯烷-2-基)甲基)-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺 (214 mg, 0.45 mmol，實施例 48 步驟 1) 溶解在溶解在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶劑中，攪拌至澄清後加入異丁酸 (59 mg, 0.68 mmol)，1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑 (HOAT) (123 mg, 0.90 mmol)，在冰浴下依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) (173 mg, 0.90 mmol)，*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA) (233 mg, 1.80 mmol)，轉移到室溫下攪拌反應 21 h，加入水 (20 mL) 稀釋反應液，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃

取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥有機相，濃縮拌樣通過柱層析 (DCM/MeOH(v/v) = 20/1) 得到白色固體產物 (200 mg, 產率 81.32 %)。

【1230】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.12 – 9.05 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (t, *J* = 73.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.23 (s, 0.4H), 2.15 (s, 2.6H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

【1231】 MS (ESI, pos.ion) *m/z*:547.15 [M+H]⁺.

【1232】 生物試驗

【1233】 生物實施例

【1234】 本發明採用以下方法對本發明化合物進行生物試驗：（1）採用 BPS 生產試劑盒（BPS，Cat. No.60343），按照製造商提供的說明書，採用螢光偏振方法檢測化合物對 PDE4B2 酶抑制作用。（2）將 PDE4B2 酶濃度配製為 83.33 pg/μL，終濃度為 27.78 pg/μL；底物 FAM-Cyclic-3',5'-AMP 濃度配製為 300 nM，反應終濃度為 100 nM，酶及底物稀釋液均使用試劑盒自帶緩衝液 PDE Assay buffer；Binding Agent 利用試劑盒自帶 Binding Agent Diluent 進行 100 倍稀釋，備用。反應體系如表 1 所示。

[表 1]化合物對 PDE4B2 酶 IC₅₀ 檢測體系

受試樣品	陽性對照	陰性對照孔	緩衝液空白對照孔
孔	孔		照孔

PDE4B2 酶	5 µL	5 µL	0 µL	0 µL
FAM-Cyclic-3', 5'-AMP 底物	5 µL	5 µL	5 µL	0 µL
受試樣品	5 µL	0 µL	0 µL	0 µL
PDE Assay buffer 緩衝液	0 µL	5 µL	10 µL	15 µL
25 °C，恆溫振盪器箱孵育 1 h				
Binding Agent	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL
25 °C，恆溫振盪器振盪器 1 h				

【1235】 採用 384 孔板進行檢測，實驗設置受試樣品孔、陽性對照孔、陰性對照孔及空白孔，每個樣品利用雙複孔檢測 10 個濃度下對 PDE4B2 酶濃度的抑制作用，利用 PDE4B2 酶及 FAM-Cyclic-3',5'-AMP 底物反應孔作為陽性對照，FAM-Cyclic-3',5'-AMP 底物孔作為陰性對照，緩衝液孔作為空白對照。各孔按表 1 順序加入相應樣品、酶、底物及緩衝液後，25 °C 恆溫箱孵育 1 h，然後每孔加入已配置好的 Binding Agent 15 µL，並於 25 °C 恆溫振盪器振搖 1 h 後，利用 PHER Astar FS 多功能酶標儀（BMG）在 FP485/525 波長處進行檢測。利用 Graph Pad Prism 5 軟體對化合物不同濃度下對 PDE4B2 酶抑制作用進行作圖，計算 IC₅₀。

【1236】 按照上述方法測定本發明化合物對 PDE4B2 酶的抑制作用，發現本發明化合物對 PDE4B2 酶具有抑制作用，其 IC₅₀ 值小於 1 µM；進一步發現，本發明部分化合物的對 PDE4B2 酶的抑制作用的 IC₅₀ 值小於 500 nM；更

進一步發現，本發明部分化合物的對 PDE4B2 酶的抑制作用的 IC₅₀ 值小於 200 nM。具體地，本發明部分化合物對 PDE4B2 酶抑制作用的測定結果參見表 2。

[表 2]本發明部分化合物對 PDE4B2 酶抑制作用的測定結果

實施例編號	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)	實施例編號	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)
實施例 3	59.89	實施例 18	29.08
實施例 4	45.87	實施例 19	10.58
實施例 8	19.43	實施例 21	5.33
實施例 9	11.18	實施例 22	7.721
實施例 10	38.07	實施例 23	10.66
實施例 11	7.113	實施例 24	36.29
實施例 12	23.45	實施例 26	62.2
實施例 13	56.59	實施例 27	22.9
實施例 14	39.12	實施例 28	11.7
實施例 17	2.85	/	/
實施例 39	1.63	實施例 57	1.21
實施例 40	12.07	實施例 58	3.52
實施例 43	7.40	實施例 59	22.42
實施例 44	4.39	實施例 60	1.27
實施例 45	1.68	實施例 62	6.85
實施例 47	1.94	實施例 63	1.11
實施例 48	3.18	實施例 64	7.05
實施例 49	2.95	實施例 65	2.38

實施例編號	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)	實施例編號	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)
實施例 50	6.80	實施例 66	7.94
實施例 51	0.48	實施例 67	10.81
實施例 52	0.14	實施例 68	5.48
實施例 53	0.16	實施例 69	2.81
實施例 54	0.18	實施例 70	0.19
實施例 55	0.63	實施例 71	40.76
實施例 56	0.58	實施例 72	1.38

【1237】 結論：實驗證明，本發明化合物在體外對 PDE4B2 酶普遍具有較高的抑制作用。

【1238】 本發明化合物對 PMA 誘導急性特應性皮炎小鼠模型

【1239】 取雌性 ICR 小鼠，體重 26-28g，動物適應性飼養 7 天後，隨機分為正常組、模型組和各化合物組，正常組 4 隻，其餘每組 10 隻。除正常組小鼠外，其餘小鼠用 20 μL 濃度為 0.25 mg/mL 的 PMA 溶液（溶於無水乙醇）塗抹於右耳造模，正常組塗抹相應溶媒。各化合物組在造模前 30 min 進行第一次給藥和造模後 15 min 進行第二次給藥，各組動物耳部塗抹 20 μL 濃度為 15 mg/mL 受試藥物溶液[乙醇：丙酮=1:1(v/v)]，正常組、模型組動物塗抹相應溶媒。在第二次給藥 6 小時後處死動物，每隻動物剪下右耳用 8 mm 打耳器在固定位置獲取耳片並進行稱重，隨後液氮保存耳片，然後加入 500 μL 生理鹽水用勻漿機勻漿，離心後取上清，檢測上清中的 IL-1β 和 IL-6 濃度並歸一化蛋白濃度。

【1240】 具體結果見表 3~7：本發明化合物對 PMA 誘導急性特應性皮炎小鼠耳厚度、耳重量以及耳部炎症因數分泌的影響(Mean±SEM，動物資料 N=4 or N=10)

[表 3]化合物對小鼠耳厚度以及耳重量的影響（Mean±Sem）

組別	給藥劑量	N	耳厚度		耳重量	
			厚度(mm)	抑制率	重量(mg)	抑制率
正常組	-	4	0.200±0.000*	-	12.4±0.2**	-
模型組	-	10	0.395±0.011	-	41.2±1.2	-
實施例 9	0.3mg/ear /bid	10	0.308±0.007* *	51.1 %	26.6±1.8**	50.7%
實施例 11	0.3mg/ear /bid	10	0.231±0.006* *	96.5 %	16.2±0.7**	86.8%

[續表]

IL-1β		IL-6	
濃度 (pg/μg protein)	抑制率	濃度 (pg/μg protein)	抑制率
-0.064±0.004**	-	-0.025±0.004**	-
0.759±0.217	-	0.398±0.116	-

0.179±0.035**	70.4%	0.122±0.048**	65.4%
0.016±0.013**	90.2%	-0.008±0.008**	96.0%

[表 4]化合物對小鼠耳厚度、耳重量以及炎症因數的影響（Mean±Sem）

組別	給藥劑量	N	耳厚度		耳重量	
			厚度(mm)	抑制率	重量(mg)	抑制率
正常組	-	4	0.202±0.003*	-	13.8±0.4**	-
模型組	-	10	0.453±0.009	-	36.5±1.0	-
實施例 17	0.3mg/ear /bid	10	0.235±0.008* *	83.7 %	17.5±0.9**	86.8%

[續表]

IL-1β		IL-6	
濃度 (pg/μg protein)	抑制率	濃度 (pg/μg protein)	抑制率
-0.034±0.004**	-	-0.006±0.005**	-
0.163±0.022	-	0.114±0.016	-
0.029±0.006**	68.1%	0.009±0.005**	88.0%

[表 5]化合物對小鼠耳厚度、耳重量以及炎症因數的影響（Mean±Sem）

組別	給藥劑量	N	耳厚度		耳重量	
			厚度(mm)	抑制率	重量(mg)	抑制率
正常組	-	4	0.210±0.015*	-	14.8±0.3**	-
模型組	-	10	0.391±0.017	-	30.9±0.1	-
實施例 27	0.3mg/ear /bid	10	0.234±0.016* *	86.8 %	19.3±0.2**	72.4%

