



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201706257 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：105108340

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/03/19 英國

1504689.9

(71)申請人：葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：比德 雷諾 安東尼奧 BIT, RINO ANTONIO (GB)；布朗恩 約翰 亞歷山大  
BROWN, JOHN ALEXANDER (GB)；杭佛瑞 飛利浦 G HUMPHREYS, PHILIP G  
(GB)；瓊斯 凱瑟琳 路易絲 JONES, KATHERINE LOUISE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 292 頁

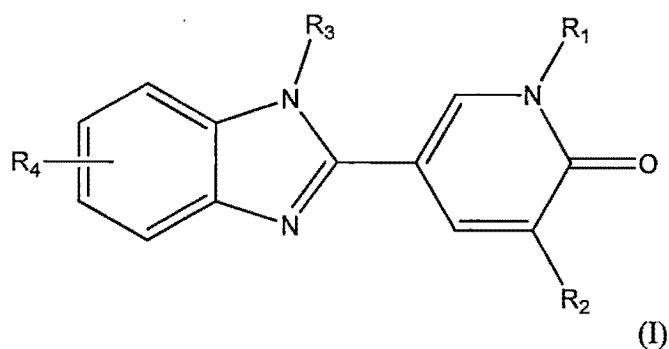
(54)名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

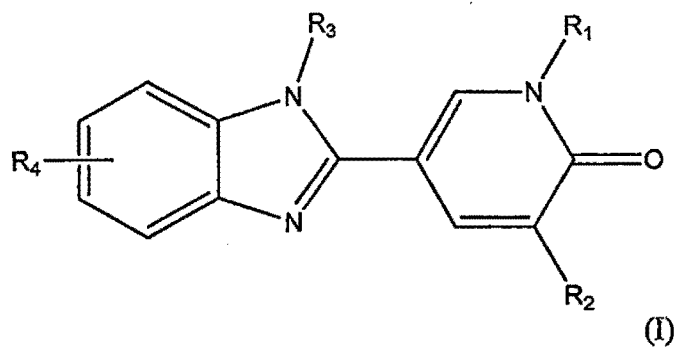
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物及其鹽，



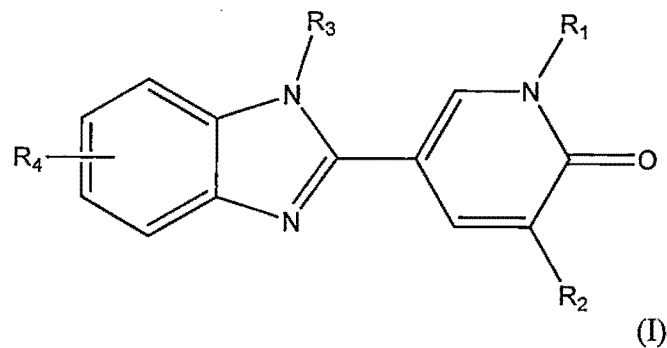
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  為如本文中所定義。已發現式(I)化合物及其鹽抑制溴域蛋白之 BET 家族與例如乙醯化離胺酸殘基之結合，因此可用於療法，例如用於治療自體免疫及發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎；及癌症。

Compounds of formula (I) and salts thereof:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  are defined herein. Compounds of formula (I) and salts thereof have been found to inhibit the binding of the BET family of bromodomain proteins to, for example, acetylated lysine residues and thus may have use in therapy, for example in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis; and cancers.

特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號：105708340

※ 申請日：105.3.17

 ※IPC 分類：C07D ~~401/64~~, ~~401/14~~, ~~405/14~~, ~~413/14~~ (2006.01)  
 A61K ~~31/439~~, ~~31/537~~ (2006.01)

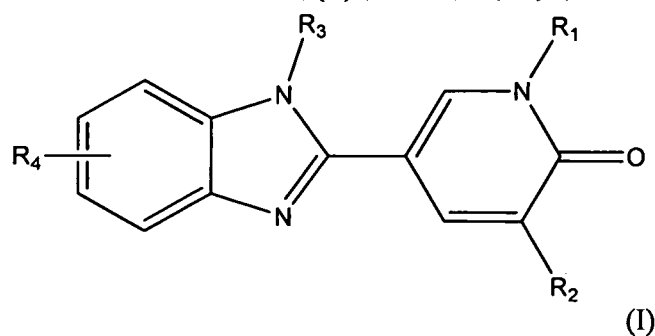
## 【發明名稱】

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

## 【中文】

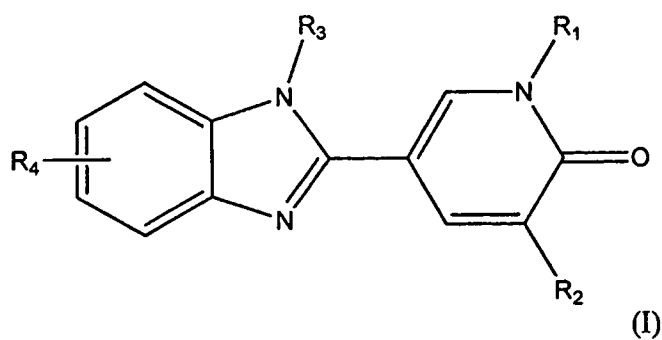
本發明係關於式(I)化合物及其鹽，



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 為如本文中所定義。已發現式(I)化合物及其鹽抑制溴域蛋白之BET家族與例如乙醯化離胺酸殘基之結合，因此可用於療法，例如用於治療自體免疫及發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎；及癌症。

## 【英文】

Compounds of formula (I) and salts thereof:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  are defined herein. Compounds of formula (I) and salts thereof have been found to inhibit the binding of the BET family of bromodomain proteins to, for example, acetylated lysine residues and thus may have use in therapy, for example in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis; and cancers.

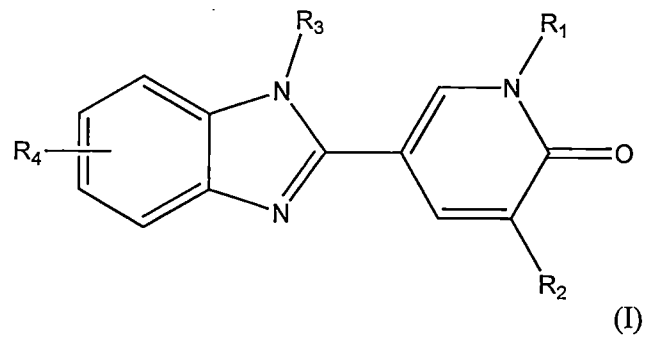
**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

## 【技術領域】

本發明係關於化合物、其製備方法、含有其之組合物，且關於其在治療各種病症、尤其發炎性及自身免疫疾病(諸如類風濕性關節炎)；及癌症中之用途。

## 【先前技術】

真核生物體之基因組在細胞核內經高度組織化。雙螺旋DNA之長股圍繞組蛋白之八聚體(最通常包含組蛋白H2A、H2B、H3及H4之兩個複本)纏繞以形成核小體。此基本單元接著藉由核小體之凝集及摺疊而進一步壓縮，形成高度凝聚之染色質結構。可能存在一系列不同的凝聚態，且此結構之緊密度在細胞週期期間發生變化，在細胞分裂過程中為最緻密的。染色質結構在調節基因轉錄中起關鍵作用，基因轉錄不能由高度凝聚之染色質有效發生。染色質結構藉由對組蛋白、尤其組蛋白H3及H4且最常在延伸超過核小體結構之組蛋白尾部中的一系列轉譯後修飾控制。此等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化、類小泛素化(SUMOylation)。此等表觀遺傳標記物由特定酶寫入及擦除，該等酶將標記置於組蛋白尾部之特定殘基上，從而形成表觀遺傳碼，其隨後由細胞解譯而使得可調節基因表現。

組蛋白乙醯化最常與基因轉錄之活化相關，因為修飾藉由改變靜電而減弱DNA與組蛋白八聚體之相互作用。除了此物理變化之外，特異性蛋白在組蛋白內識別且結合於乙醯化離胺酸殘基以讀取表觀遺

傳碼。溴域為蛋白質內之小(約110個胺基酸)獨特域，在組蛋白之情況下，其通常(但不排他地)結合於乙醯化離胺酸殘基。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴域，且其在細胞內具有一系列功能。

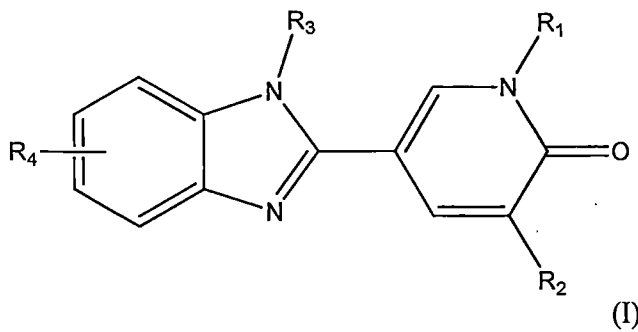
含有溴域蛋白之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，其含有能夠緊密結合於兩個乙醯化離胺酸殘基、增加相互作用之特異性的串聯溴域。藉由將各BET蛋白之N端編號，串聯溴域通常標記為結合域1 (BD1)及結合域2 (BD2)(Chung等人, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838)。

抑制BET蛋白與乙醯化離胺酸殘基之結合可改善數種疾病之進展，包括(但不限於)癌症(Dawson M.A. 等人, *Nature*, 2011: 478(7370):529-33; Wyce, A. 等人, *Oncotarget*. 2013: 4(12):2419-29)、敗血症(Nicodeme E. 等人, *Nature*, 2010: 468(7327):1119-23)、自體免疫及發炎性疾病(諸如類風濕性關節炎及多發性硬化)(Mele D.A. 等人, *Journal of Experimental Medicine*, 2013: 210(11):2181-90)、心臟衰竭(Anand P. 等人, *Cell*, 2013: 154(3):569-82)及肺纖維化(Tang X. 等人, *Molecular Pharmacology*, 2013: 83(1):.283-293)。

需要抑制溴域活性之化合物，尤其抑制BET蛋白質與乙醯化離胺酸殘基之結合且因此在治療例如自體免疫及發炎性疾病以及癌症中具有效用的化合物。

**【發明內容】**

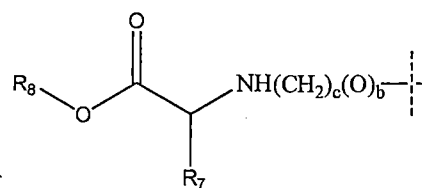
在第一態樣中，本發明係針對式(I)化合物及其鹽：



其中

$R_1$ 及 $R_2$ 各獨立地為氫或甲基，其限制條件為 $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者為甲基；

$R_3$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、環烷基、雜環烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；



$R_4$ 連接於苯并咪唑之5或6位置且表示

$R_5$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、鹵基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 及 $-COCH_3$ ；

$R_7$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_g$ 環烷基、 $-(CH_2)_h$ 雜環烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ；

$R_8$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基、雜環烷基或 $-CHR_{16}R_{17}$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經 $C_{1-3}$ 烷氧基取代，且其中 $R_{16}$ 為氫或 $C_{1-3}$ 烷基，且 $R_{17}$ 為環烷基或雜環烷基；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 及 $R_{18}$ 各獨立地為氫或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R_{13}$ 為氫、羥基、 $-CH_2OR_{18}$ 、鹵基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、1*H*-咪唑-4-基、 $-SH$ 、 $-SeH$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、苯基或4-羥基苯基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基或羥基、 $-NHC(=NH_2)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 或 $-SCH_3$ ；

$a$ 為0、1、2或3；

$b$ 為0或1；

c為1、2或3，其限制條件為當b為1時，c為2或3；

d及e各獨立地為1或2；且

g及h各獨立地為0、1或2。

已發現式(I)化合物及其鹽抑制溴域蛋白之結合；尤其溴域蛋白之BET家族與例如乙醯化離胺酸殘基之結合。因此，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於療法中，例如治療自體免疫及發炎性疾病(諸如類風濕性關節炎)；及癌症中。

本發明進一步係針對經由抑制溴域蛋白(例如溴域蛋白之BET家族之成員)之功能治療自體免疫及發炎性疾病以及癌症之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係針對醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

## 【圖式簡單說明】

無

## 【實施方式】

### 定義

如本文所用，術語「溴域」係指發展及結構保守模塊(長度為約110個胺基酸)，其結合乙醯化離胺酸殘基(諸如組蛋白之N端尾部上之乙醯化離胺酸殘基)。其為作為大得多的含溴域蛋白(BCP)之一部分發現的蛋白域，其中多個在調節基因轉錄及/或染色質重塑中起作用。人類基因組編碼至少57個溴域。

如本文所用，術語「BET」係指含溴域蛋白之溴域及超末端域家族，其包括BRD2、BRD3、BRD4及BRDT。

如本文所用，術語「BET抑制劑」係指能夠抑制一或多種BET家族含溴域蛋白(例如BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)與例如乙醯化離胺

酸殘基之結合的化合物。

如本文所用，術語「烷基」係指具有指定數目之碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴鏈。舉例而言，C<sub>1-6</sub>烷基係指具有1至6個碳原子之烷基。除非另外說明，否則烷基未經取代。術語「烷基」包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)、丁基(正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基)、戊基及己基。

如本文所用，術語「烷氧基」係指-O-烷基，其中「烷基」如上文所定義。

如本文所用，術語「環烷基」係指具有3 (環丙基)、4 (環丁基)、5 (環戊基)、6 (環己基)或7 (環庚基)個碳原子之飽和單環烴環。

如本文所用，術語「雜環烷基」係指飽和或不飽和3至7員單環或雙環環，其必須含有1或2個非碳原子，該等非碳原子係選自氮、氧及硫。雜環烷基可含有一或多個C(O)、S(O)或SO<sub>2</sub>基團。然而，雜環烷基不為芳族基。含有超過一個雜原子之雜環烷基可含有不同雜原子。「5或6員雜環烷基」係指飽和或不飽和5或6員單環環，其必須含有1或2個非碳原子，該等非碳原子係選自氮、氧及硫。雜環烷基包括(但不限於)吡咯啉、哌啉、哌嗪、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫-2H-哌喃、嗎啉、嗎啉-3-酮、哌啉-2-酮、嘧啉-2,4(1H,3H)-二酮、硫代嗎啉及硫代嗎啉1,1-二氧化物。

如本文所用，術語「芳基」係指單環或雙環芳族烴基。芳基包括例如苯基及萘基。

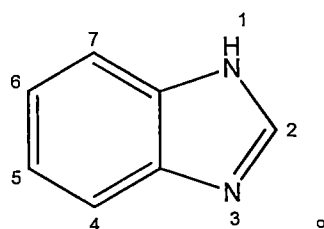
如本文所用，術語「雜芳基」係指含有一或多個選自S、N及O之雜原子的單環或雙環芳族基。適用於本發明之雜芳基的說明性實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、異苯

并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、二氫苯并二氧雜環己烯基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、二氫苯并異噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、喹啶基、吡啶基、酞嗪基、喹啶基、1,5-噁啶基、1,6-噁啶基、1,7-噁啶基、1,8-噁啶基及噻啶基。