[續表]			
IL-1β		IL-6	
濃度 (pg/μg protein)	抑制率	濃度 (pg/μg protein)	抑制率
-0.037±0.017**	-	-0.059±0.033**	-
0.154±0.021**	-	0.215±0.021**	-
0.003±0.019**	78.9%	-0.040±0.020**	93.0%

[表 6] 化合物對小鼠耳厚度、耳重量以及炎症因數的影響（Mean±Sem）

組別	給藥劑量	N	耳厚度		耳重量	
			厚度(mm)	抑制率	重量(mg)	抑制率
正常組	-	4	0.193±0.002*	-	12.8±0.4**	-
模型組	-	10	0.483±0.009	-	32.3±0.9	-

實施例	0.3mg/ear	10	0.249±0.016*	80.9	16.3±1.3**	82.3%
-----	-----------	----	--------------	------	------------	-------

[續表]

IL-1β		IL-6	
濃度 (pg/μg protein)	抑制率	濃度 (pg/μg protein)	抑制率
-0.062±0.005**	-	-0.047±0.003**	-
0.230±0.026	-	0.182±0.015	-
-0.019±0.017**	85.3%	-0.040±0.008**	96.9%

[表 7] 化合物對小鼠耳厚度、耳重量以及炎症因數的影響（Mean±Sem）

組別	給藥劑量	N	耳厚度		耳重量	
			厚度(mm)	抑制率	重量(mg)	抑制率
正常組	-	4	0.20±0.03**	-	15.40±0.28**	-
模型組	-	10	0.50±0.02	-	41.80±0.21	-
實施例 61	0.3mg/ear/ bid	10	0.27±0.02**	79%	22.42±0.20**	73%

[續表]

IL-1β		IL-6	
濃度 (pg/μg protein)	抑制率	濃度 (pg/μg protein)	抑制率

0.58±0.04	-	0.51±0.04	-
0.28±0.04**	53%	0.17±0.03**	66%

(注：*P<0.05，**P<0.01，vs .模型組；)

【1241】 由上述實驗結果可知，與模型組比較，本發明的化合物均能顯著地降低 PMA 誘導的急性特應性皮炎小鼠耳厚度和耳重量以及耳部炎症因數 IL-1β 和 IL-6 的分泌 (P < 0.05)。

【1242】 本發明化合物對 OXA 誘導慢性特應性皮炎小鼠模型

【1243】 選取雄性 Balb/c 小鼠，體重 24-26 g，動物適應性飼養 7 天後，除正常組外，其餘動物在 Day 0 和 Day 1 用 40μL 1%的 OXA 溶液（溶於丙酮）塗於小鼠雙耳致敏，在 Day 7 和 Day 8 用 40 μL 0.5%的 OXA 溶液塗於小鼠雙耳重複致敏，正常組塗抹相應溶媒。從 Day 12 開始，除正常組外，其餘動物用 20 μl 0.5%的 OXA 溶液塗於小鼠右耳進行激發，每週兩次，正常組塗抹相應溶媒，每次激發 24 h 後測量右耳厚度。除正常組外，其餘動物在第 13 天根據耳厚度的結果隨機分為模型組和各化合物組，正常組 5 隻，其餘每組 10 隻。在 Day 14 開始給藥，每天兩次，各給藥組動物耳部塗抹 20 μL 濃度為 15 mg/mL 受試藥物溶液[乙醇：丙酮=1:1(v/v)]，正常組、模型組動物塗抹相應溶媒。Day 29 測量耳厚度後處死，每隻動物剪下右耳用 8 mm 打耳器在固定位置獲取耳片並進行稱重，隨後液氮保存耳片，然後加入 500 μL 生理鹽水用勻漿機勻漿，離心後取上清，檢測上清中的 IL-1β、IL-4、IL-5、IL-6 和 TNF-α 濃度並歸一化蛋白濃度。

【1244】 結果可知，與模型組比較，本發明的化合物從 Day 20 開始到給藥結束均能顯著的降低 OXA 誘導慢性特應性皮炎小鼠耳厚度和終點耳重量以及耳部炎症因數 IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-6 和 TNF- α 的分泌(P<0.01)；

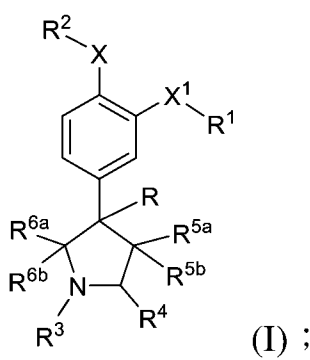
【1245】 對於本領域技術人員顯而易見的是，本發明內容並不限於前述說明性實施例，而且可以體現在其它具體形式中而又不偏離其實質特性。因此，預期各實施例在所有方面都被視作說明性的且非限制性的，應參照所附權利要求書，而不是前述實施例，因此，在所附權利要求書等同內容的含義和範圍內的所有變化都包括在本發明中。

【1246】 在本說明書的描述中，參考術語“一個實施例”、“一些實施例”、“示例”、“具體示例”或“一些示例”等的描述意指結合該實施例或示例描述的具體特徵、結構、材料或者特點包含於本發明的至少一個實施例或示例中。在本說明書中，對上述術語的示意性表述不一定指的是相同的實施例或示例。而且，描述的具體特徵、結構、材料或者特點可以在任何的一個或多個實施例或示例中以合適的方式結合。

【1247】 最後，需要注意的是，還有其他方式用來實施本發明。相應地，本發明的實施例是將作為例證進行說明，但並不限於本發明所描述的內容，還可能是在本發明範圍內所作的修改或在權利要求中所添加的等同內容。本發明所引用的所有出版物或專利都將作為本發明的參考文獻。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物，其為式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氫氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：



其中：

R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-10 個原子組成的雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $C(=O)-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基或 5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基；

X 和 X^1 各自獨立地為鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_t-$ ；

R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-4} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(=O)_t-$ 、 C_{1-6} 烷氧基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $C(=O)-$ 、 C_{3-8} 環烷基- $S(=O)_t-$ 、3-10 個原子組成的雜環基- $C(=O)-$ 、3-10 個原子組成的雜環基-

$S(=O)_t-$ 、 $-C(=O)-NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_t-NR^dR^e$ 、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、5-10 個原子組成的雜芳基- $C(=O)-$ 、 C_{6-10} 芳基- $S(=O)_t-$ 或 5-10 個原子組成的雜芳基-

$S(=O)_t-$ ，其中 R^3 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^6 所取代；

各 R^6 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基或 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-N(R^c)-$ ；

R^4 為 $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-G$ ；

L 為鍵、-O-、-S-、 $-NR^x-$ 、 $-NR^x-C(=O)-$ 、 $-NR^x-S(=O)_t-$ 、 $-NR^x-C(=O)-NR^y-$ 、 $-NR^x-C(=O)-O-$ 、 $-S(=O)_t-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-O-$ ；

其中，各 R^x 和 R^y 獨立地為氫、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(=O)_t-$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 或 C_{1-6} 烷氧基- $C(=O)-C_{1-6}$ 亞烷基；

G 為 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；其中 G 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^7 所取代；

各 R^7 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 $-C(=O)-NR^aR^b$ 、 $-S(=O)_t-NR^aR^b$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-N(R^c)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(=O)_t-N(R^c)-$ 、 C_{1-6} 烷氧基- $C(=O)-N(R^c)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(=O)_t-$ 、 C_{1-6} 烷氧基- $C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)-O-$ 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基或 5-10 個原子組成的雜芳基；

各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-或 C_{1-6} 烷基-C(=O)-，其中各 R^a 和 R^b 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基 C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氨基的基團所取代；

各 R^d 和 R^e 獨立地為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 個原子組成的雜環基、5-10 個原子組成的雜芳基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 亞烷基、3-10 個原子組成的雜環基- C_{1-6} 亞烷基、5-10 個原子組成的雜芳基- C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-或 C_{1-6} 烷基-C(=O)-，其中各 R^d 和 R^e 獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基 C(=O)-、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-S(=O)_t-N(R^c)-、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氨基的基團所取代；

各 R^c 獨立地為氫、氖、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基；

R 為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基或 C_{1-3} 鹵代烷基；

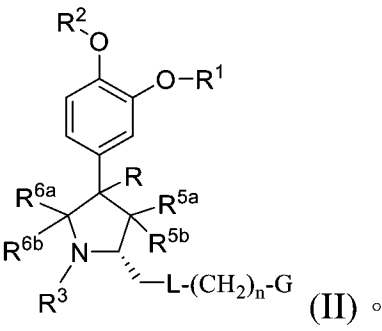
R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地為氫、氖、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵代烷氧基或 C_{1-3} 鹵代烷基；

t 為 1 或 2；

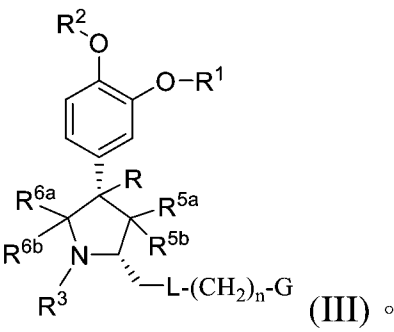
n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 1、2、3 或 4。