如本文所用，片語「視情況經取代」表明基團可未經取代或經一或多個如本文所定義之取代基取代。在提及基團時「經取代」表明連接於基團內之成員原子的氫原子經指定取代基中之一者置換。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之所要生物活性且展現最少非所要毒理學作用的鹽。此等醫藥學上可接受之鹽可在化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由分別使游離酸或游離鹼形式之經純化化合物分別與適合鹼或酸反應來製備。此外，式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽可在進一步處理游離酸或鹼形式期間製備，例如在製成醫藥調配物期間當場製備。

如本文所用，片語「連接於苯并咪唑之5或6位置」係指在以下結構中所示之5或6位置連接指定取代基：



如本文所用，術語「治療」係指預防病狀、改善或穩定指定病狀、減少或消除病狀之症狀、減緩或消除病狀之進展及預防或延遲先前罹病患者或個體中病狀之復發。在一個實施例中，治療係指改善或

穩定指定病狀，減少或消除病狀之症狀或減緩或消除病狀之進展。

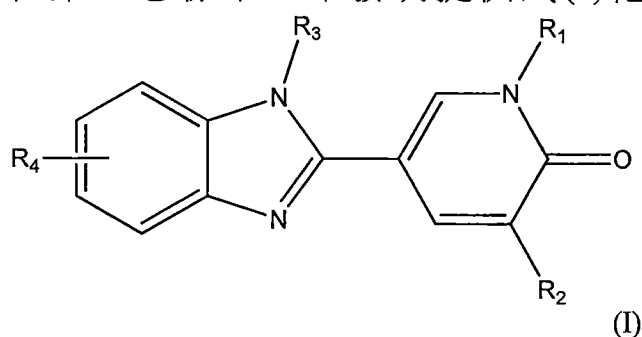
如本文所用，術語「治療有效量」係指式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之如下量，其將在動物或人體中引發所要生物學反應。

如本文所用，術語「個體」係指動物或人體。

應瞭解，在本文中提及「本發明化合物」意謂游離鹼或鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)形式之式(I)化合物。

## 本發明之說明

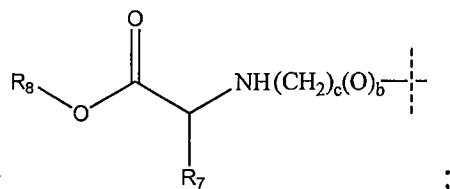
在第一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其鹽：



其中

$R_1$ 及 $R_2$ 各獨立地為氫或甲基，其限制條件為 $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者為甲基；

$R_3$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、環烷基、雜環烷基或  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；



$R_4$ 連接於苯并咪唑之5或6位置且表示

$R_5$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷

氧基、鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 及 $-\text{COCH}_3$ ；

$\text{R}_7$  為氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_g$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_h$  雜環烷基或  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{R}_{15}$ ；

$\text{R}_8$  為氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、環烷基、雜環烷基或  $-\text{CHR}_{16}\text{R}_{17}$ ，其中該  $\text{C}_{1-6}$  烷基視情況經  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基取代，且其中  $\text{R}_{16}$  為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基，且  $\text{R}_{17}$  為環烷基或雜環烷基；

$\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$  及  $\text{R}_{18}$  各獨立地為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；

$\text{R}_{13}$  為氫、羥基、 $\text{CH}_2\text{OR}_{18}$ 、鹵基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $1H$ -咪唑-4-基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SeH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、苯基或 4-羥基苯基，其中該  $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基或羥基、 $-\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$  或  $-\text{SCH}_3$ ；

$a$  為 0、1、2 或 3；

$b$  為 0 或 1；

$c$  為 1、2 或 3，其限制條件為當  $b$  為 1 時， $c$  為 2 或 3；

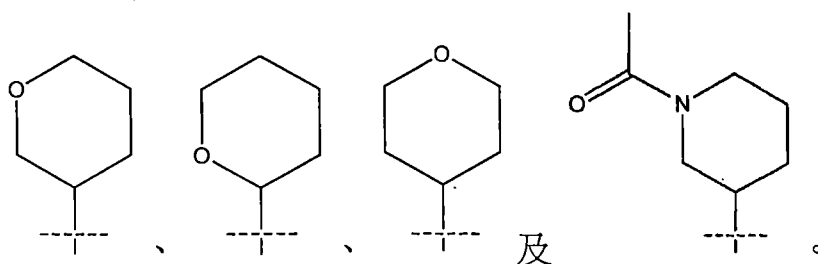
$d$  及  $e$  各獨立地為 1 或 2；且

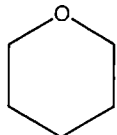
$g$  及  $h$  各獨立地為 0、1 或 2。

在本發明之另一態樣中， $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  各為甲基。

在另一實施例中， $\text{R}_3$  表示 5 或 6 員雜環烷基或基團  $-\text{CHR}_5\text{R}_6$ ，其中  $\text{R}_5$  表示氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基，且  $\text{R}_6$  表示 5 或 6 員雜環烷基，此外其中該雜環烷基可視情況經  $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  取代。

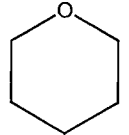
在另一實施例中， $\text{R}_6$  選自由以下組成之群：





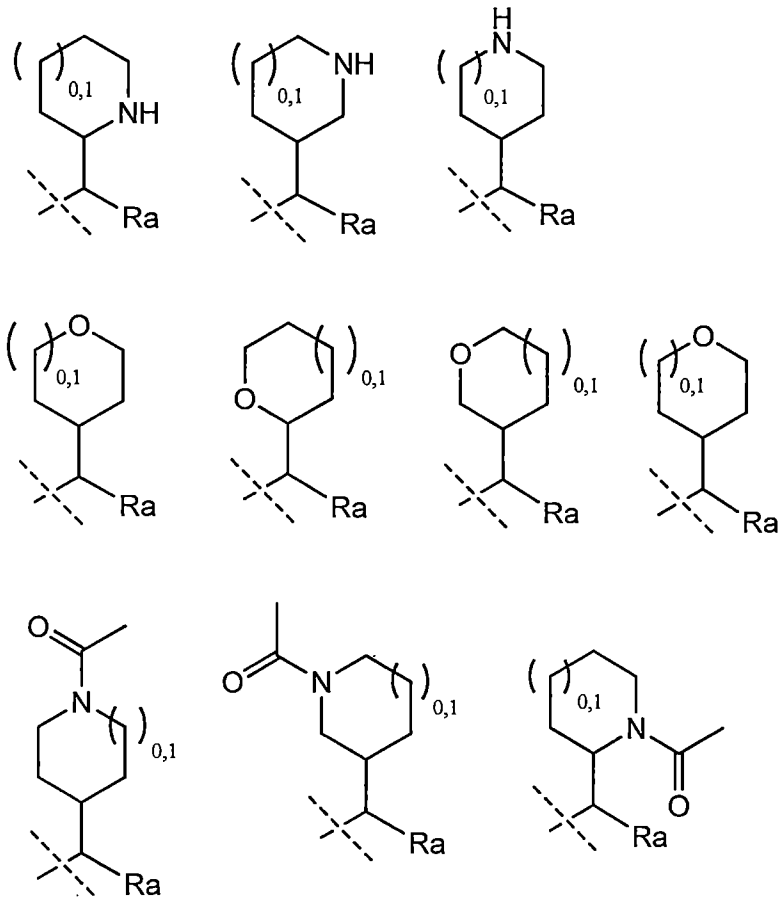
在本發明之另一實施例中， $R_6$ 為：

在本發明之另一實施例中， $R_3$ 為基團- $CHR_5R_6$ ，其中 $R_5$ 為氫，且



$R_6$ 為

在本發明之另一實施例中， $R_3$ 選自由以下組成之群：



其中 $R_a$ 表示氫或 $C_{1-3}$ 烷基。

在本發明之另一態樣中， $R_5$ 為氫。

在本發明之另一態樣中， $R_3$ 為基團- $CHR_5(CH_2)_aR_6$ ，且此外其中 $R_5$ 為- $(CH_2)_dOR_9$ ， $a$ 為0，且 $R_6$ 為- $(CH_2)_eOR_{10}$ 。

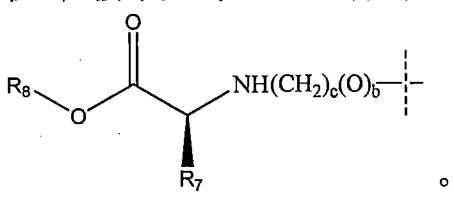
在本發明之另一態樣中， $R_5$ 及 $R_6$ 各表示- $CH_2OCH_3$ 。

在本發明之另一態樣中， $R_4$ 連接於苯并咪唑之5位置。

在本發明之另一態樣中，b為0。

在本發明之另一態樣中，c為1。

在本發明之另一態樣中，R<sub>4</sub>表示：



在本發明之另一態樣中，R<sub>7</sub>為氫、甲基、異丙基、第二丁基、異丁基、-CH<sub>2</sub>-苯基、-CH<sub>2</sub>-4-羥基苯基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>SeH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>-1*H*-咪唑-4-基。

在本發明之另一態樣中，R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH。

在本發明之另一態樣中，R<sub>7</sub>為-CH(CH<sub>3</sub>)OH。

在本發明之另一態樣中，R<sub>7</sub>為(*R*)-1-羥基乙基。

在本發明之另一態樣中，R<sub>8</sub>為氫。

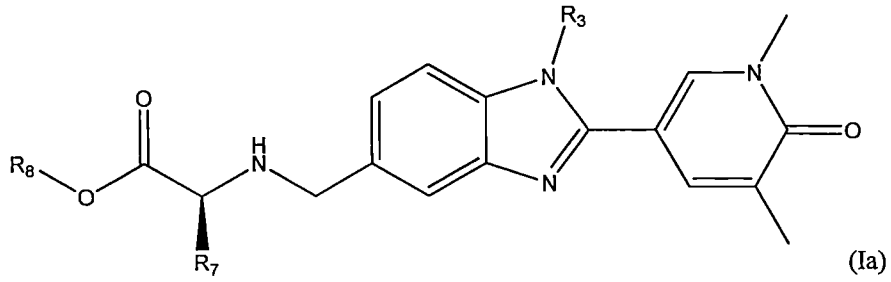
在本發明之另一態樣中，R<sub>8</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基或環烷基。

在本發明之另一態樣中，R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基或環戊基。

在本發明之另一態樣中，R<sub>8</sub>為異丙基。

本發明涵蓋上文所提及取代基之所有組合。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



其中

$R_3$  為環烷基、雜環烷基或基團  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ；

$R_5$  為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基；

$R_6$  為環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  及  $-\text{COCH}_3$ ；

$R_7$  為氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_g$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_h$  雜環烷基或  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{R}_{15}$ ；

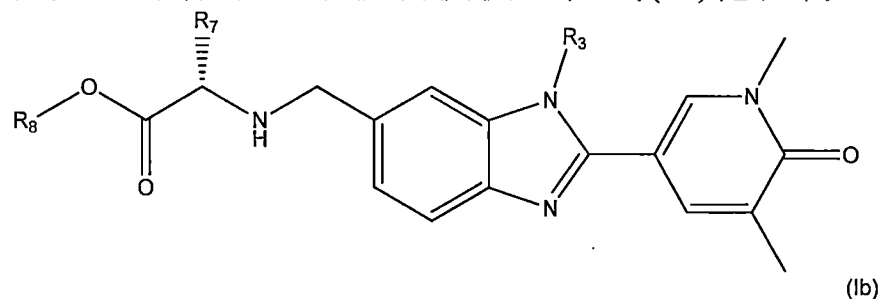
$R_8$  為氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、環烷基或雜環烷基，其中該  $\text{C}_{1-6}$  烷基視情況經  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基取代；

$R_{13}$  為氫、羥基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_{18}$ 、鹵基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $1H$ -咪唑-4-基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SeH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、苯基或 4-羥基苯基，其中該  $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基、羥基、 $-\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$  或  $-\text{SCH}_3$ ；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{18}$  各獨立地為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；且

$a$ 、 $g$  及  $h$  各獨立地為 0、1 或 2。

在另一態樣中，本發明提供一種式 (Ib) 化合物：



其中

$R_3$  為環烷基、雜環烷基或基團  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ；

$R_5$  為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基；

$R_6$  為環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  及  $-\text{COCH}_3$ ；

$R_7$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $-(CH_2)_g$  環烷基、 $-(CH_2)_h$  雜環烷基或  $CR_{13}R_{14}R_{15}$ ；

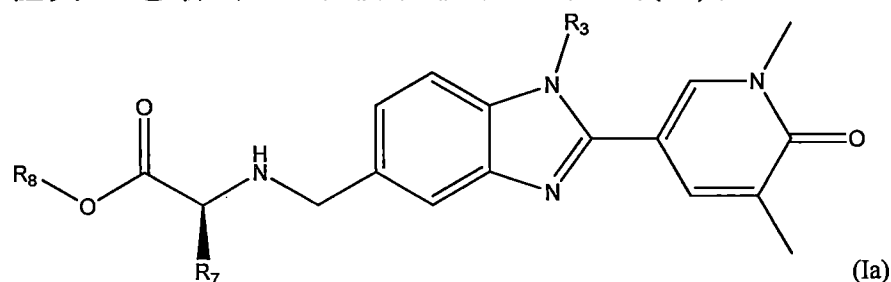
$R_8$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基或雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基視情況經  $C_{1-3}$  烷氧基取代；

$R_{13}$  為氫、羥基、 $-CH_2OR_{18}$ 、鹵基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $1H$ -咪唑-4-基、 $-SH$ 、 $-SeH$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、苯基或4-羥基苯基，其中該  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基、羥基、 $-NHC(=NH_2)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$  或  $-SCH_3$ ；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{18}$  各獨立地為氫或  $C_{1-3}$  烷基；且

$a$ 、 $g$  及  $h$  各獨立地為0、1或2。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



其中

$R_3$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、環烷基、雜環烷基或  $CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；

$R_5$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基或  $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、鹵基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$  及  $-COCH_3$ ；

$R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$  或  $-C(CH_3)_2OH$ ；

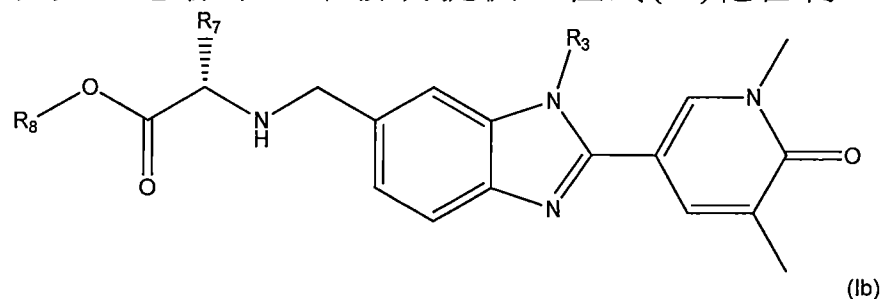
$R_8$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基或雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基視情況經  $C_{1-3}$  烷氧基取代；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  及  $R_{12}$  各獨立地為氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$a$  為 0、1 或 2；且

$d$  及  $e$  各獨立地為 1 或 2。

在另一態樣中，本發明提供一種式 (Ib) 化合物：



其中

$R_3$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、環烷基、雜環烷基或  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；

$R_5$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基或  $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、鹵基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$  及  $-COCH_3$ ；

$R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$  或  $-C(CH_3)_2OH$ ；

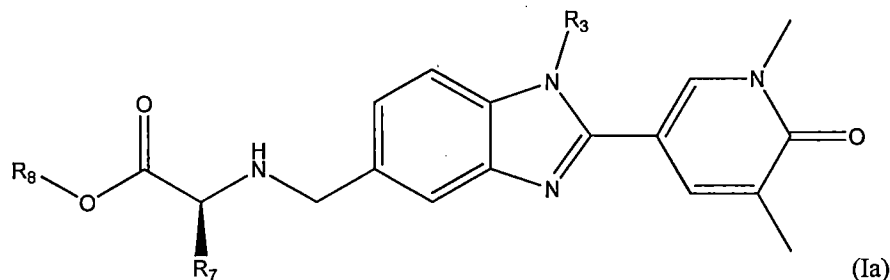
$R_8$  為氫、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基或雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基視情況經  $C_{1-3}$  烷氧基取代；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  及  $R_{12}$  各獨立地為氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$a$  為 0、1 或 2；且

$d$  及  $e$  各獨立地為 1 或 2。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



其中

$R_3$  為環烷基、雜環烷基或  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ；

$R_5$  為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；

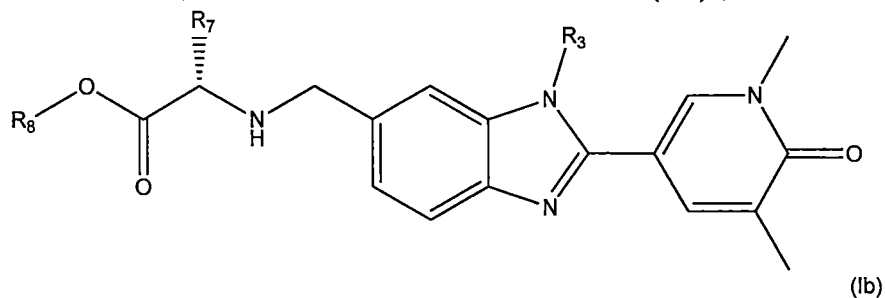
$R_6$  為環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  及  $-\text{COCH}_3$ ；

$R_7$  為  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  或  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

$R_8$  為氫、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、環烷基或雜環烷基，其中該  $\text{C}_{1-6}$  烷基視情況經  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基取代；且

$a$  為 0、1 或 2。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ib)化合物：



其中

$R_3$  為環烷基、雜環烷基或  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ；

$R_5$  為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；

$R_6$  為環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷

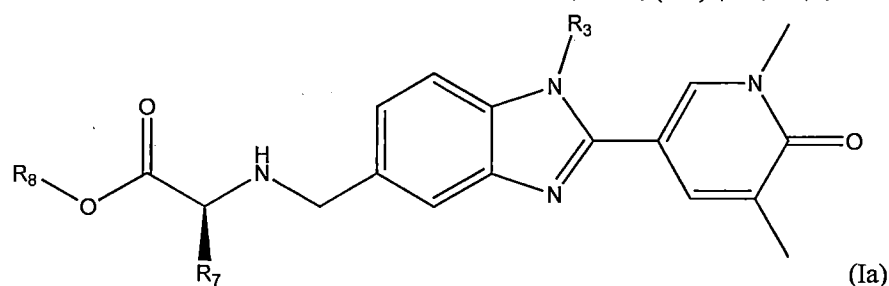
氧基、鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 及 $-\text{COCH}_3$ ；

$\text{R}_7$  為  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

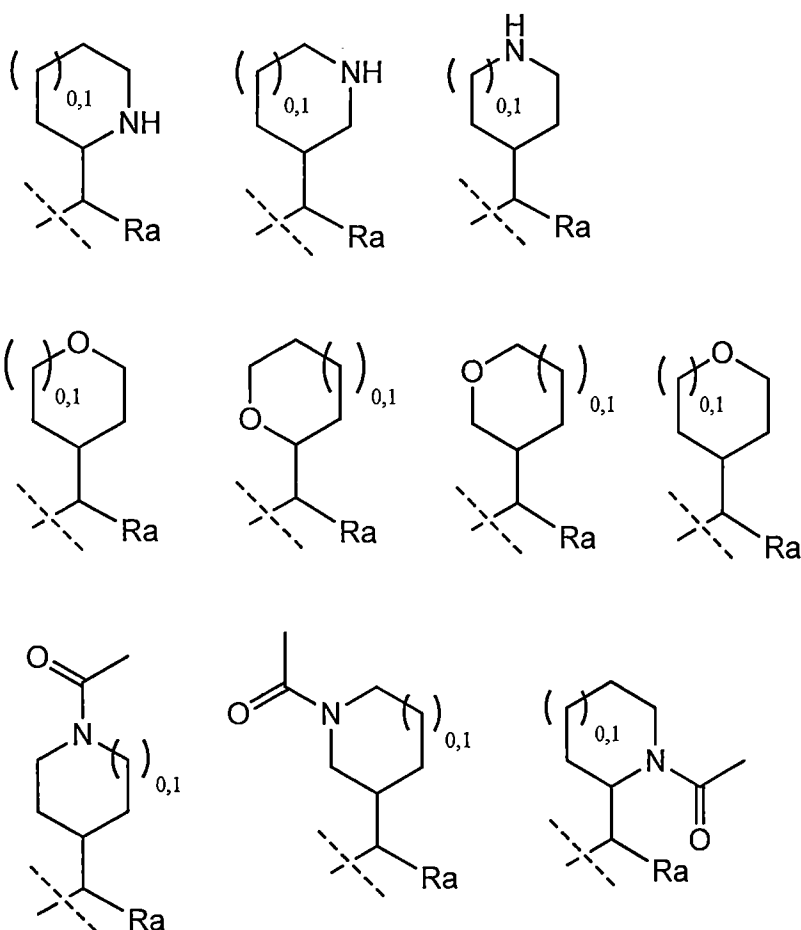
$\text{R}_8$ 為氫、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、環烷基或雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基視情況經 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基取代；且

$a$ 為0、1或2。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



其中 $\text{R}_3$ 選自由以下組成之群：

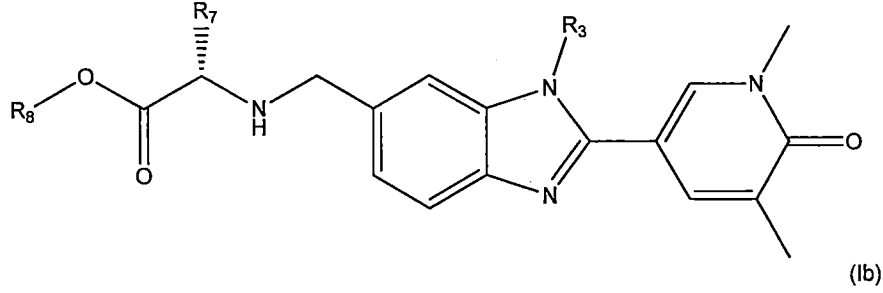


其中 $\text{Ra}$ 為氫或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；

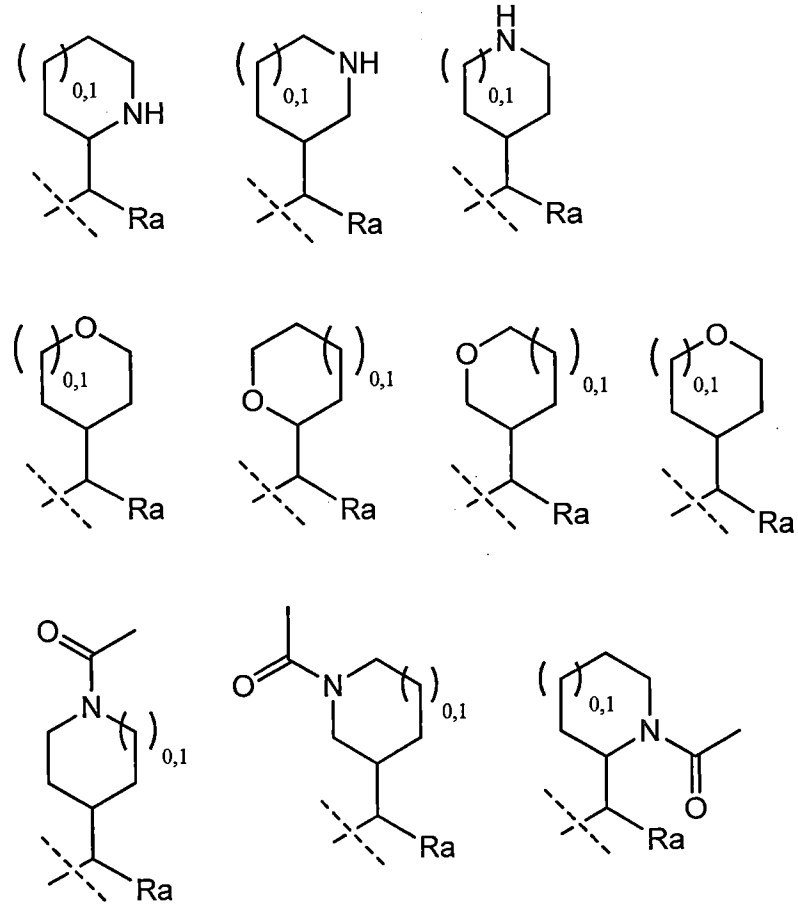
R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且

R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丁基、環戊基或-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ib)化合物：



其中R<sub>3</sub>選自由以下組成之群：

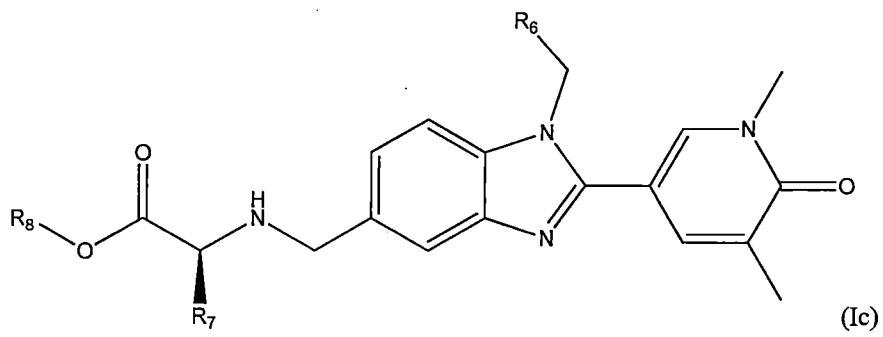


其中Ra為氫或C<sub>1-3</sub>烷基；

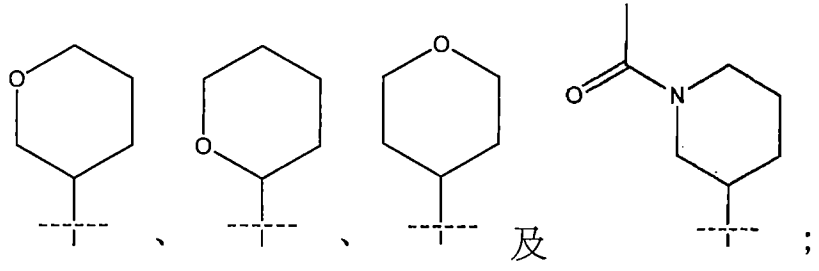
R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且

R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丁基、環戊基或-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ic)化合物：

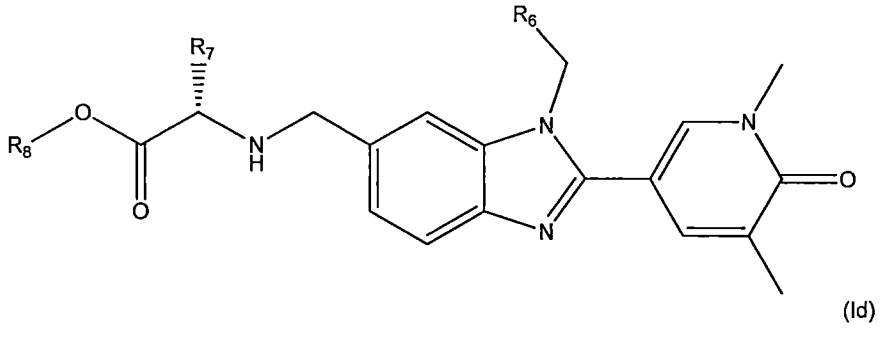


其中R<sub>6</sub>選自由以下組成之群：

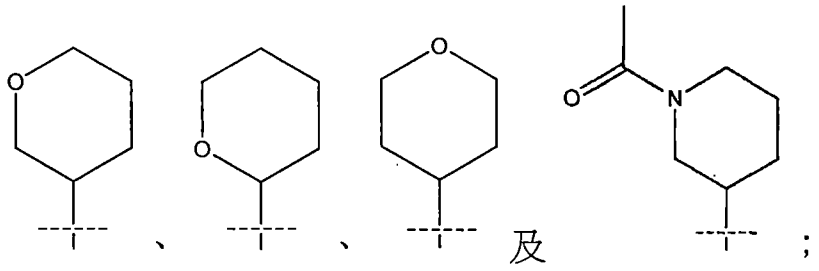


R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且  
R<sub>8</sub>為氫、C<sub>3-6</sub>烷基或環烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Id)化合物：

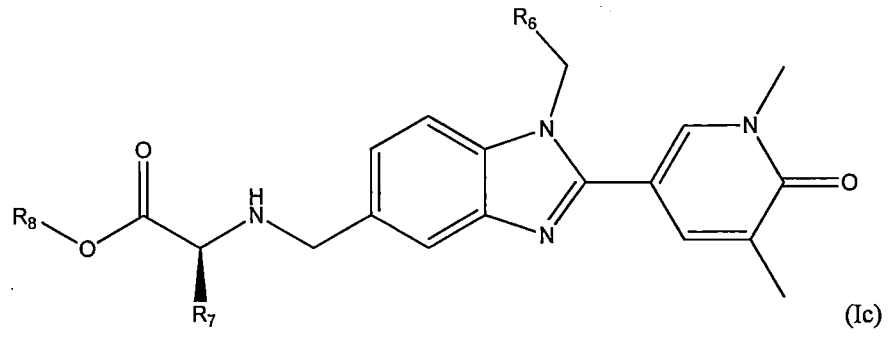


其中R<sub>6</sub>選自由以下組成之群：

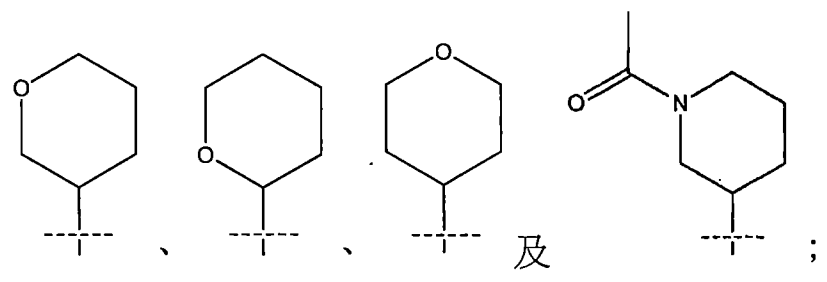


R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且  
R<sub>8</sub>為氫、C<sub>3-6</sub>烷基或環烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Ic)化合物：