【請求項2】 如請求項 1 所述的化合物，其為式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽它們的前藥：



【請求項3】 如請求項 1 所述的化合物，其為式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示化合物的立體異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽它們的前藥：



【請求項4】 如請求項 1 所述的化合物，其中：

R¹ 和 R² 各自獨立地為氫、氘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C≡CH、-CH₂C≡CH、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基亞甲基、環丙基亞乙基、環丁基亞甲基、環丁基亞乙基、環戊基亞甲基、環戊基亞乙基、環

己基亞甲基、環己基亞乙基、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$ 、環丙基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、環丁基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、環戊
基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、環己基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩
基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋嗪基、呱啶
基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基- C_{1-3} 亞烷基、萘基-
 C_{1-3} 亞烷基、吡啶基- C_{1-3} 亞烷基、嘧啶基- C_{1-3} 亞烷基、呋喃基- C_{1-3} 亞烷基、噻
吩基- C_{1-3} 亞烷基、吡咯基- C_{1-3} 亞烷基、吡唑基- C_{1-3} 亞烷基、噻唑基- C_{1-3} 亞烷
基、惡唑基- C_{1-3} 亞烷基、三氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、四氮唑基- C_{1-3} 亞烷基、呋嗪基-
 C_{1-3} 亞烷基、呱啶基- C_{1-3} 亞烷基、嗎啉基- C_{1-3} 亞烷基、硫代嗎啉基- C_{1-3} 亞烷
基、四氫吡喃基- C_{1-3} 亞烷基或吡咯烷基- C_{1-3} 亞烷基；

R^3 為氫、氖、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 CH_3-
 $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 CH_3-
 $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3-\text{O}-$
 $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、-
 $\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ，其中 R^3 未被取代或被 1、2、3 或 4 個 R^6 所取代；

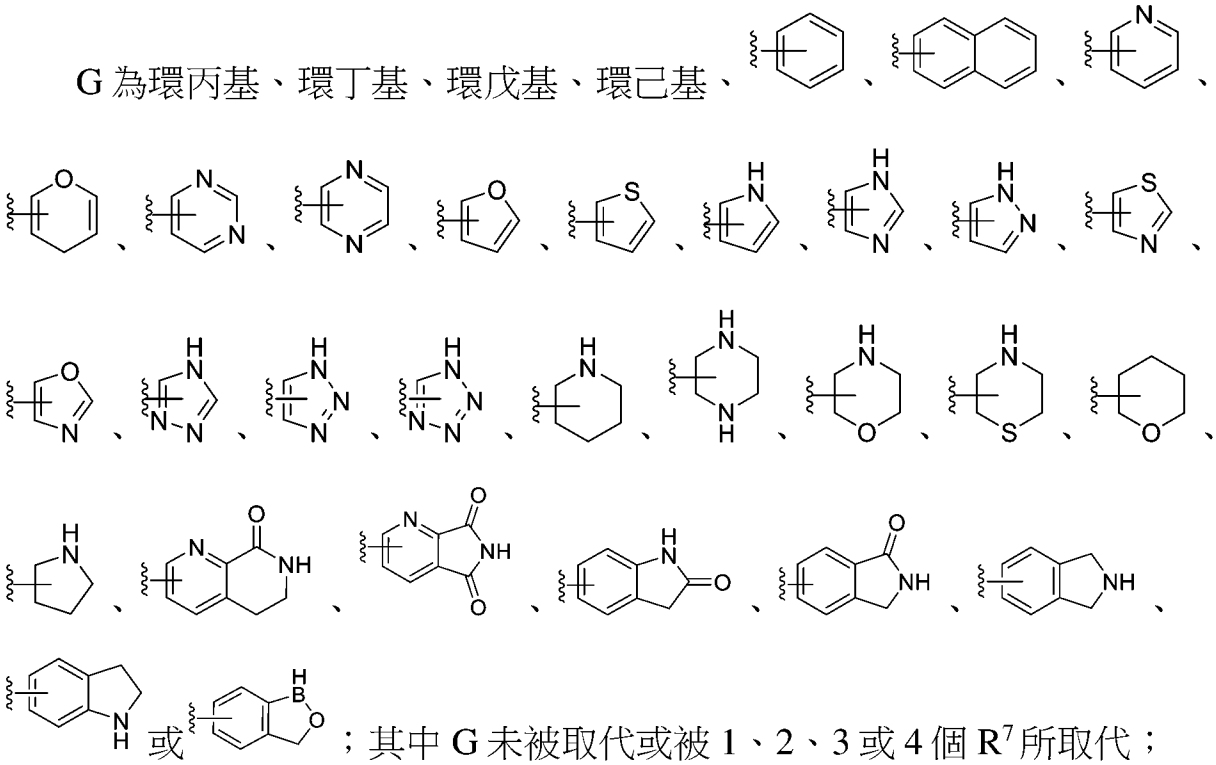
各 R^6 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、甲基、
乙基、正丙基、異丙基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、-
 CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、甲
氧基、乙氧基、正丙基氧基、甲氨基、乙氨基或正丙基氨基。

【請求項5】 如請求項 1 所述的化合物，其中：

各 R^x 和 R^y 獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、 C_{1-4} 鹵代烷
基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基- C_{1-3} 亞烷基、環丁基- C_{1-3} 亞烷

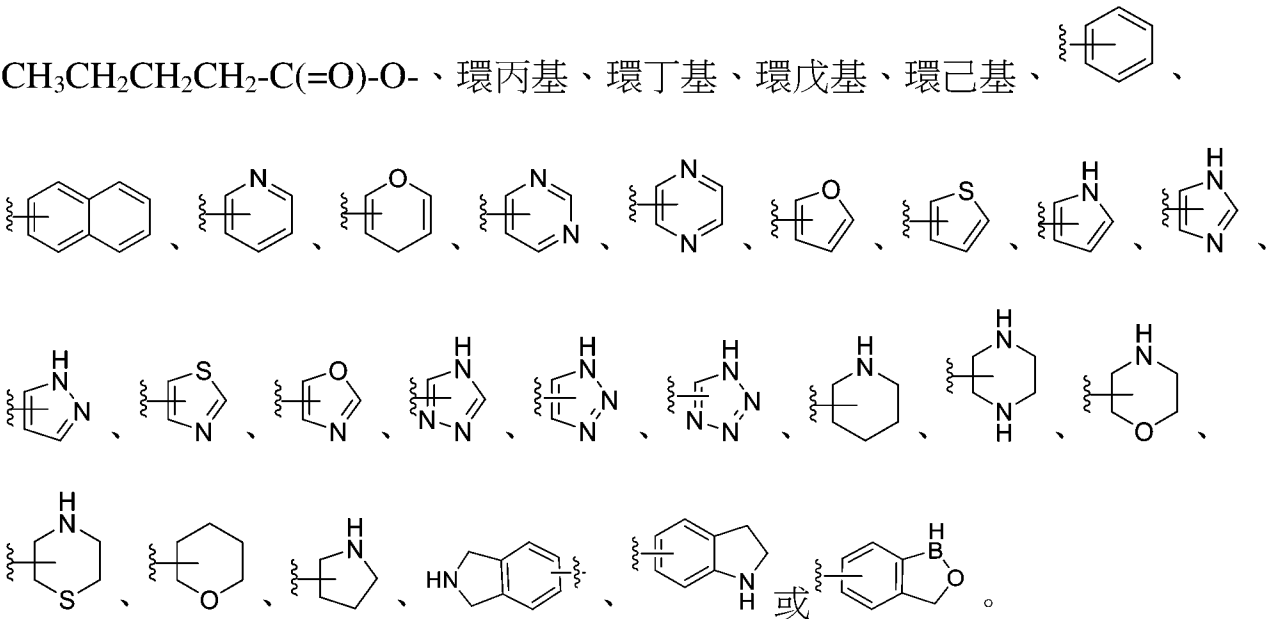
基、環戊基-C₁₋₃亞烷基、環己基-C₁₋₃亞烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、
呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑基、
呱嗪基、呱啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-C₁₋₃亞
烷基、萘基-C₁₋₃亞烷基、吡啶基-C₁₋₃亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃亞烷基、呋喃基-C₁₋₃
亞烷基、噻吩基-C₁₋₃亞烷基、吡咯基-C₁₋₃亞烷基、吡唑基-C₁₋₃亞烷基、噻唑基-
C₁₋₃亞烷基、惡唑基-C₁₋₃亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃亞烷
基、呱嗪基-C₁₋₃亞烷基、呱啶基-C₁₋₃亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃亞烷基、硫代嗎啉基-
C₁₋₃亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃亞烷基、C₁₋₃烷基-
S(=O)₂-、C₁₋₃烷基-C(=O)-或 C₁₋₃烷氧基-C(=O)-C₁₋₃亞烷基。