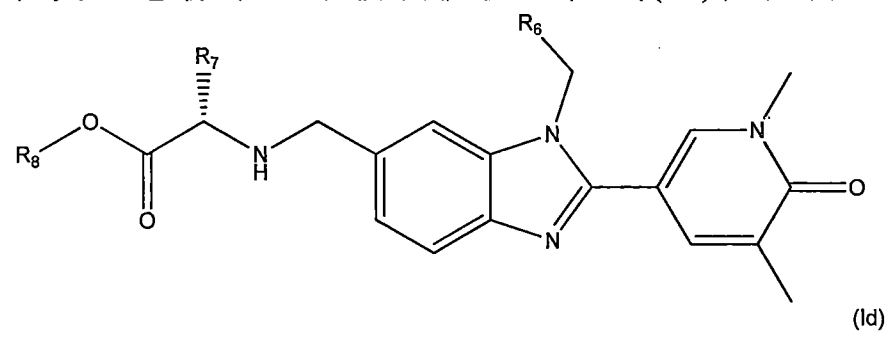


其中R<sub>6</sub>選自由以下組成之群：

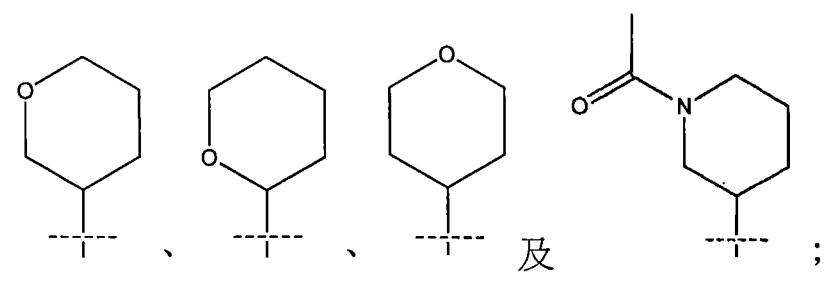


R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且  
R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基或環戊基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(Id)化合物：

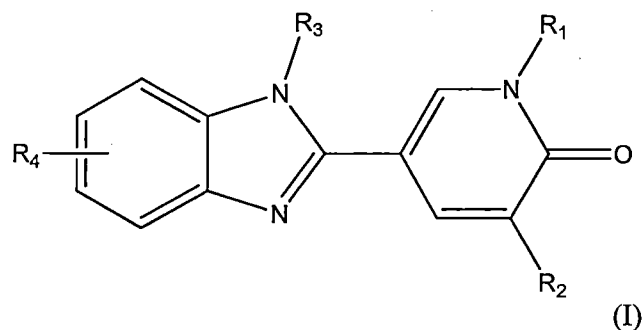


其中R<sub>6</sub>選自由以下組成之群：



R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH；且  
R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基或環戊基。

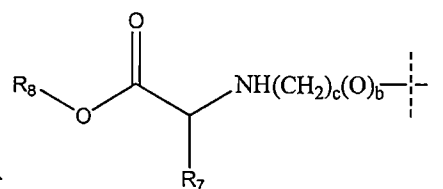
在另一實施例中，本發明係針對式(I)化合物及其鹽：



其中

$R_1$ 及 $R_2$ 各獨立地為氫或甲基，其限制條件為 $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者為甲基；

$R_3$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、環烷基、雜環烷基或  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；



$R_4$ 連接於苯并咪唑之5或6位置且表示

$R_5$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、鹵基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 及 $-COCH_3$ ；

$R_7$  為 氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $-(CH_2)_g$  環烷基、 $-(CH_2)_h$  雜環烷基或  $CR_{13}R_{14}R_{15}$ ；

$R_8$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基、雜環烷基或 $-CHR_{16}R_{17}$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經 $C_{1-3}$ 烷氧基取代，且其中 $R_{16}$ 為氫或 $C_{1-3}$ 烷基，且 $R_{17}$ 為環烷基或雜環烷基；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 及 $R_{18}$ 各獨立地為氫或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R_{13}$ 為氫、羥基、 $-CH_2OR_{18}$ 、鹵基、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、1*H*-咪唑-

4-基、-SH、-SeH、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基或4-羥基苯基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基或羥基、-NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>或-SCH<sub>3</sub>；

a為0、1、2或3；

b為0或1；

c為1、2或3，其限制條件為當b為1時，c為2或3；

d及e各獨立地為1或2；且

g及h各獨立地為0、1或2。

式(I)化合物之特定實例為：

(2S,3R)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基}胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[(2-{{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3S)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基}胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基}胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-甲基丁酸丙-2-基酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲氧基丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸2,2-二甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2R,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷

-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸(2S)-丁-2-基酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲氧基丙酸環戊酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲基丁酸(2S)-1-甲氧基丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2R,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(1R)-1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-

2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(1R)-1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2,2-二甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環戊酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-羥基-2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([(1-[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-[(1-[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-4-氯-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)丁酸丙-2-基酯；

(2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-  
{[(2R)-4-甲基嗎啉-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥  
基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷  
-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環  
戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷  
-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷  
-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-  
噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸2-甲基  
丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3S)-  
哌啶-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基  
酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷  
-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環  
戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-  
噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧  
雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2R)-  
噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧  
雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲

氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3S)-哌啶-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲氧基丙酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3S)-

氧雜環戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-甲氧基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-3-羥基-2-([2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)丁酸丙-2-基酯；

(2S,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環戊烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環戊烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；及

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯或其鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種化合物或其鹽，其選自由以下組成之群：

(2S,3R)-2-{[(1-[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(3S)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-{[(1-[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-{[(1-[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸丙-2-基

酯；

(2S,3R)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基}胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基}胺基}-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-{{(1-{{(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基}甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基}胺基}-3-甲基丁酸丙-2-基酯；

(2S)-2-[(2-{{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲氧基丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2,2-二甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(2-{{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-[(2-{{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-

4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-{{(1-{[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

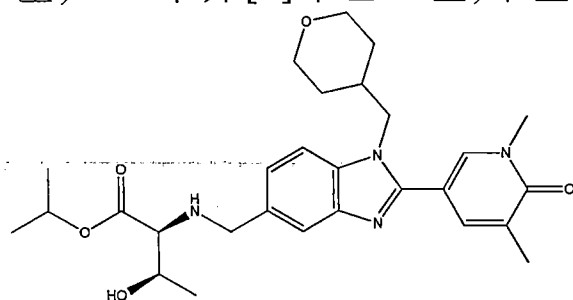
(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2R,3S)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸環丁酯；及

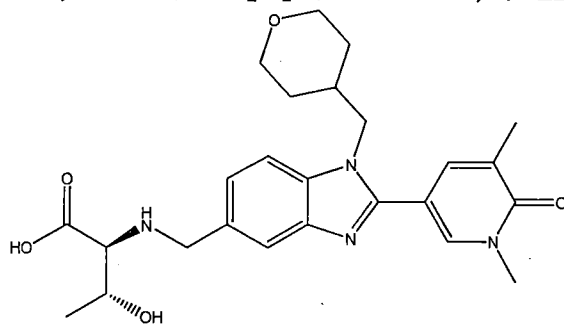
(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸(3S)-氧雜環戊烷-3-基酯。

在另一實施例中，本發明提供一種化合物，其為下式之(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



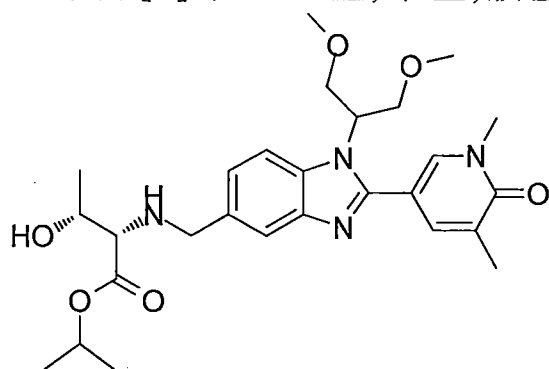
或其鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：



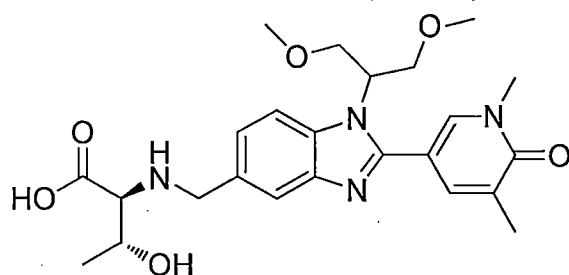
或其鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



或其鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：



或其鹽。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為游離鹼形式。在一個

實施例中，游離鹼形式之式(I)化合物為實例1至324之化合物中之任一者。

式(I)化合物之鹽包括醫藥學上可接受之鹽及可不為醫藥學上可接受但可適用於製備式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽的鹽。

在本發明之一個實施例中，式(I)化合物為醫藥學上可接受之鹽的形式。在一個實施例中，實例1至324中之任一者的化合物為醫藥學上可接受之鹽的形式。

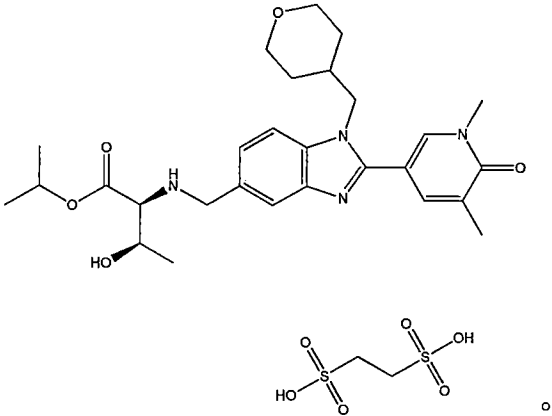
式(I)化合物可含有酸性或鹼性官能基，因此，熟習此項技術者應瞭解可製備式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽可具有例如改良之穩定性、溶解性及/或結晶度，從而有助於開發成藥物。

式(I)化合物可含有鹼性官能基且可能能夠藉由用適合酸(無機或有機酸)處理形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。代表性醫藥學上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、丙烯酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、對胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、草酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、萘甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、杏仁酸鹽、丹寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、依託酸鹽、甲烷磺酸鹽(甲磺酸鹽)、乙烷磺酸鹽(乙磺酸鹽)、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、對胺基苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽)及萘-2-磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為1,2-

乙烷二磺酸鹽(乙二磺酸鹽)。

式(I)化合物可含有酸性官能基且醫藥學上可接受之適合鹽包括此類酸性官能基之鹽。代表性鹽包括醫藥學上可接受之金屬鹽，諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅鹽；醫藥學上可接受之有機一級、二級及三級胺，包括脂族胺、芳族胺、脂族二胺及羥基烷基胺，諸如甲胺、乙胺、2-羥基乙胺、二乙胺、TEA、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺及環己胺。

在一個實施例中，提供一種化合物，其為下式之(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



在一個實施例中，提供一種(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽的結晶固態形式。

在另一實施例中，提供一種(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽的結晶固態形式，其藉由在表1中所示之2θ值處具有顯著繞射峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖案表徵。

表1：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四

氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽的XRPD峰表

| 位置/ $^{\circ}2\theta$ | d-間距[Å] | 位置/ $^{\circ}2\theta$ | d-間距[Å] |
|-----------------------|---------|-----------------------|---------|
| 5.4                   | 16.5    | 24.9                  | 3.6     |
| 8.8                   | 10.1    | 25.1                  | 3.5     |
| 9.9                   | 8.9     | 25.7                  | 3.5     |
| 11.0                  | 8.1     | 25.9                  | 3.4     |
| 11.6                  | 7.7     | 26.4                  | 3.4     |
| 13.5                  | 6.6     | 26.7                  | 3.3     |
| 13.8                  | 6.4     | 26.9                  | 3.3     |
| 15.0                  | 5.9     | 27.5                  | 3.2     |
| 15.7                  | 5.6     | 28.1                  | 3.2     |
| 16.0                  | 5.6     | 28.5                  | 3.1     |
| 16.9                  | 5.2     | 30.2                  | 3.0     |
| 18.0                  | 4.9     | 32.2                  | 2.8     |
| 18.4                  | 4.8     | 32.9                  | 2.7     |
| 18.6                  | 4.8     | 33.2                  | 2.7     |
| 19.2                  | 4.6     | 33.6                  | 2.7     |
| 19.4                  | 4.6     | 34.3                  | 2.6     |
| 19.8                  | 4.5     | 34.8                  | 2.6     |
| 20.4                  | 4.3     | 35.4                  | 2.5     |
| 20.9                  | 4.3     | 35.7                  | 2.5     |
| 21.1                  | 4.2     | 36.4                  | 2.5     |
| 21.3                  | 4.2     | 37.8                  | 2.4     |
| 22.0                  | 4.0     | 38.3                  | 2.4     |
| 22.4                  | 4.0     | 38.7                  | 2.3     |
| 22.9                  | 3.9     | 39.1                  | 2.3     |
| 23.4                  | 3.8     |                       |         |

在另一實施例中，提供一種(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽的結晶固態形式，其藉由在5.4、8.8、9.9、11.6、13.8、16.9、18.0、16.6、19.1、19.4、19.8、20.4、20.9、21.3、22.0、22.4、22.9、23.4、24.9及25.1度 $\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 實驗誤差之 $2\theta$ 值處具有顯著繞射峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖案表徵。

關於適合鹽之評述，請參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)。本發明在其範疇內包括式(I)化合物之鹽的所有可能化學計量及非化學計量形式。

鹽可使用此項技術中熟知技術(例如藉由自溶液沈澱繼而過濾，或藉由蒸發溶劑)形成。

應瞭解，多種有機化合物可與溶劑形成複合物，該等有機化合物在所述溶劑中反應或自其沈澱或結晶。此等複合物稱為「溶劑合物」。舉例而言，與水之複合物稱為「水合物」。可使用具有高沸點之溶劑及/或具有形成氫鍵之高傾向的溶劑(諸如水、乙醇、異丙醇及*N*-甲基吡咯啉酮)形成溶劑合物。鑑別溶劑化之方法包括(但不限於)NMR及微量分析。式(I)化合物或其鹽可以溶劑化及非溶劑化形式存在。

本發明之一些化合物可以互變異構形式存在。應瞭解，本發明涵蓋本發明化合物之所有互變異構體，無論個別互變異構體形式或其混合物形式。

本發明化合物可為結晶或非晶形式。本發明化合物之熱力學上最穩定結晶形式備受關注。

本發明化合物之結晶形式可使用如下多種習知分析技術表徵及區分，包括(但不限於)X射線粉末繞射(XRPD)、紅外光譜法(IR)、拉曼光譜法(Raman spectroscopy)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)及固態核磁共振(ssNMR)。

本發明亦包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的所有適合同位素變體。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的同位素變體定義為至少一個原子經具有相同原子數但原子質量與自然界中通常發現之原子質量不同之原子置換者。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，分別諸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ 。式(I)化合物或其鹽或溶劑合物之某些同位素變體(例如其中併入諸如 $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ 之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。氚化(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即 $^{14}\text{C}$ )同位素因