【請求項6】 如請求項 1 所述的化合物，其中：



各 R⁷ 獨立地為氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、羧基、
C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氨基、-C(=O)-NR^aR^b、-S(=O)₂-
NR^aR^b、C₁₋₄烷基-C(=O)-NH-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NH-、C₁₋₄烷氧基-C(=O)-NH-、

CH₃-C(=O)-、CH₃CH₂-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-、(CH₃)₂CH-C(=O)-、
CH₃CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、CH₃-S(=O)₂-、CH₃CH₂-S(=O)₂-、CH₃CH₂CH₂-
S(=O)₂-、(CH₃)₂CH-S(=O)₂-、CH₃O-C(=O)-、CH₃CH₂O-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂O-
C(=O)-、(CH₃)₂CHO-C(=O)-、CH₃CH₂CH₂CH₂O-C(=O)-、CH₃-C(=O)-O-、
CH₃CH₂-C(=O)-O-、CH₃CH₂CH₂-C(=O)-O-、(CH₃)₂CH-C(=O)-O-、

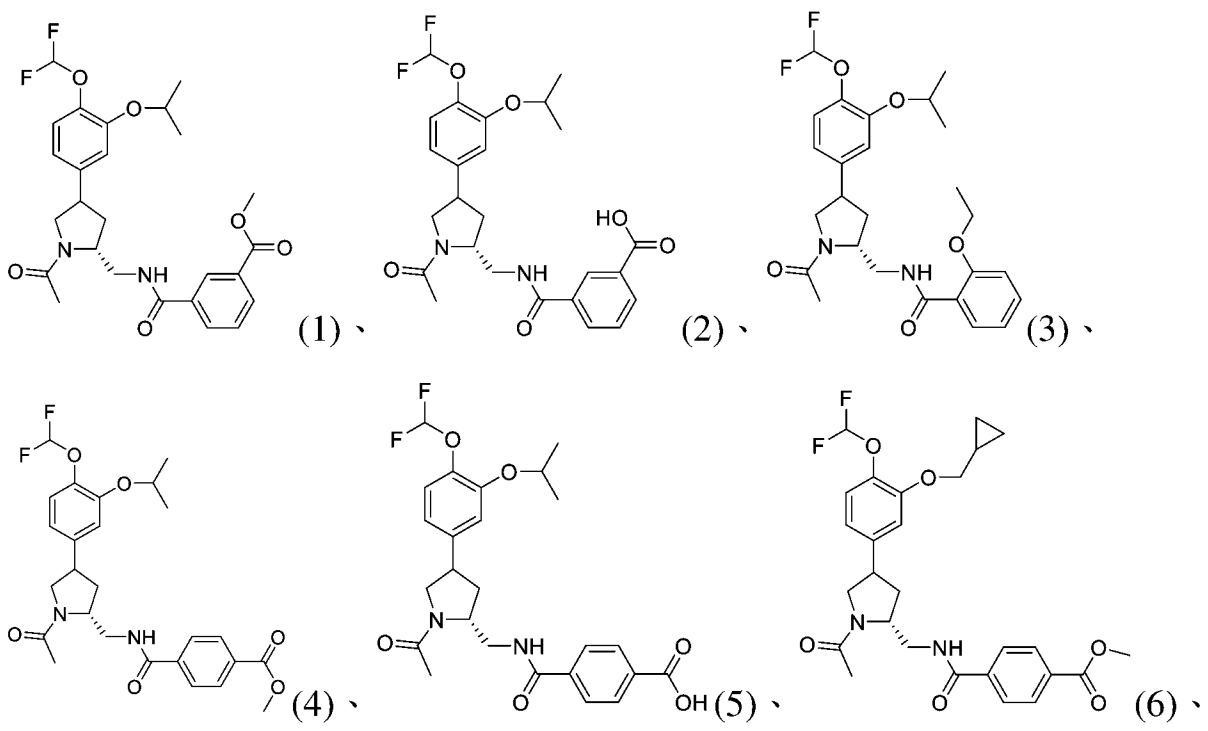


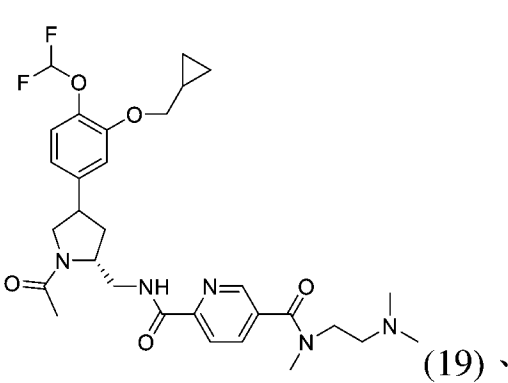
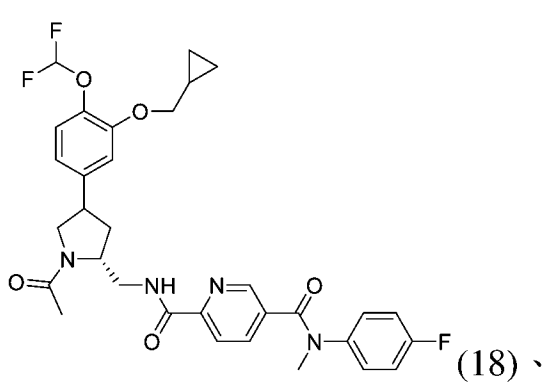
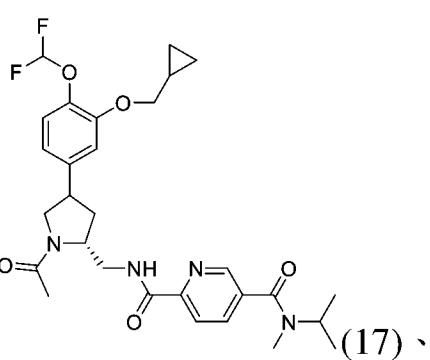
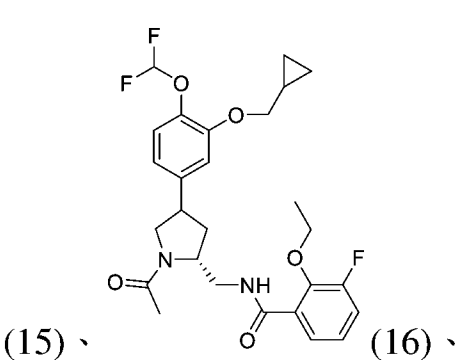
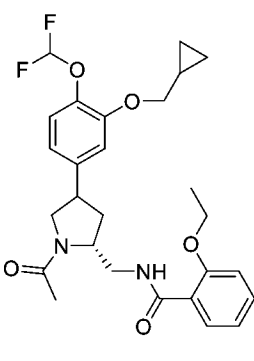
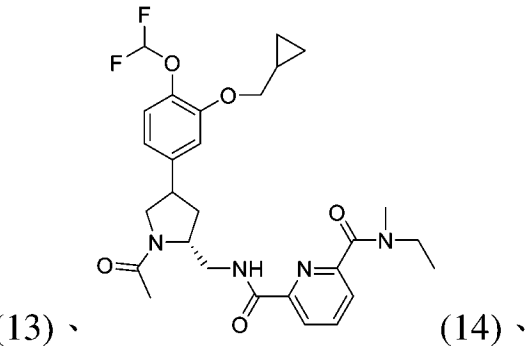
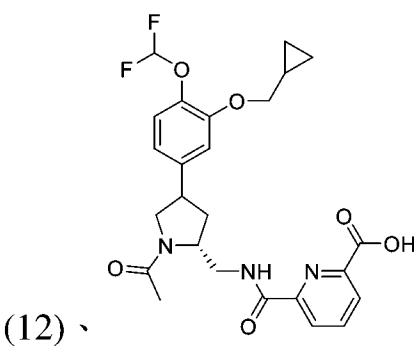
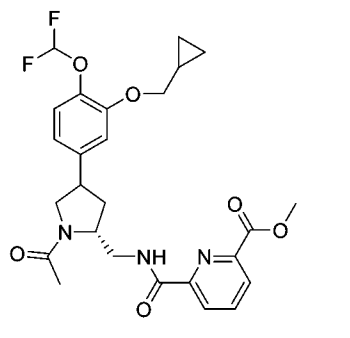
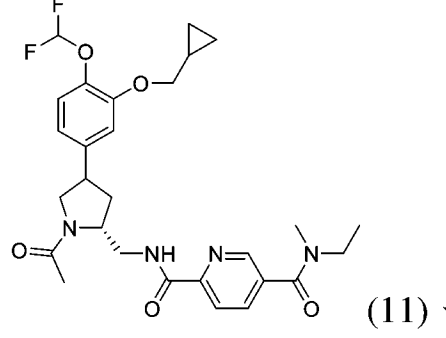
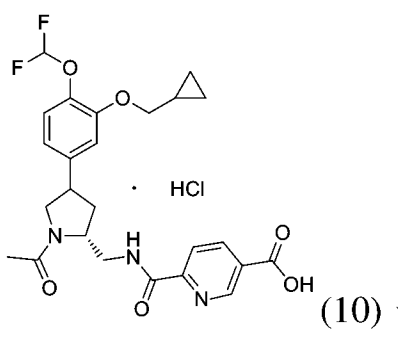
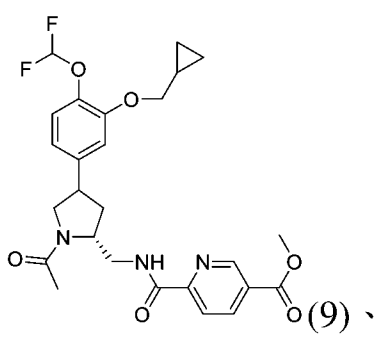
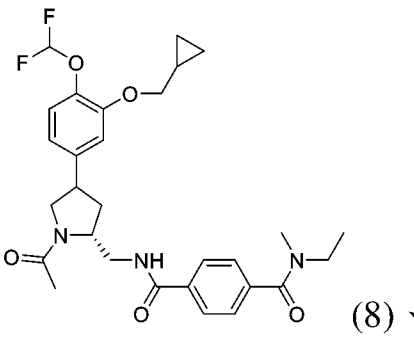
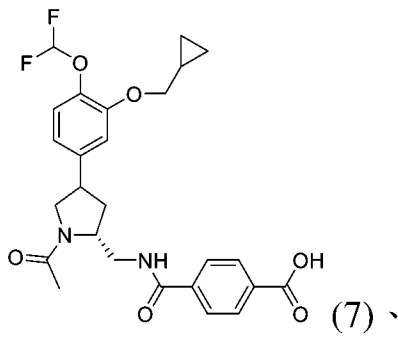
【請求項7】 如請求項 1 所述的化合物，其中：