其製備簡易性及可偵測性而尤其較佳。此外，經同位素(諸如氘，亦即 $^2\text{H}$ )取代可獲得由較高代謝穩定性產生之特定治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低，因此在某些情況下可較佳。式(I)化合物或其醫藥學鹽之同位素變體可通常藉由習知程序(諸如藉由說明性方法或藉由以下實例中所述之製法使用適合試劑之適當同位素變體)製備。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)且可因此以個別對映異構體、非對映異構體形式或其他立體異構形式或其混合物形式存在。對掌性中心(諸如對掌性碳原子)亦可存在於取代基(諸如烷基)中。若式(I)化合物中或本文所說明之任何化學結構中所存在的對掌性中心的立體化學未指定，則該結構意欲涵蓋所有個別立體異構體及其所有混合物。因此，含有一或多個對掌性中心之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以外消旋混合物、對映異構增濃混合物形式或對映異構純個別立體異構體形式使用。

含有一或多個不對稱中心之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的個別立體異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法解析。舉例而言，此類解析可(1)藉由形成非對映異構鹽、複合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構體特異性試劑選擇性反應(藉由酶促氧化或還原)；或(3)藉由於對掌性環境中(例如於對掌性支撐件(諸如具有結合之對掌性配體之矽膠)上或在對掌性溶劑存在下)進行氣體-液體或液相層析進行。熟習此項技術者應瞭解，若藉由上述分離程序中之一者將所要立體異構體轉化為另一化學實體，則需要另一步驟釋放所要形式。或者，特定立體異構體可藉由使用光活性試劑、受質、催化劑或溶劑不對稱合成或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一對映異構體來合成。

本文所述之某些本發明化合物具有有助於化合物透過細胞壁之 $\alpha$ 胺基酸酯。在細胞內時，酯藉由胞內羧酸酯酶水解而釋放母酸。由於其電荷，母酸之滲透性降低，因此保留在細胞內，在細胞中其變得更濃，從而得到增加之效能及作用持續時間。即使包含 $\alpha$ 胺基酸酯之本發明化合物藉由胞內酯酶轉化為其相應羧酸，酯與其相應酸均充當含溴域蛋白之BET家族的抑制劑。在一個實施例中，本發明化合物能夠抑制含溴域蛋白之四個已知BET家族(例如BRD2、BRD3、BRD4及BRDt)中之一或多者與例如乙醯化離胺酸殘基之結合。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽能夠抑制BRD4與其同源乙醯化離胺酸殘基之結合。本發明化合物相較於已知BET抑制劑可具有改良之概況，例如某些化合物可具有以下特性中之一或多者：

- (i)有效BET抑制活性；
- (ii)除蛋白質之BET家族外對其他已知含溴域蛋白的選擇性；
- (iii)相較於其他BET家族成員對特定BET家族成員之選擇性；
- (iv)對任何既定BET家族成員之一個結合域的選擇性(亦即BD1相比於BD2或反之)；
- (v)改良之可開發性(例如適宜溶解性概況、藥物動力學及藥效學)；或
- (vi)減少之副作用概況。

此外，某些本發明化合物可抑制除蛋白質之BET家族外的其他已知含溴域蛋白，諸如與鋅指域蛋白2A相鄰之溴域(BAZ2A)。

本發明化合物包含連接在苯并咪唑核心之5或6位的 $R_4$ 取代基，其表示 $\alpha$ 胺基酸酯基且捕獲相應羧酸。 $R_4$ 之 $\alpha$ 胺基酸酯的特定結構確保該酯由含有羧酸酯酶hCE-1之細胞水解且不會由含有非hCE-1之其他羧酸酯酶(諸如hCE-2及hCE-3)的細胞水解。此特性使得本發明化合物可選擇性靶向表現hCE-1之細胞，諸如巨噬細胞、單核球及樹突狀細

胞。

羧酸酯酶hCE-2及hCE-3具有廣泛表現模式，而hCE-1高度表現於肝臟、肺及骨髓中，但重要的是僅發現於某些類型之細胞中，諸如單核球、巨噬細胞及樹突狀細胞。

$\alpha$ 胺基酸酯基之結構、尤其位置 $R_7$ 及 $R_8$ 處之取代模式可決定化合物在含有hCE-1之細胞內之水解速率，且所要水解速率可視所選投藥途徑而不同。

hCE-1存在於肝細胞中，因此，對於經口投與之化合物，需要具有較慢水解速率之酯基來確保首過代謝後足量化合物進入血流。

在本發明之一個實施例中，若 $R_7$ 表示環烷基、雜環烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ，則可獲得經口投與化合物之所要水解速率，其中 $R_{13}$ 為氫、羥基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基可視情況經鹵基或羥基取代；且 $R_{14}$ 及 $R_{15}$ 獨立地為氫或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基，其限制條件為 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 及 $R_{15}$ 中之至少兩者不為氫。在另一實施例中， $R_7$ 表示異丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、第二丁基、第三丁基、第三戊基、第二戊基、3-戊基或環烷基。類似地， $R_8$ 可表示 $-\text{CHR}_{16}R_{17}$ ，其中 $R_{16}$ 為 $\text{C}_{1-3}$ 烷基，且 $R_{17}$ 為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、環烷基、雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基視情況經 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基取代，或 $R_{16}$ 及 $R_{17}$ 與其所連接之碳原子一起形成環烷基或雜環烷基。在另一實施例中， $R_8$ 表示異丙基、第二丁基、第二戊基、3-戊基或環烷基。

在一個實施例中，本發明亦包括包含 $\alpha$ 胺基酸酯之例示性共價共軛物(亦即包含 $\alpha$ 胺基酸酯之實例1至324的共價共軛物)的各相應酸。

## 用途說明

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為BET抑制劑，因此可在治療與全身性或組織發炎、對感染或低氧產生發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化有關之多種疾病或病狀中及預防及治療病毒感

染中具有治療效用。

BET抑制劑可適用於治療多種急性或慢性自體免疫或發炎性病狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、肺動脈高血壓(PAH)、多發性硬化、發炎性腸病(克隆氏症(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性氣管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮膚炎(包括異位性皮膚炎)、禿髮、白斑病、大皰性皮膚病、腎炎、脈管炎、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、抑鬱、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、視網膜中央靜脈栓塞、視網膜分支靜脈栓塞、歐文-加斯症候群(Irvine-Gass syndrome)(白內障後及手術後)、色素性視網膜炎、睫狀體扁平部炎、鳥槍彈樣視網膜脈絡膜病變、視網膜前膜、黃斑囊樣水腫、旁中心凹毛細管擴張、牽引性黃斑病、玻璃體黃斑牽引症候群、視網膜剝離、視神經視網膜炎、特發性黃斑水腫、視網膜炎、眼部乾燥(乾眼症)、春季角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、葡萄膜炎(諸如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、後葡萄膜炎、葡萄膜炎相關黃斑水腫)、鞏膜炎、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑水腫、年齡相關之黃斑營養不良、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病、巨細胞動脈炎、包括狼瘡性腎炎之腎炎、涉及器官之脈管炎(諸如絲球體腎炎)、包括巨細胞動脈炎之脈管炎、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、壞疽性膿皮病、涉及器官之脈管炎及移植器官之急性排斥反應。BET抑制劑用於治療類風濕性關節炎之用途備受關注。

在一個實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀為經由調

節APO-A1引起之脂質代謝病症，諸如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀為呼吸病症，諸如哮喘或慢性阻塞性氣管疾病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀為全身性發炎性病症，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化或發炎性腸病(克隆氏症及潰瘍性結腸炎)。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀為多發性硬化。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀為I型糖尿病。

BET抑制劑可適用於治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀，諸如敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多器官功能障礙症候群、毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、爆發性肝炎、灼傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病、赫氏反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染(諸如流感、帶狀疱疹、單純性疱疹及冠狀病毒)有關之SIRS。在一個實施例中，涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀為急性敗血症。

BET抑制劑可適用於治療與局部缺血再灌注損傷有關之病狀，諸如心肌梗塞、腦血管缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心肺旁路程序、肺、腎、肝、胃腸或周肢栓塞。

BET抑制劑可適用於治療纖維化病狀諸如特發性肺部纖維化、腎

纖維化、手術後狹窄、癍痕瘤癍痕形成、硬皮病(包括硬斑病)、心臟纖維化及囊腫性纖維化。

BET抑制劑可適用於治療病毒感染，諸如單純性疱疹感染及再活化、唇疱疹、帶狀疱疹感染及再活化、水痘、帶狀疱疹、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、子宮頸贅瘤、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染(諸如牛痘及天花及非洲豬熱病毒)。在一個實施例中，病毒感染為HPV感染皮膚或子宮頸上皮。在另一實施例中，病毒感染為潛在HIV感染。

BET抑制劑可適用於治療癌症，包括血液癌症(諸如白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤)、上皮癌(包括肺、乳房及結腸癌瘤)、中線癌瘤、間質、肝、腎及神經腫瘤。

BET抑制劑可適用於治療一或多種如下癌症，其選自腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、發炎性乳癌、結腸直腸癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管母細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白細胞白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞性白血病、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、混合譜系白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性

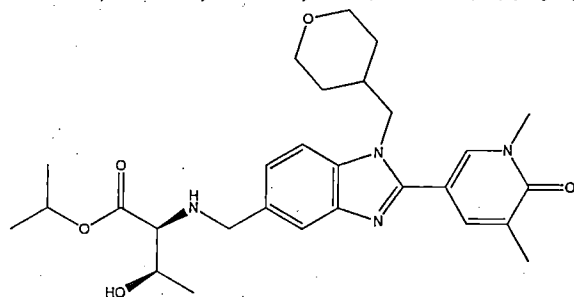
淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、口腔癌、口腔之癌症、GIST (胃腸基質腫瘤)、NUT-中線癌瘤及睪丸癌。

在一個實施例中，癌症為白血病，例如選自急性單核細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病及混合譜系白血病(MLL)之白血病。在另一實施例中，癌症為NUT-中線癌瘤。在另一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症一種肺癌，諸如小細胞肺癌(SCLC)。在另一實施例中，癌症為神經母細胞瘤。在另一實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。在另一實施例中，癌症為子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為食道癌。在另一實施例中，癌症為卵巢癌。在另一實施例中，癌症為乳癌。在另一實施例中，癌症為結腸直腸癌。

在一個實施例中，經指示使用BET抑制劑之疾病或病狀係選自與全身性發炎反應症候群相關之疾病，諸如敗血症、灼傷、胰臟炎、嚴重創傷、出血及局部缺血。在此實施例中，在診斷時投與BET抑制劑以降低SIRS發病率、休克、多器官功能障礙症候群之發作(其包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟及胃腸損傷之發作)及死亡。在另一實施例中，在與敗血症、出血、廣泛組織破壞、SIRS或MODS(多器官功能障礙症候群)之高風險相關之手術或其他程序之前投與BET抑制劑。在一特定實施例中，經指示使用BET抑制劑之疾病或病狀為敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一實施例中，BET抑制劑指示用於治療急性或慢性胰臟炎。在另一個實施例中，BET抑制劑指定用於治療灼傷。

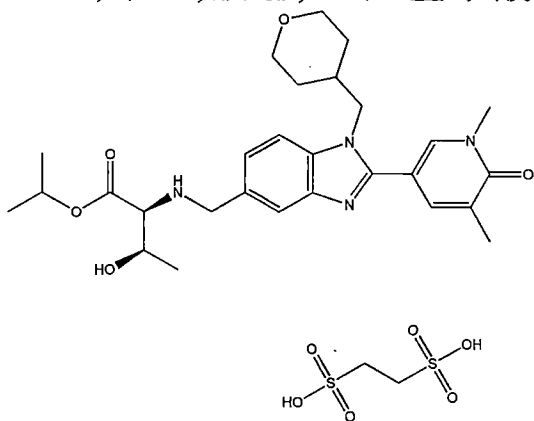
在另一態樣中，本發明亦提供一種用於療法中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



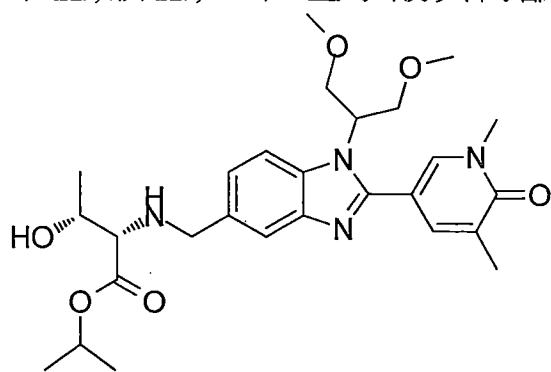
或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

在另一態樣中，本發明提供下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽：



其用於療法中。

在另一態樣中，本發明提供下式之(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療經指示使用溴域抑制劑、尤其BET抑制劑之疾病或病狀，包括上列適應症中之每一者及全部。

在另一態樣中，本發明亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療自體免疫及發炎性疾病以及癌症。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療類風濕性關節炎。

在另一態樣中，本發明係針對一種治療自體免疫或發炎性疾病或癌症之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在又另一態樣中，本發明係針對一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係針對式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療自體免疫或發炎性疾病或癌症之藥物。

在另一態樣中，本發明係針對式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療類風濕性關節炎之藥物。

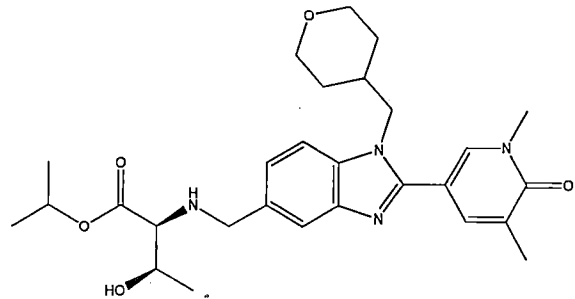
#### **醫藥組合物/投藥途徑/劑量**

儘管有可能為了用於療法中，式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽可以化學原料形式投與，但通常將活性成分以醫藥組合物形式提供。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受

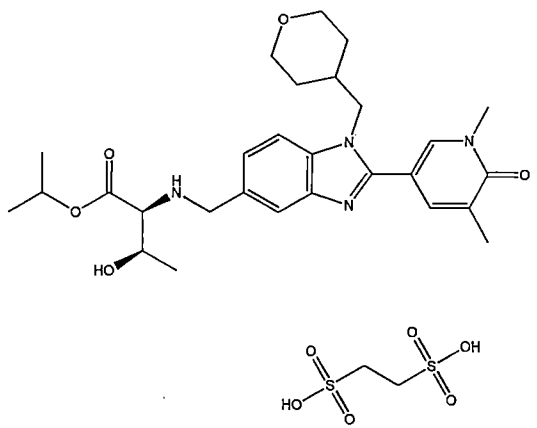
之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：

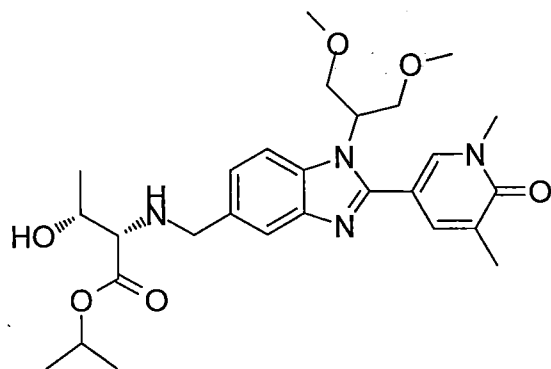


或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯之1,2-乙烷二磺酸鹽：



在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含下式之(2*S*,3*R*)-異丙基 2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯：



或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

賦形劑必須為醫藥學上可接受之賦形劑且與組合物之其他成分相容。根據本發明之另一態樣，亦提供一種製備醫藥組合物之方法，其包括將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合。該醫藥組合物可用於治療本文所述之疾病中之任一者。

由於式(I)化合物欲用於醫藥組合物中，故易於瞭解，其各較佳以實質上純形式提供，例如至少85%純，尤其至少98%純(以重量計之重量百分比)。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型提供。較佳單位劑量組合物為含有日劑量或次劑量或其適當分率之活性成分的組合物。因此此類單位劑量可一天投與超過一次。

醫藥組合物可適用於藉由任何適當途徑投與，例如藉由經口(包括經頰或舌下)、經直腸、吸入、鼻內、表面(包括經頰、舌下或經皮)、經眼(包括表面、眼內、結膜下、鞏膜上、Tenon下)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內)途徑。此類組合物可藉由藥學技術中已知之任何方法製備，例如藉由使活性成分與賦形劑結合。

在一個態樣中，醫藥組合物適用於經口投與。

在另一態樣中，本發明化合物可以便於胞內傳遞該化合物之方

式調配。

適用於經口投與之醫藥組合物可以離散單元形式提供，諸如膠囊或錠劑；粉末或顆粒；水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫或乳油甜點；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。

適合於併入錠劑或膠囊中之粉末可藉由將化合物減小為適合之精細尺寸(例如藉由微米尺寸化)且與類似製備之醫藥賦形劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露糖醇)混合來製備。舉例而言，亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊可藉由製備上述粉末混合物且填充成形之明膠鞘製備。滑動劑及潤滑劑(諸如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇)可在填充操作之前添加至粉末混合物中。亦可添加崩解劑或增溶劑(諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以改良攝取膠囊時之藥物可用性。

此外，當需要或必要時，適合之黏合劑、滑動劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、崩解劑及著色劑亦可併入混合物中。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或褐藻酸鈉)、羧基甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。錠劑例如藉由製備粉末混合物，粒化或摻雜，添加潤滑劑及崩解劑及壓製成錠劑而調配。粉末混合物藉由混合化合物(適當搗碎)與上述稀釋劑或基劑，且視情況與黏合劑(諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮)、溶液阻滯劑(諸如石蠟)、再吸收促進劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)製備。粉末混合物可藉由用黏合劑(諸如糖漿、澱粉漿料、阿卡迪亞膠漿(acadia mucilage)或

纖維素或聚合材料之溶液)潤濕且使其通過篩網粒化。作為粒化之替代方案，粉末混合物可通過壓錠機且結果為不完美成形之塊，將其破碎成顆粒。顆粒可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油潤滑以防止黏著於成錠模具。隨後將經潤滑混合物壓縮成錠劑。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可與自由流動之惰性賦形劑組合且不經粒化或摻雜步驟直接壓縮成錠劑。可提供由蟲膠之密封包衣組成之透明或不透明保護包衣、糖或聚合材料之包衣及蠟之拋光包衣。可將染料添加至此等包衣中以區分不同單位劑量。

經口流體(諸如溶液、糖漿及酏劑)可以單位劑型製備以使得給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於適當調味之水溶液中製備，而酏劑係經由使用無毒醇性媒劑製備。懸浮液可藉由將化合物分散於無毒媒劑中調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、風味添加劑(諸如薄荷油)或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑及其類似物。

用於經口投與之組合物可經設計以提供改良釋放概況以使得可維持或者控制治療活性劑之釋放。

適當時，用於經口投與之劑量單位組合物可經微膠囊化。組合物可例如藉由將粒狀材料包覆或包埋於聚合物、蠟或其類似物中製備以延長或維持釋放。

用於經鼻或吸入投與之醫藥組合物可便利地調配成氣溶膠、溶液、懸浮液、凝膠或乾燥粉末。

對於適合於及/或適用於吸入投與之醫藥組合物，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽較佳為粒徑減小之形式，例如藉由微米尺寸化獲得。尺寸減小(例如微米尺寸化)之化合物或鹽之較佳粒度由約0.5至約10微米之D50值(例如使用雷射繞射量測)定義。

對於適合於及/或適用於吸入投與之醫藥組合物，醫藥組合物可

為乾燥粉末組合物或氣溶膠調配物，其包含活性物質於醫藥學上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或精細懸浮液。乾燥粉末組合物可包含粉末基劑(諸如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇或澱粉)、式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(較佳為粒徑減小形式，例如微粉化形式)及視情況選用之效能調節劑(諸如L-白胺酸或另一胺基酸及/或硬脂酸之金屬鹽，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)。較佳地，乾燥粉末可吸入組合物包含乳糖(例如單水合乳糖)與式(I)化合物或其鹽之乾燥粉末摻合物。

在一個實施例中，適合於吸入投與之乾燥粉末組合物可併入安裝在適合吸入裝置內之藥物包裝上所提供的複數個密封劑量容器中。容器可為逐個可破裂、可剝離或者可打開的，且如此項技術中已知，乾燥粉末組合物之劑量藉由吸入裝置之吹嘴吸入投與。藥物包裝可採取多種不同形式，例如圓盤狀或長條狀。代表性吸入裝置為DISKHALER™吸入器裝置，DISKUS™吸入裝置及ELLIPTA™吸入裝置，其由GlaxoSmithKline出售。DISKUS™吸入裝置例如描述於GB 2242134A中，且ELLIPTA™吸入裝置例如描述於WO 03/061743 A1、WO 2007/012871 A1及/或WO2007/068896中。

適於非經腸投與之醫藥組合物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使組合物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。組合物可於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中提供，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，其僅需要在臨使用前添加無菌液體載劑(例如注射用水)。可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。

適於表面投與之醫藥組合物可調配成軟膏、乳膏、懸浮液、乳液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、泡沫、噴霧劑、氣溶膠或油。

此類醫藥組合物可包括習知添加劑，其包括(但不限於)防腐劑、輔助藥物滲透之溶劑、共溶劑、潤膚劑、推進劑、黏度調節劑(膠凝劑)、界面活性劑及載劑。在一個實施例中，提供一種適用於表面投與之醫藥組合物，其包含以組合物之重量計0.01-10%或0.01-1%式(I)-(XVI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

為治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，組合物較佳以表面軟膏、乳膏、凝膠、噴霧或泡沫形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏基劑一起使用。或者，活性成分可藉由水包油乳膏基劑或油包水基劑調配成乳膏。適用於表面投與至眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑、尤其水性溶劑中。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量取決於多種因素，包括例如個體之年齡及重量、需要治療之精確病狀及其嚴重性、調配物之性質及投藥途徑，且最終由隨診醫師或獸醫酌情處理。在醫藥組合物中，用於經口投與之各劑量單位較佳含有以游離鹼計0.01至1000 mg、更佳0.5至100 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用。因此，本發明之組合療法包含投與至少一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及使用至少一種其他治療活性劑。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其他治療活性劑可於單一醫藥組合物中一起投與或分別投與，且在分別投與時其可同時或以任何次序依序進行。

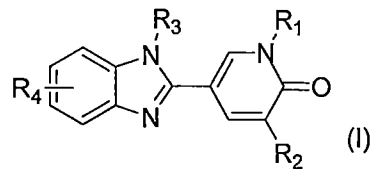
在另一態樣中，提供一種組合產品，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

熟習此項技術者顯而易見，適當時，其他治療成分可以鹽(例如鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽)形式或溶劑合物(例如水合物)形式使用，以使治療成分之活性及/或穩定性及/或物理特徵(諸如溶解性)達最佳。亦應顯而易見，適當時，治療成分可以光學純形式使用。

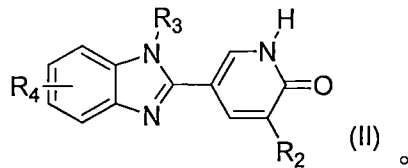
以上提及之組合可便利地提供而以醫藥組合物形式使用，因此醫藥組合物包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之賦形劑。

### 通用合成途徑

式(I)化合物及其鹽可藉由下文所述之方法製備，從而構成本發明之其他態樣。

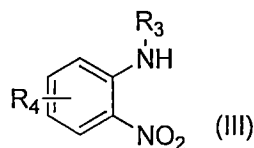


因此，提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含使式(II)化合物烷基化：



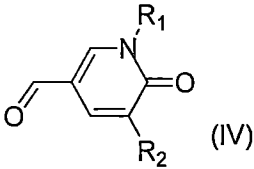
其中R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式(II)化合物溶解於溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺)中，隨後在烷基鹵化物存在下用適合鹼處理，且在適合溫度下加熱適當時間，在純化後得到式(I)化合物，其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如上文對於式(I)化合物所定義。

提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含環化式(III)化合物：

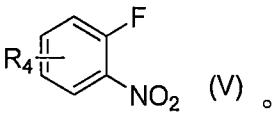


其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式

(III)化合物溶解於溶劑混合物(諸如乙醇/水)中，隨後在連二硫酸鈉存在下用式(IV)之適合醛處理，且在適合溫度下加熱適當時間，在純化後得到式(I)化合物。上述醛具有通式(IV)，其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>如對於式(I)化合物所定義。

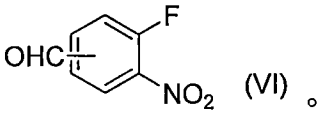


提供一種製備式(III)化合物之方法，該方法包含使式(V)化合物親核官能化：



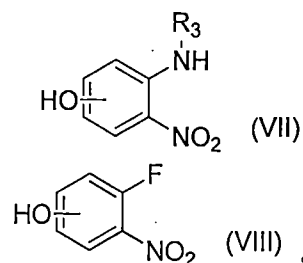
其中R<sub>4</sub>如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式(V)化合物溶解於溶劑(諸如四氫呋喃)中，隨後在適合鹼(諸如三乙胺)存在下用含有如上文對於式(I)化合物所定義之R<sub>3</sub>的適合胺處理。隨後在適合溫度下加熱混合物適當時間，在純化後得到式(III)化合物。

提供一種製備式(V)化合物之方法，該方法包含使式(VI)化合物還原胺化：

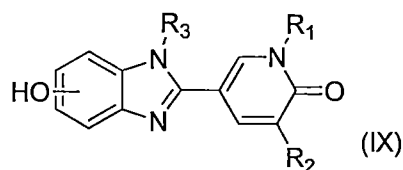


其中將(VI)溶解於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中，向該溶劑中添加適當官能化胺及添加劑(諸如乙酸)。在適當溫度下攪拌混合物特定時間，隨後添加還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)。攪拌混合物適當時間，在純化後得到式(V)化合物，其中R<sub>4</sub>如上文對於式(I)化合物所定義。

提供一種製備式(VII)化合物之方法，該方法包含使式(VIII)化合物官能化：

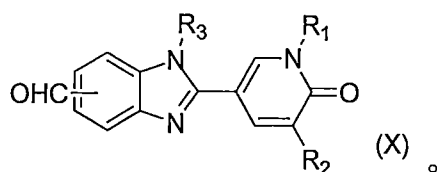


其中可將式(VIII)化合物溶解於溶劑(諸如二噁烷)中，隨後在適合鹼(諸如三乙胺)存在下用含有如上文對於式(I)化合物所定義之 $R_3$ 的適合胺處理。隨後在適合溫度下加熱混合物適當時間，在純化後得到式(VII)化合物。可隨後在適合溫度下，在連二硫酸鈉存在下，於適合溶劑混合物(諸如乙醇/水)中使所得通式(VII)化合物與式(IV)之醛反應適當時間，在純化後得到式(IX)化合物。



隨後所得化合物可進一步由熟習此項技術者經由依序烷基化、氧化及還原胺化程序加工，得到符合通式(I)之進一步官能化分子，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

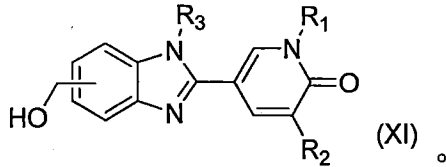
提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含使式(X)化合物官能化：



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式(X)化合物溶解於包含乙腈及水之溶劑混合物中，隨後在碘化甲基甲基銻存在下用適合鹼處理且在適合溫度下加熱適當時間，在處理後得到官能化中間化合物。隨後此等化合物可進一步藉由例如溶解於適合溶劑(諸如四氫呋喃)中且添加路易斯酸(Lewis acid)(諸如三氟化硼合二乙醚)加工。在適當溫度下攪拌適當時間後，添加官能化胺、

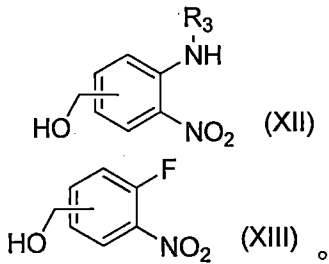
鹼及還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)，在適當反應時間、處理及純化後得到通式(I)化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

提供一種製備式(X)化合物之方法，該方法包含使式(XI)化合物官能化：



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式(XI)化合物溶解於溶劑(諸如二氯甲烷)中用處理用適當氧化劑處理適當時間，在純化後得到式(X)化合物。

提供一種製備式(XII)化合物之方法，該方法包含使式(XIII)化合物官能化：



其中可將式(XIII)化合物溶解於溶劑(諸如四氫呋喃)中，隨後在適合鹼(諸如三乙胺)存在下用含有如上文對於式(I)化合物所定義之 $R_3$ 的適合胺處理。隨後在適合溫度下加熱混合物適當時間，在純化後得到式(XII)化合物。隨後可在適合溫度下，在連二硫酸鈉存在下，於適合溶劑混合物(諸如乙醇/水)中使所得通式(XII)化合物與式(IV)之醛反應適當時間，在純化後得到式(XI)化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

進一步而言，提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含官能化式(X)化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

舉例而言，可將式(X)化合物溶解於溶劑(諸如二氯甲烷)中，隨後在添加劑(諸如三乙胺)存在下用適當官能化胺處理。適當反應時間後，可在適當時間及溫度下添加還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)後使所得中間物還原，隨後處理且純化混合物，得到通式(I)化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

另外，提供一種製備式(I)化合物之方法，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如上文對於式(I)化合物所定義，且 $R_4$ 含有官能化羧酸。舉例而言，可將通式(I)化合物溶解於溶劑混合物(諸如四氫呋喃/甲醇/水)中，隨後用鹼(諸如氫氧化鋰)處理適當時間，在純化後得到通式(I)化合物，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如上文對於式(I)化合物所定義。

化合物IV、VI、VIII及XIII可購自例如Sigma Aldrich。

## 實例

因此，以下實例用於說明其製法，但不應認為以任何方式限制本發明之範疇。

在中間物及實例製備中，使用片語「由中間物X製備」或「由實例Y製備」指示其中尋找所用化合物(例如中間物X或實例Y)之例示性製法，而非必須使用該精確製法。

## 縮寫

|       |                    |
|-------|--------------------|
| Ac    | 乙醯基                |
| Bn    | 苯甲基                |
| BOC   | 第三丁氧基羰基            |
| dba   | 二苯亞甲基丙酮            |
| DCM   | 二氯甲烷               |
| DIPEA | <i>N,N</i> -二異丙基乙胺 |
| DMAP  | 4-二甲基胺基吡啶          |
| DMF   | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺 |

|       |                                                   |
|-------|---------------------------------------------------|
| DMSO  | 二甲亞碸                                              |
| EDC   | <i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N</i> -乙基碳化二亞胺          |
| ee    | 對映異構體過量                                           |
| Et    | 乙基                                                |
| EtOAc | 乙酸乙酯                                              |
| EtOH  | 乙醇                                                |
| H或hr  | 小時                                                |
| HATU  | <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N,N</i> -四甲基錄六氟磷 |