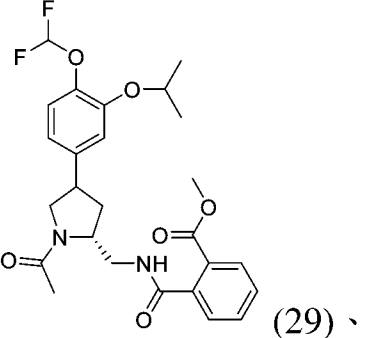
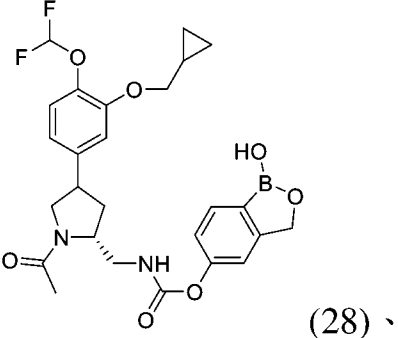
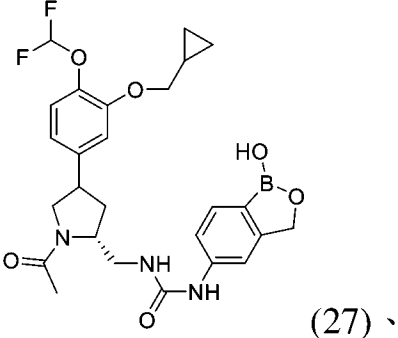
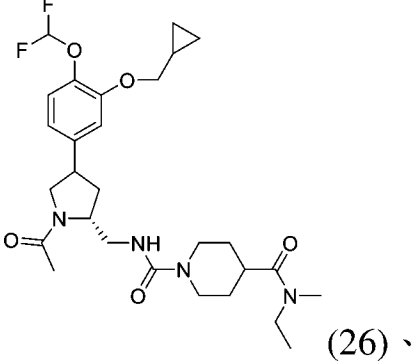
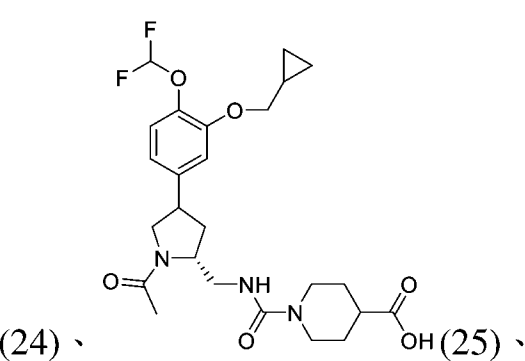
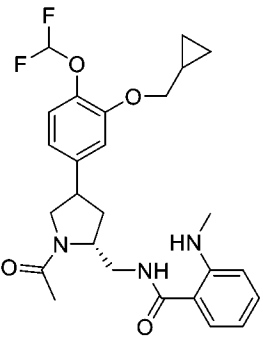
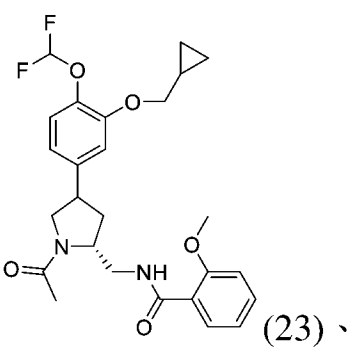
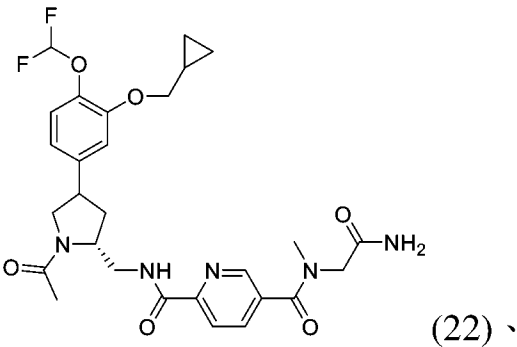
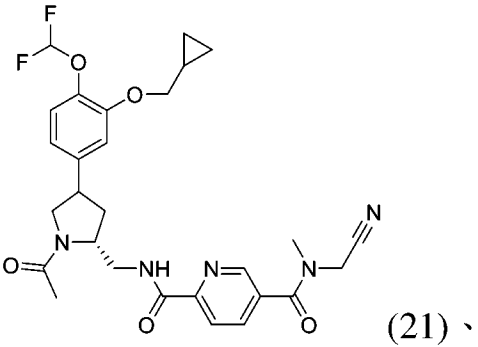
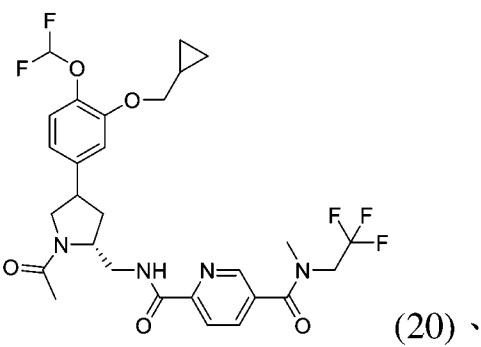
各 R^a 和 R^b 獨立地為氫、氖、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、-
CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-
CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶
基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、惡唑基、三氮唑基、四氮唑
基、呋嗪基、呋啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、吡咯烷基、苯基-
C₁₋₃ 亞烷基、萘基-C₁₋₃ 亞烷基、吡啶基-C₁₋₃ 亞烷基、嘧啶基-C₁₋₃ 亞烷基、呋喃
基-C₁₋₃ 亞烷基、噻吩基-C₁₋₃ 亞烷基、吡咯基-C₁₋₃ 亞烷基、吡唑基-C₁₋₃ 亞烷基、
噻唑基-C₁₋₃ 亞烷基、惡唑基-C₁₋₃ 亞烷基、三氮唑基-C₁₋₃ 亞烷基、四氮唑基-C₁₋₃

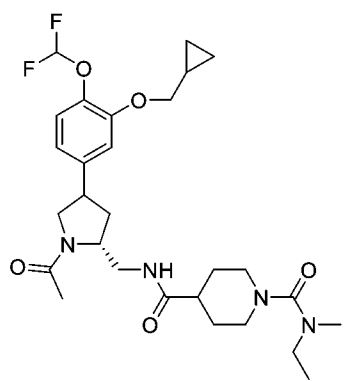
亞烷基、呋嗪基-C₁₋₃ 亞烷基、呋啉基-C₁₋₃ 亞烷基、嗎啉基-C₁₋₃ 亞烷基、硫代嗎啉基-C₁₋₃ 亞烷基、四氫吡喃基-C₁₋₃ 亞烷基、吡咯烷基-C₁₋₃ 亞烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-或 C₁₋₃ 烷基-C(=O)-；其中各 R^a和 R^b獨立地未被取代或被 1、2 或 3 個選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、氨基、氰基、氧代、-C(=O)-NH₂、C₁₋₃ 烷氧基 C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-NH-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)_t-NH-、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、*N*-甲基氨基、*N*-乙基氨基、*N*'*N*-二甲基氨基、*N*'*N*-二乙基氨基或 *N*'*N*-甲基乙基氨基的基團所取代。

【請求項8】 如請求項 1 所述的化合物，其為具有下列之一結構的化合物或具有下列之一結構化合物的立體異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑化物、代謝產物、藥學上可接受的鹽或它們的前藥：

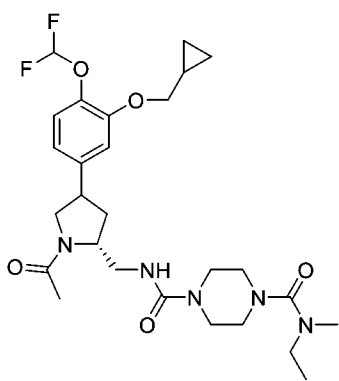




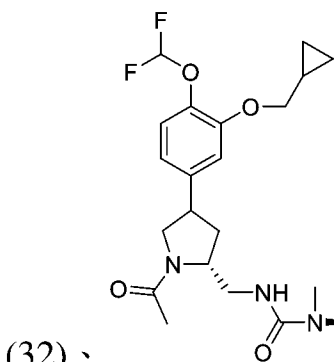
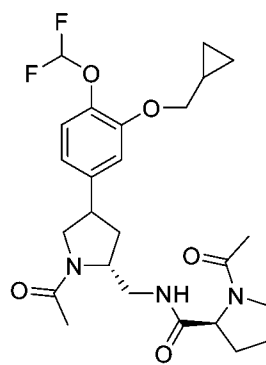




(30)、



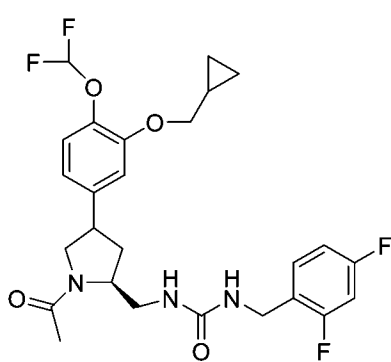
(31)、



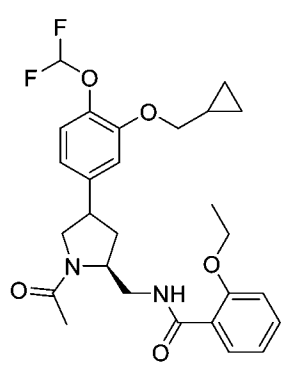
(32)、



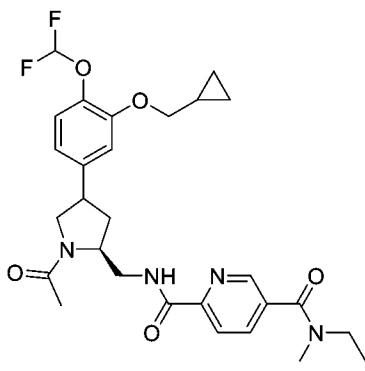
(33)、



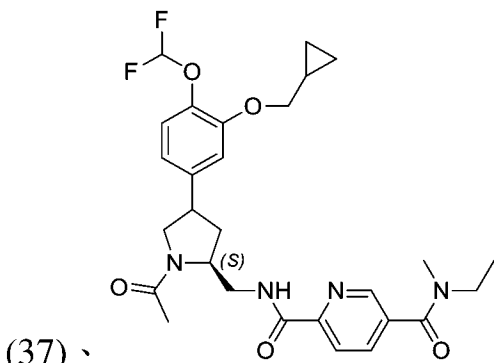
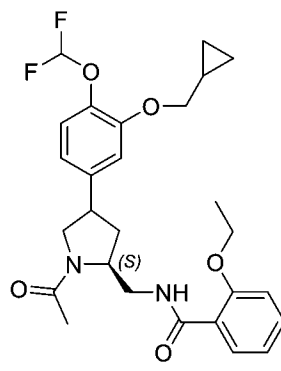
(34)、



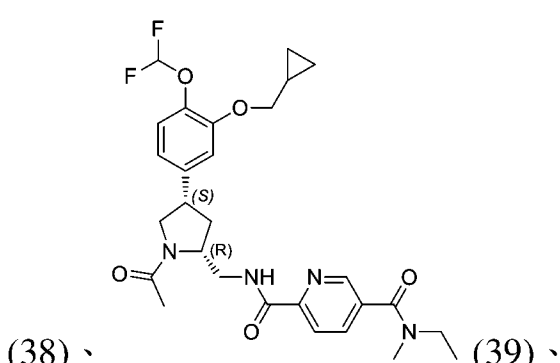
(35) 、



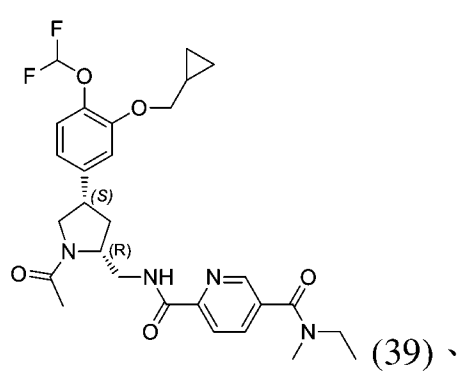
(36)、



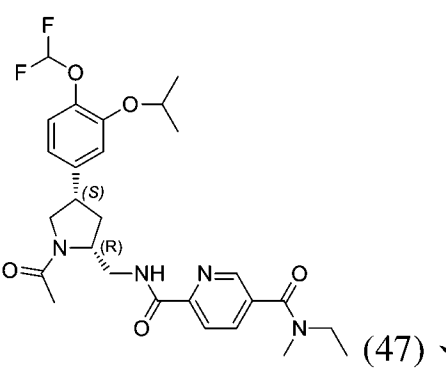
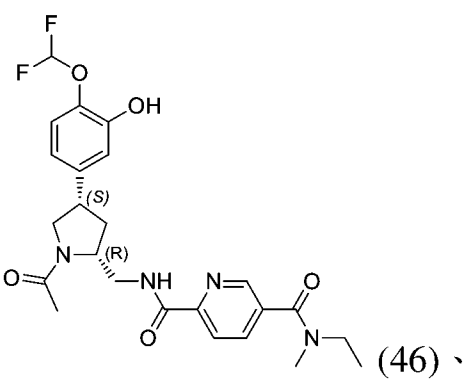
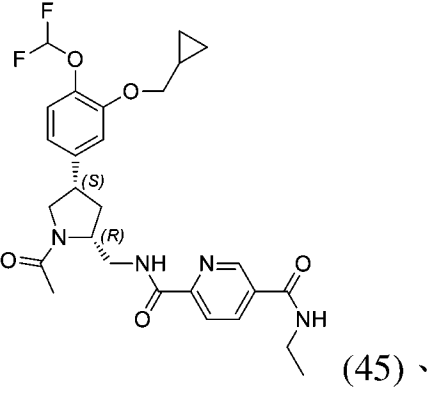
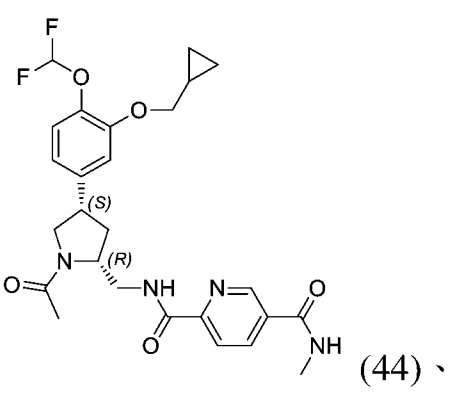
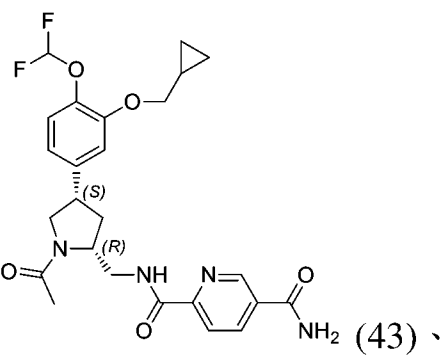
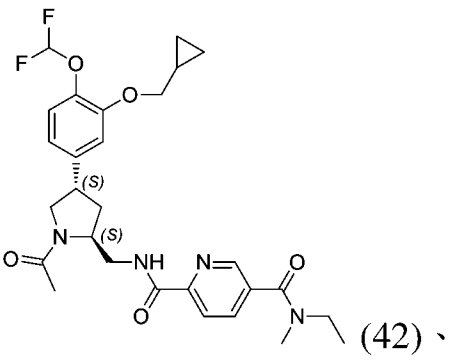
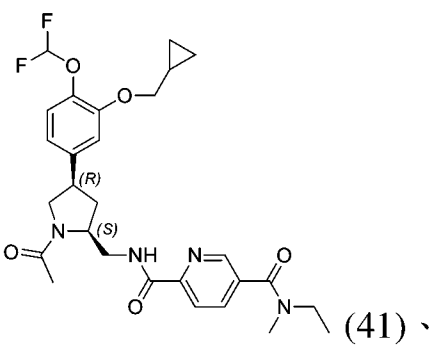
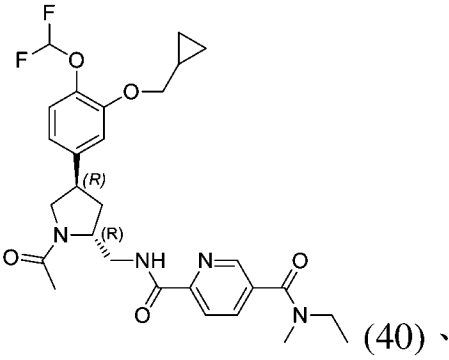
(37)、