酸鹽

|                                    |                     |
|------------------------------------|---------------------|
| HOBt                               | 羥基苯并三唑              |
| HPLC                               | 高效液相層析              |
| IC <sub>50</sub>                   | 半數最大抑制濃度            |
| IPA                                | 異丙醇                 |
| LCMS                               | 液相層析-質譜             |
| MDAP                               | 質譜引導之自動製備型HPLC      |
| Me                                 | 甲基                  |
| MPER                               | 哺乳動物蛋白萃取劑           |
| MS                                 | 質譜                  |
| nBuLi                              | 正丁基鋰                |
| NMP                                | <i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮 |
| NMR                                | 核磁共振                |
| Pd/C                               | 鈀/碳                 |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | 肆(三苯基膦)鈀(0)         |
| Ph                                 | 苯基                  |
| ppm                                | 百萬分率                |
| pTSA                               | 對甲苯磺酸               |

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| rt                      | 滯留時間       |
| SCX                     | 磺酸型，強陽離子交換 |
| SPE                     | 固相萃取       |
| <i>t</i> Bu             | 第三丁基       |
| TFA                     | 三氟乙酸       |
| <i>t</i> <sub>RET</sub> | 滯留時間       |
| THF                     | 四氫呋喃       |
| UV                      | 紫外線        |

## 實驗細節

### NMR

在CDCl<sub>3</sub>或DMSO-*d*<sub>6</sub>中於在400 MHz下工作之Bruker 400或Bruker Avance DRX Varian Unity 400光譜儀或JEOL Delta上記錄<sup>1</sup>H NMR譜。在7.25 ppm (CDCl<sub>3</sub>)或2.50 ppm (DMSO-*d*<sub>6</sub>)下，所用內標為四甲基矽烷或殘餘質子化溶劑。

### LCMS

#### 系統A

管柱：50 mm×2.1 mm ID，1.7 μm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄

溶劑：A：0.1 v/v%甲酸之水溶液

B：0.1 v/v%甲酸之乙腈溶液

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B%  |
|-----|--------|----|-----|
|     | 0      | 97 | 3   |
|     | 1.5    | 0  | 100 |

|     |    |     |
|-----|----|-----|
| 1.9 | 0  | 100 |
| 2.0 | 97 | 3   |

## 系統B

管柱：50 mm×2.1 mm ID，1.7  $\mu$ m Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄

溶劑：A：10 mM碳酸氫銨之水溶液，用氨溶液調節至pH10

B：乙腈

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B%  |
|-----|--------|----|-----|
|     | 0      | 99 | 1   |
|     | 1.5    | 3  | 97  |
|     | 1.9    | 3  | 97  |
|     | 2.0    | 0  | 100 |

## 系統C

管柱：50 mm×2.1 mm ID，1.7  $\mu$ m Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄

所用溶劑為：

A = 0.1 v/v%三氟乙酸之水溶液

B = 0.1 v/v%三氟乙酸之乙腈溶液。

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 95 | 5  |

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 1.5 | 5  | 95 |
| 1.9 | 5  | 95 |
| 2.0 | 95 | 5  |

#### 系統D

管柱：50 mm×2.1 mm ID，1.7  $\mu$ m Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄  
所用溶劑為：

A = 10 mM碳酸氫銨之水溶液，用氨溶液調節至pH10。

B = 乙腈。

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 97 | 3  |
|     | 1.5    | 5  | 95 |
|     | 1.9    | 5  | 95 |
|     | 2.0    | 97 | 3  |

#### 系統E

管柱：XBridge BEH C18 (50 mm×4.6 mm，2.5  $\mu$ m)

流速：1.3 mL/min.

溫度：35°C

溶劑：A：5 mM碳酸氫銨之水溶液(pH 10)

B：乙腈

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 95 | 5  |
|     | 0.5    | 95 | 5  |

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 1   | 85 | 15 |
| 3.3 | 2  | 98 |
| 6.0 | 2  | 98 |
| 6.1 | 95 | 5  |
| 6.5 | 95 | 5  |

# 系統F

管柱：Acquity BEH C18 (50 mm×2.1 mm，1.7 μm)

流速：0.6 mL/min.

溫度：35℃

溶劑：A：0.1%甲酸之水溶液

B：0.1%甲酸之乙腈溶液

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 97 | 3  |
|     | 0.4    | 97 | 3  |
|     | 3.2    | 2  | 98 |
|     | 3.8    | 2  | 98 |
|     | 4.2    | 97 | 3  |
|     | 4.5    | 97 | 3  |

# 系統G

管柱：Acquity BEH C18 (50 mm×2.1 mm，1.7 μm)

流速：0.45 mL/min.

溫度：35℃

溶劑：A：0.05%甲酸之乙腈溶液

B：0.05%甲酸之水溶液

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 3  | 97 |

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 0.4 | 3  | 97 |
| 7.5 | 98 | 2  |
| 9.5 | 98 | 2  |
| 9.6 | 3  | 97 |
| 10  | 3  | 97 |

**系統H**

管柱：XBridge BEH C18 (50 mm×4.6 mm , 2.5 μm)

流速：1.3 mL/min.

溫度：35°C

溶劑：A：5 mM碳酸氫銨之水溶液(pH 10)

B：乙腈

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 95 | 5  |
|     | 0.5    | 95 | 5  |
|     | 1      | 85 | 15 |
|     | 6.0    | 2  | 98 |
|     | 9.0    | 2  | 98 |
|     | 9.5    | 95 | 5  |
|     | 10     | 95 | 5  |

**系統I**

管柱：50 mm×2.1 mm ID , 1.7 μm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄

溶劑：A：0.1 v/v%甲酸之水溶液

B：0.1 v/v%甲酸之乙腈溶液

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 97 | 3  |
|     | 1.5    | 5  | 95 |
|     | 1.9    | 5  | 95 |
|     | 2.0    | 97 | 3  |

## 系統J

管柱：50 mm×2.1 mm ID，1.7  $\mu$ m Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

流速：1 mL/min.

溫度：40°C

UV偵測範圍：210至350 nm

質譜：於使用交替掃描正型及負型電噴射電離之質譜儀上記錄

溶劑：A：10 mM碳酸氫銨之水溶液，用氨溶液調節至pH10

B：乙腈

| 梯度： | 時間(分鐘) | A% | B% |
|-----|--------|----|----|
|     | 0      | 97 | 3  |
|     | 0.05   | 97 | 3  |
|     | 1.5    | 5  | 95 |
|     | 1.9    | 5  | 95 |
|     | 2.0    | 97 | 3  |

## 質譜引導之自動製備型HPLC (MDAP)

在下文所給之條件下進行質譜引導之自動製備型HPLC。UV偵測為來自210 nm至350 nm波長之平均信號，且質譜於使用交替掃描正型及負型電噴霧電離之質譜儀上記錄。

## 方法A

方法A在環境溫度下於Sunfire C<sub>18</sub>管柱(通常150 mm ×30 mm，內

徑5  $\mu\text{m}$ 填充直徑)上進行。所用溶劑為：

A = 0.1 v/v%甲酸之水溶液

B = 0.1 v/v%甲酸之乙腈溶液。

## 方法B

方法B在環境溫度下於XBridge C<sub>18</sub>管柱(通常100 mm ×30 mm，內徑5  $\mu\text{m}$ 填充直徑)上進行。所用溶劑為：

A = 10 mM碳酸氫銨水溶液，其用氨溶液調節至pH 10。

B = 乙腈。

## 中間物製備

### 中間物1：5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛

將5-溴-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(購自例如Sigma Aldrich)(1.5 g，7.98 mmol)添加至用氮氣吹掃之燒瓶中。添加無水THF (75 mL)該等在氮氣下於乾冰/丙酮浴中攪拌溶液20分鐘。將1.6 M正丁基鋰之己烷溶液(14.96 mL，23.93 mmol)逐滴添加至混合物中且在氮氣下於乾冰/丙酮浴中攪拌反應混合物3小時。逐滴添加無水DMF (14.83 mL，191 mmol)且在氮氣下於乾冰/丙酮浴中攪拌反應混合物1小時。使用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅且升溫至室溫。使所得漿液分配於EtOAc (100 mL)與水(100 mL)之間且分離各層。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，乾燥且在減壓下蒸發，得到淡黃色固體。用乙醚濕磨固體且收集經過濾固體作為標題化合物(批次1，210.8 mg)。合併來自先前萃取之水層且用DCM (4×75 mL及4×100 mL)再萃取。乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到淡黃色液體。使液體殘餘物與甲苯(2×30 mL)共沸且在減壓下移除溶劑，得到黃色固體。用乙醚濕磨固體且收集經過濾固體作為標題化合物(批次2，452.4 mg)。反應之總產率為61%。批次1：LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.41$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 138$ 。批次2：LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.41$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 138$ 。

### 中間物2：1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛

將5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物1, 5 g, 36.5 mmol)及碳酸鉀(10.08 g, 72.9 mmol)於DMF(50 mL)中之混合物於冰/水浴中冷卻, 且逐滴添加甲基碘(5.70 mL, 91 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物15分鐘, 隨後升溫至室溫且再攪拌2.5小時。藉由過濾移除固體且在減壓下蒸發所得溶液。使殘餘物分配於EtOAc (2×150 mL)與1:1水:飽和鹽水溶液(150 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於DCM中且藉由矽膠管柱層析(100 g管柱)使用0-50% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4.4 g, 80%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.46$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 152$ 。

### 中間物3：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

向圓底燒瓶中饋入(S)-2-胺基-4-甲基戊酸(5 g, 38.1 mmol)、環己烷(100 mL)、對甲苯磺酸單水合物(9.43 g, 49.6 mmol)及環戊醇(35 mL, 386 mmol)。裝配迪恩-斯塔克冷凝器(Dean-Stark condensor)且使混合物升溫至130°C以進行完全溶解。在此溫度下攪拌混合物度過週末, 隨後使其在室溫下靜置7天。藉由過濾分離沈澱之固體且依序用環己烷及乙酸乙酯洗滌。在真空中乾燥固體, 得到呈白色固體狀之標題化合物(5.56 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.62-7.79 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=7.83$  Hz, 2H), 5.15-5.42 (m, 1H), 3.97 (t,  $J=6.97$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.42-2.10 (m, 11H), 1.02 (d,  $J=7.09$  Hz, 6H)。

### 中間物4：(2S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯

在室溫下攪拌(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二異丙基乙胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羥基

苯并三唑水合物(2.12 g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol)及四氫呋喃-3-醇(10.14 g, 9.33 mL, 115 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(3.19 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  5.34 (d,  $J$ =1.71 Hz, 1H), 4.93-5.09 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.72-3.97 (m, 4H), 2.07-2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.82-1.02 (m, 6H)。

**中間物5：(2*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)處理(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物4, 3.1 g, 10.79 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯( $\times$ 3)共沸，得到呈淺棕色油狀之標題化合物(1.81 g)。將粗產物不經純化即用於後續反應中。

**中間物6：(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸2-羥基-2-甲基丙酯**

在微波小瓶中，將2,2-二甲基環氧乙烷(2.058 mL, 23.17 mmol)添加至(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(1.016 g, 4.63 mmol)及碳酸氫鈉(2.038 g, 24.26 mmol)之混合物中。在120°C下，在微波照射下加熱所得混合物30分鐘。於結合溶離劑過濾器上使用EtOAc作為溶離劑過濾混合物。在減壓下移除揮發物，得到1.75 g透明油作為粗產物。藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠管柱)用10份管柱體積之0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度溶離純化粗產物。合併適當溶離份，且在減壓下移除揮發物，得到呈透明油狀之標題化合物(0.8 g)。產物未經進一步純化即以粗物質形式用於下一步驟中。

**中間物7：(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸2-羥基-2-甲基丙酯**

將4.0 M HCl之二噁烷溶液(1 mL, 32.9 mmol)添加至(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸2-羥基-2-甲基丙酯(其製法參見中間物6, 85 mg, 0.292 mmol)中且在室溫下攪拌所得混合物2.5小時。在減壓下移除揮發物且用Et<sub>2</sub>O濕磨油狀物, 得到標題化合物(55.8 mg)。中間物不經純化即以粗物質形式用於下一步驟中。

**中間物8: (2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯**

將(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸(5000 mg, 21.44 mmol)、EDC (4931 mg, 25.7 mmol)、DMAP (262 mg, 2.144 mmol)及HOBt (3939 mg, 25.7 mmol)溶解於DIPEA (7.49 mL, 42.9 mmol)及DMF (25 mL)中。攪拌溶液30分鐘, 隨後添加(*S*)-四氫呋喃-3-醇(17.39 mL, 215 mmol)。攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)之間。分離有機溶離份且用乙酸乙酯(2×150 mL)再萃取水層兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將所得油狀物溶解於DCM (3 mL)中且將溶液分成兩份, 再裝載於矽膠管柱(100 g管柱)上。用20-70% 乙酸乙酯之環己烷溶液的梯度溶離產物。合併適當溶離份且在真空烘箱中乾燥, 得到標題化合物(2156 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.84-5.99 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 4.11 (dd, *J*=4.04, 8.59 Hz, 1H), 3.72-3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 9H), 1.11-1.16 (m, 3H)。

**中間物9: (2*S*,3*R*)-2-胺基-3-甲氧基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

將(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物8, 5910 mg, 17.53 mmol)溶解於HCl (5 M之IPA溶液)(35.1 mL, 176 mmol)中且攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且將所得油狀物置於真空烘箱中隔夜, 得到呈橙色結晶固體

狀之標題化合物(3890 mg, 93%產率)，其不經進一步純化即用於後續步驟中。

**中間物10：(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸新戊酯4-甲基苯磺酸鹽**

向(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(2.27 g, 19.06 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(4.71 g, 24.77 mmol)於環己烷(100 mL)中之懸浮液中添加2,2-二甲基丙-1-醇(13.44 g, 152 mmol)。向反應混合物裝配迪恩-斯塔克冷凝器且在130°C下加熱隔夜。冷卻至室溫後形成白色漿液，在減壓下蒸發以移除溶劑。將白色固體溶解於最小量之熱EtOAc中且使透明溶液冷卻，隨後置於冰/水浴中。未發生結晶。在減壓下蒸發溶液且在真空烘箱中乾燥四夜。使所得固體自EtOAc再結晶且使其冷卻，之後形成白色固體。藉由過濾移除所得白色固體，用少量冷EtOAc洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.0 g)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K): δ 0.94 (s, 9 H) 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H) 3.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H) 4.13-4.20 (m, 1 H) 5.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H) 7.11 (m, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (m, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.22 (br.s., 3 H)。