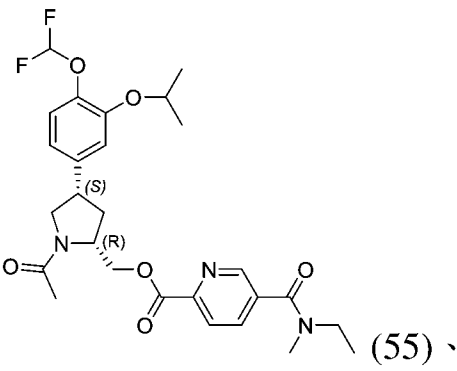
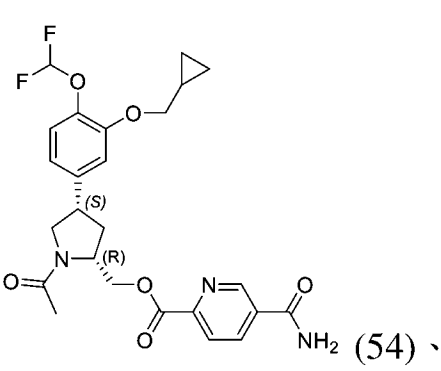
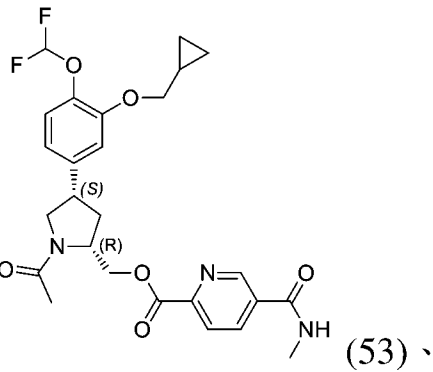
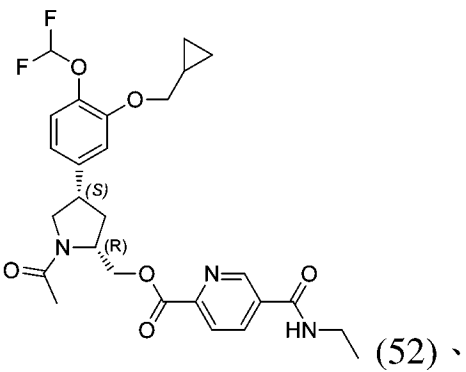
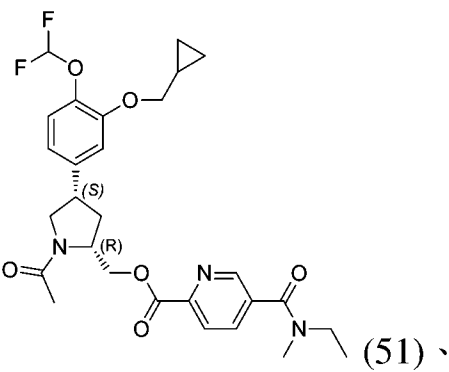
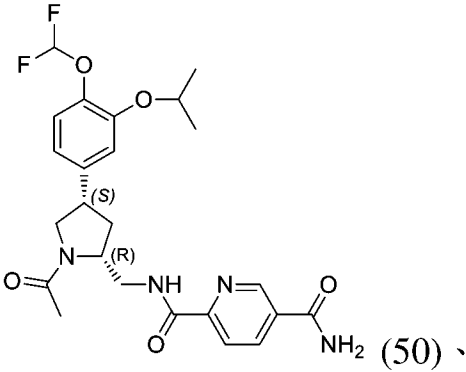
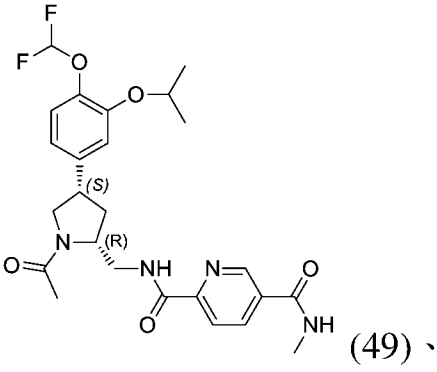
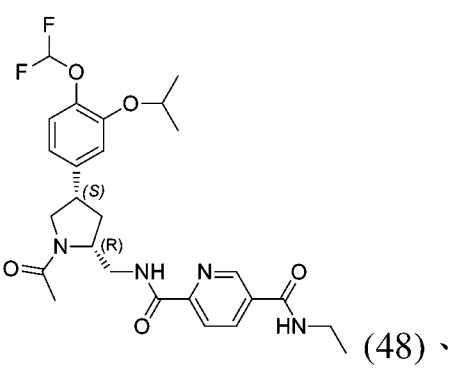


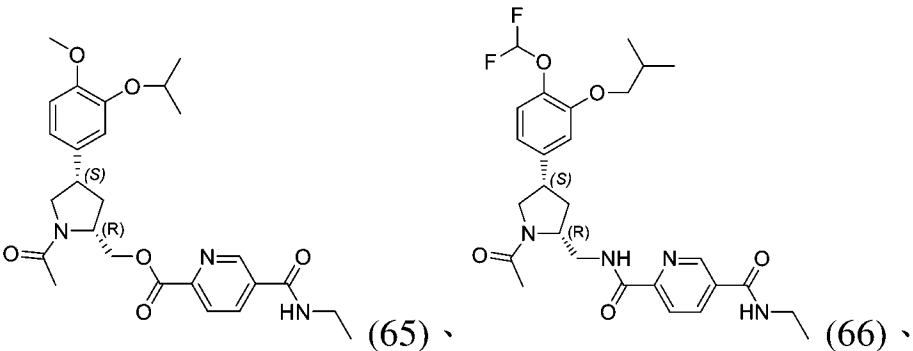
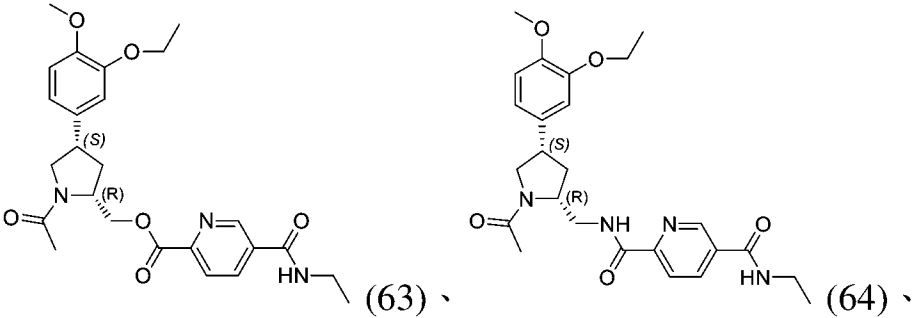
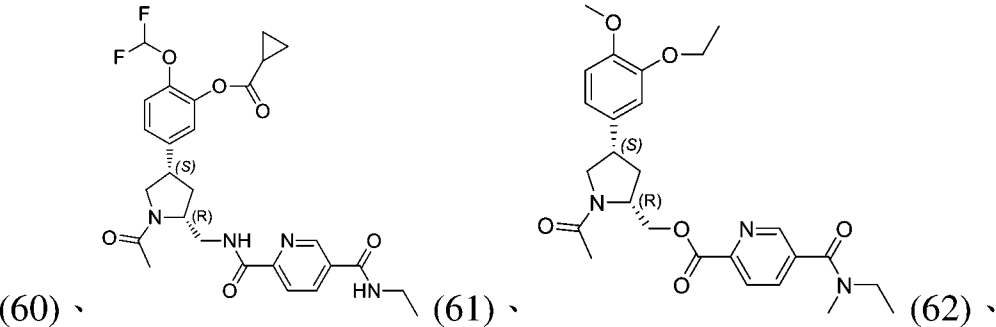
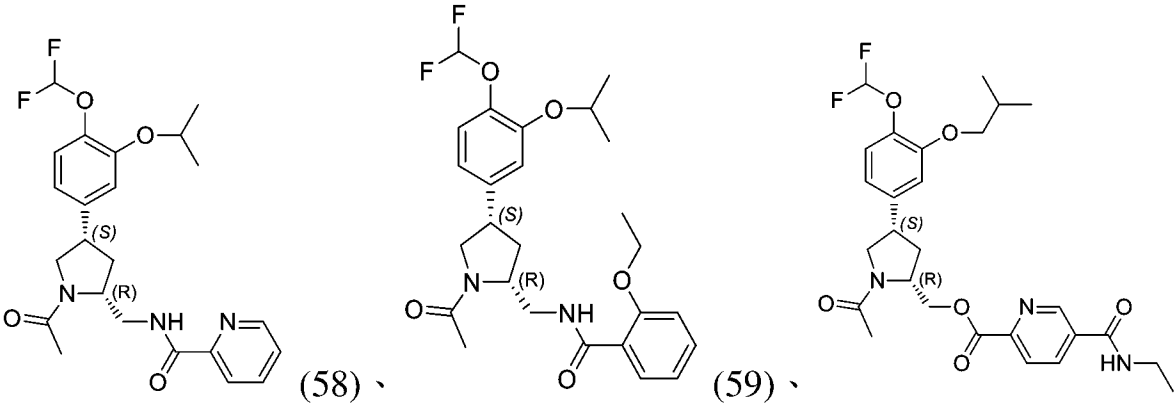
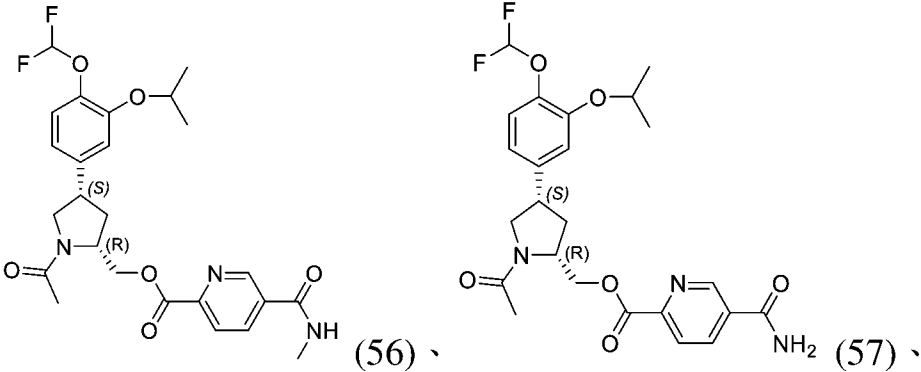
(38)、

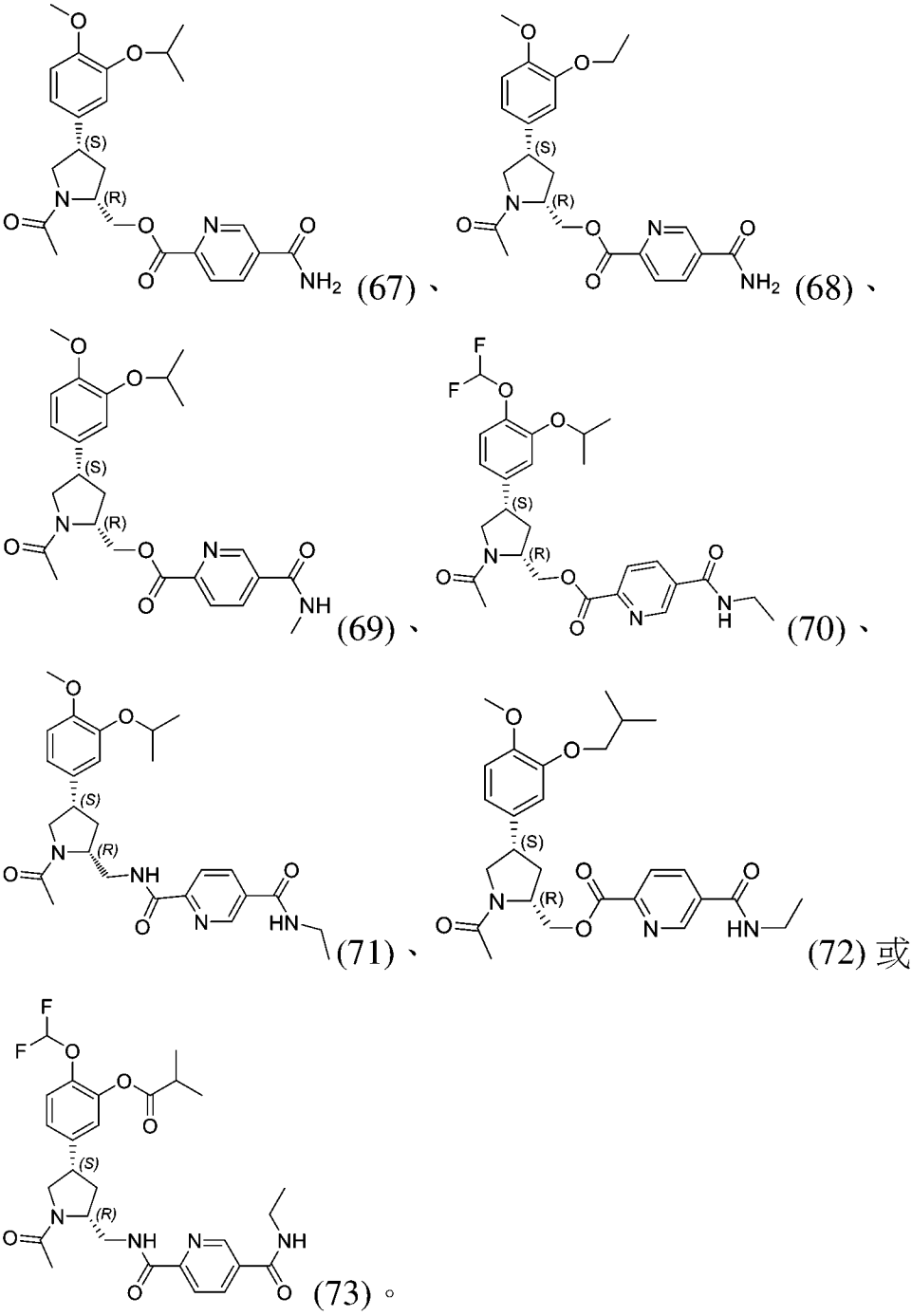


(39)、









【請求項9】 一種藥物組合物，包含請求項1至8中任意一項所述的化合物，任選地，其進一步地包含藥學上可接受的載體、賦形劑、附加劑、輔劑和媒介物中的至少一種。

【請求項10】 如請求項9所述的藥物組合物，其進一步地包含附加治療劑，其中所述的附加治療劑是：丙酮酸鈉、多索茶鹼、替托司特、泰魯司特、茶鹼、福莫特羅、沙美特羅、氟替卡松丙酸酯、咯利普蘭、吡拉米斯特、西洛司

特、茚達特羅、奧達特羅、米地司坦、齊流通、沙丁醇胺、卡莫昔羅、布地奈德、二丙酸倍氯米松、曲安奈德、氟尼縮松、糠酸莫米松、羅氟奈德、環索奈德、異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托溴銨、格隆溴銨、蕪地溴銨、維蘭特羅、阿地溴銨、Benralizumab、Tralokinumab、瑞伐托酯、克瑞沙硼、氟輕鬆醋酸酯、去羥米松、莫美他松、曲安西龍、倍他米松、阿氯米松、地索奈德、氫化可的松、氯倍他索、鹵貝他索、二氟拉松、美普克萊、他克莫司、吡美莫司、他紮羅汀、環孢素、阿普斯特、E-6005、OPA-15406、LEO-29102、DRM02、羅氟司特、異丁司特、托法替尼、JTE-052、巴瑞替尼、烏帕替尼、WBI-1001、MRX-6、GSK2981278、杜魯單抗、來金珠單抗、尼莫利珠單抗、曲洛吉努單抗、依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗、尤特可單抗、塞庫吉努、奧馬珠、CIM-331、戈利木單抗和聚乙二醇化賽、妥珠單抗、卡泊三醇、骨化三醇、阿利維A酸、VTP-38543、ZPL-389、阿瑞匹坦、曲地匹坦、弗維普蘭特、OC-459、SUN 13834、SB-011、VTP-43742、ARN6039、TAK-828、JTE-451、PF-04965842、PF-06651600、PF-06700841、PF-06650833、GR-MD-02或它們的組合。

【請求項11】 如請求項1至8中任意一項所述的化合物或請求項9至10中任意一項所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，其中，所述藥物用於預防、治療或減輕與4型磷酸二酯酶有關的疾病。

【請求項12】 如請求項11所述的用途，其中，所述與4型磷酸二酯酶有關的疾病為呼吸疾病、過敏、炎症、中樞神經系統疾病、肺纖維化或非胰島素依賴糖尿病；

其中，所述的呼吸疾病為：慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、哮喘、慢性肺

炎、塵肺病、支氣管炎、支氣管擴張症、肺結核纖維化病變、肺囊性纖維化、急性呼吸窘迫綜合症或呼吸道炎症；其中支氣管炎為急性支氣管炎、慢性支氣管炎、變應性支氣管炎、彌漫性泛細支氣管炎或閉塞性細支氣管炎；

其中，所述的炎症為：過敏性結膜炎、特應性皮炎、過敏性皮炎、類風濕性關節炎、間質性膀胱炎、變應性鼻炎、潰瘍性結腸炎、強直性脊柱炎、風濕性關節炎或銀屑病關節炎。