**中間物11：(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丁酯4-甲基苯磺酸鹽**

向(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(2.5 g, 20.99 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(5.19 g, 27.3 mmol)於環己烷(100 mL)中之懸浮液中添加2-甲基丙-1-醇(15.50 mL, 168 mmol)。向反應混合物裝配迪恩-斯塔克冷凝器且在130°C下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。在真空烘箱中乾燥所得無色液體三夜。首先，使用EtOAc嘗試再結晶，但樣品仍為溶液形式，因此在減壓下移除溶劑。於乙醚中進行濕磨兩次，藉由過濾移除所得白色固體且在真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.2 g)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K): δ 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H) 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) 1.82-1.99 (m, 1

H) 2.29 (s, 3 H) 3.92-4.00 (m, 3 H) 4.11-4.17 (m, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

**中間物12：(S)-2-胺基-3-甲基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽**

將(S)-2-胺基-3-甲基丁酸(2.5 g, 21.34 mmol)、對甲苯磺酸(5.28 g, 27.7 mmol)及丙-2-醇(15 mL, 196 mmol)溶解於環己烷(100 mL)中且加熱至130℃後維持22小時。使溶液冷卻至室溫，此時白色固體沈澱。在真空下過濾此混合物且用己烷洗滌固體數次。隨後將固體置於真空烘箱中40℃下3小時。隨後將此固體以及對甲苯磺酸(1.76 g, 9.2 mmol)及丙-2-醇(3.94 g, 5.3 mmol)添加至環己烷(100 mL)中。隨後加熱混合物至130℃後維持20小時。使混合物冷卻至室溫且在重力下過濾。隨後將白色固體置於真空烘箱中40℃下24小時，得到標題化合物(5.98 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.65-7.78 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=7.83$  Hz, 2H), 5.10-5.19 (m, 1H), 3.87 (d,  $J=4.40$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.34 (d,  $J=6.11$  Hz, 6H), 1.09 (dd,  $J=3.55, 6.97$  Hz, 6H)。

**中間物13：(S)-2-胺基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽**

將(S)-2-胺基丁酸(3.0 g, 29.1 mmol)、環戊醇(20.5 g, 238 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(7.19 g, 37.8 mmol)添加至環己烷(100 mL)中且加熱反應混合物至125℃，之後達成完全溶解。隨後在此溫度下加熱24小時。冷卻至室溫後，在減壓下自漿液移除揮發性組分，得到白色固體。使固體自最小量之熱EtOAc再結晶。過濾所得晶體且用少量冷EtOAc洗滌，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.30 g, 18.35 mmol, 63%產率)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K):  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H) 1.52-1.73 (m, 6 H) 1.73-1.95 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 3.90-4.01 (m, 1 H) 5.18-5.22 (m, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H) 8.26 (br.s., 3 H)。

以下中間物以類似於中間物13之方式使用適當市售胺基酸及醇

起始物質製備：

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>中間物14：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸四氫-2H-哌喃-4-基酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.90 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3 H) 0.92 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3 H) 1.49-1.78 (m, 5 H) 1.84-1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46-3.54 (m, 2 H) 3.76-3.82 (m, 2 H) 3.89-4.18 (m, 1 H) 4.98-5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H) , 產量 : 2.8 g , 68%</p>                                 |
| <p>中間物15：(S)-2-胺基-3-甲基丁酸新戊酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.94 (s, 9 H), 0.97 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H) 2.02-2.24 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.86 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 3.90 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H) 3.98 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.03-8.46 (br.s., 3 H) 產量 : 3.9 g , 56%</p>                               |
| <p>中間物16：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸四氫-2H-哌喃-4-基酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.90 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3 H) 0.92 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3 H) 1.49-1.78 (m, 5 H) 1.84-1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46-3.54 (m, 2 H) 3.76-3.82 (m, 2 H) 3.89-4.18 (m, 1 H) 4.98-5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H) 產量 : 2.8 g , 63%</p>                                   |
| <p>中間物17：(2S)-2-胺基-4-甲基戊酸四氫呋喃-3-基酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H) 0.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H) 1.54-1.77 (m, 3 H) 1.86-2.00 (m, 1 H) 2.13-2.25 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.69-3.87 (m, 4 H) 3.95-4.02 (m, 1 H) 5.33-5.39 (m, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.28 (br.s., 3 H) 產量 : 3.37 g , 59%</p>                                                   |
| <p>中間物18：(2S)-2-胺基-4-甲基戊酸1-甲氧基丙-2-基酯4-甲基苯磺酸鹽(非對映異構體之混合物)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.85-1.01 (m, 6 H) 1.19 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1.3 H) 1.21 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1.8 H) 1.50-1.68 (m, 2 H) 1.68-1.85 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.25 (s, 1.7 H) 3.27 (s, 1.2 H) 3.36-3.51 (m, 2 H) 3.93-4.02 (m, 1 H) 5.03-5.17 (m, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H) 產量 : 950 mg , 15%</p> |
| <p>中間物19：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸新戊酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.90 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2 H) 0.91-0.94 (m, 12 H) 1.54-1.81 (m, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.84 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1 H) 3.89 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1 H) 3.98-4.08 (m, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.20-8.41 (br.s., 3 H) 產量 : 4.91 g , 86%</p>                                                                          |
| <p>中間物20：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸環丁酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3 H) 0.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3 H) 1.54-1.84 (m, 5 H) 1.96-2.15 (m, 2 H) 2.23-2.39 (m, 5 H) 3.97 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H) 4.98-5.06 (m, 1 H) 7.11 (m, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.27 (br.s., 3 H) 產量 : 5.7 g , 92%</p>                                                                              |
| <p>中間物21：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 0.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3 H) 0.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3 H) 1.22-1.26 (m, 6 H) 1.54-1.66 (m, 2 H) 1.67-1.81 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H) 4.91-5.10 (m, 1 H) 7.12 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 (m, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H) 8.27 (br.s., 3 H) 產量 4.2 g , 70%</p>                                                                  |
| <p>中間物22：(S)-2-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽</p> <p><sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K) : δ 1.19-1.36 (m, 1 H) 1.40-1.53 (m, 2 H) 1.53-1.74 (m,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

7 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 1.97-2.11 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.20-3.31 (m, 2 H) 3.81-3.96 (m, 3 H) 5.19-5.24 (s, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.30 (br.s., 3 H) 產量：1.77 g, 35%

中間物23：(S)-2-胺基-4-甲氧基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 293 K) :  $\delta$  1.49-1.62 (m, 2 H) 1.62-1.77 (m, 4 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 2.00 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40-3.43 (m, 因溶劑峰而部分模糊) 3.92-4.09 (m, 1 H) 5.16-5.20 (m, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.24 (br.s., 3 H) 產量：4.70 g, 56%

#### 中間物24：(S)-2-胺基-3-甲基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

將(S)-2-胺基-3-甲基丁酸(800 mg, 6.83 mmol)、環戊醇(5.07 ml, 55.9 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(1.689 g, 8.88 mmol)懸浮於環己烷(15 mL)中且用所連接之迪恩-斯塔克冷凝器加熱反應混合物至95°C。達成完全溶解且在95°C下加熱反應混合物隔夜。迪恩-斯塔克裝備中未收集到水。使反應混合物之溫度升至110°C, 且在110°C下加熱反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫, 得到白色漿液。在減壓下移除溶劑, 得到白色固體。將此粗物質溶解於最小體積之熱EtOAc中且使溶液冷卻。過濾所得白色固體, 用少量EtOAc洗滌, 且乾燥, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.89 g, 5.28 mmol, 77%產率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 293 K) :  $\delta$  0.94 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) 0.96 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) 1.54-1.76 (m, 6 H) 1.81-1.95 (m, 2 H) 2.05-2.20 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.85-3.90 (m, 1 H) 5.20-5.24 (m, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

#### 中間物25：(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸異丁酯4-甲基苯磺酸鹽

向(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸(2.5 g, 20.99 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(5.19 g, 27.3 mmol)於環己烷(100 mL)中之懸浮液中添加2-甲基丙-1-醇(15.50 mL, 168 mmol)。向反應混合物裝配迪恩-斯塔克冷凝器且在130°C下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。在真空烘箱中乾燥所得無色液體三夜。首先, 使用EtOAc嘗試再結晶, 但樣品仍為溶液形式, 因此在減壓下移除溶劑。於乙醚

中濕磨再次不成功，故將樣品(其中仍存在乙醚)對空氣敞開靜置隔夜，其中將巴斯德滴管(pasteur pipette)及刮刀保留於膠狀物中以試圖誘導結晶。在刮刀及滴管周圍形成少量固體，故再次嘗試在乙醚中濕磨，且此次獲得成功。藉由過濾移除所得白色固體且在真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.2 g, 6.33 mmol, 30%產率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H) 1.21 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) 1.82-1.99 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.92-4.00 (m, 3 H) 4.11-4.17 (m, 1 H) 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

#### 中間物26：1-胺基環丁烷甲酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

將1-胺基環丁烷甲酸(1.66 g, 14.42 mmol)、4-甲基苯磺酸單水合物(3.57 g, 18.74 mmol)及環戊醇(10.16 g, 118 mmol)添加至環己烷(100 mL)中且加熱反應混合物至 $130^\circ\text{C}$ 。達成完全溶解且在此溫度下加熱反應混合物3天。由於未適當裝配冷凝器，故溶劑蒸發了。使所得淡棕色固體自EtOAc再結晶，過濾，洗滌且乾燥，得到起始物質胺基酸之對甲苯磺酸鹽。將此回收之起始物質(3.7726 g, 13.13 mmol)、環戊醇(10.16 g, 118 mmol)及4-甲基苯磺酸單水合物(0.823 g, 4.33 mmol)添加至環己烷(100 mL)中且在 $130^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物5天。在減壓下蒸發所得漿液且在真空烘箱中乾燥。將固體自熱EtOAc再結晶，過濾，洗滌乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.31 g, 9.31 mmol, 65%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  1.55-1.65 (m, 2 H) 1.65-1.77 (m, 4 H) 1.81-1.93 (m, 2 H) 1.97-2.05 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.30-2.39 (m, 2 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 5.21-5.25 (m, 1 H) 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H) 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) 8.50 (br.s., 3 H)。

#### 中間物27：(2*S*,3*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸

在 $0^\circ\text{C}$ 下向(2*S*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸(1 g, 8.39 mmol)及碳酸鉀

(2.90 g, 20.99 mmol)於水(18 mL)中之攪拌溶液中添加氯甲酸苯甲酯(1.438 mL, 10.07 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物21小時。藉由Et<sub>2</sub>O洗滌反應混合物且藉由添加2 M HCl水溶液酸化水溶液至pH 0。藉由EtOAc萃取所得乳白色溶液3次，在真空中濃縮，得到無色油狀物。將甲苯添加至油狀物中且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(1.80 g)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.68分鐘，MH<sup>+</sup> = 254。

**中間物28：**(2*S*,3*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯

向(2*S*,3*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸(其製法參見中間物27, 0.920 g, 3.45 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-四氫呋喃-3-醇(2.343 mL, 34.5 mmol)、EDC (0.794 g, 4.14 mmol)、DIPEA (1.205 mL, 6.90 mmol)、DMAP (0.417 g, 3.42 mmol)及1-羥基苯并三唑水合物(0.634 g, 4.14 mmol)。攪拌所得溶液隔夜且使反應混合物分配於EtOAc與NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液之間。用2 M HCl洗滌有機相，通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮，得到無色油狀物。將油狀物溶解於DCM中且藉由矽膠層析用環己烷:EtOAc (15-75%)溶離純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物。反應之總產率為46%。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.79分鐘，MH<sup>+</sup> = 324。

**中間物29：**(2*S*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽

向(2*S*,3*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物28, 0.508 g, 1.571 mmol)及10% Pd/C (0.167 g, 0.157 mmol)於乙醇(20 mL)中之經真空脫氣之黑色懸浮液中添加氫氣氛圍。攪拌反應混合物5小時30分鐘，通過矽藻土柱，在真空中濃縮且在氮氣流下乾燥，得到棕色油狀物。將Et<sub>2</sub>O (2 mL)及1 M HCl之Et<sub>2</sub>O溶液(1.46 mL)添加至棕色油狀物中，在氮氣流下濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物。使用此純度之化合物。

**中間物30：(S)-2-胺基-4-甲基戊酸(S)-四氫呋喃-3-基酯**

將對甲苯磺酸單水合物(7.73 g, 40.6 mmol)添加至L-白胺酸(4.1 g, 31.3 mmol)及(S)-(+)-3-羥基四氫呋喃(10 mL, 147 mmol)於環己烷(105 mL)中之攪拌懸浮液中。在安裝迪恩-斯塔克裝備下在110℃下加熱所得懸浮液2天且在攪拌下冷卻至室溫。再將所得固體於環己烷(100 mL)中製成漿液，過濾且在真空中乾燥成棕色固體(18 g)。將固體於甲苯(100 mL)中製成漿液且加熱至60℃。冷卻所得溶液至室溫，過濾且將來自甲苯及環己烷洗滌之經合併濾液與經過濾固體組合。洗滌所得懸浮液(3×飽和碳酸氫鈉水溶液，1×鹽水)，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在真空中蒸發成棕色油狀物。將油狀物裝載於SPE (矽膠，100 g)上且用0-5%(2 M氨之甲醇溶液)於DCM中之溶液溶離。在真空中蒸發潔淨含產物溶離份，得到呈淺棕色油狀之標題化合物(2.58 g)。LCMS (系統C)：t<sub>RET</sub> = 0.49分鐘，MH<sup>+</sup> = 202

**中間物31：(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽**

在室溫下向(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸(購自例如Sigma Aldrich)(10 g, 84 mmol)於環己烷(100 mL)中之懸浮液中添加2-丙醇(51.7 mL, 672 mmol)及4-甲基苯磺酸水合物(20.76 g, 109 mmol)。裝配迪恩-斯塔克裝備且在105℃下攪拌反應混合物4天。在真空中蒸發反應混合物，得到無色油狀物(53 g)。使油狀物自EtOAc (20 mL)再結晶，得到白色固體(49 g)。在真空烘箱中乾燥固體隔夜，得到呈蠟狀白色固體狀之標題化合物(31.9 g)。中間物為約85%純，以此純度水準用於後續反應中。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)：δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 3.82-3.92 (m, 1 H), 4.05-4.16 (m, 2 H), 5.02 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.42-7.51 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 3 H)。

**中間物31a：(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽**

將(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽(其製備實例可參見中間物31)(90 g)溶解於水(200 mL)中且用飽和碳酸鈉溶液(200 mL)鹼化，隨後用二氯甲烷(5×200 mL)萃取且在真空中乾燥且蒸發有機層，得到淡黃色油狀物。將產物溶解於二氯甲烷中且添加4.0 M鹽酸之二噁烷溶液(100 mL)，隨後攪拌混合物1小時，隨後在真空中蒸發且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到呈無色結晶固體狀之(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(33.5 g, 169 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.44 (br s, 3H), 5.65 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.18-1.29 (m, 9H)。

**中間物32：(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸環丁酯4-甲基苯磺酸鹽**

將(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(15 g, 126 mmol)、環丁醇(72.6 g, 1007 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(31.1 g, 164 mmol)於環己烷(480 mL)中組合且在連接迪恩-斯塔克裝備下加熱至140℃後維持四夜。總共移除8.4 mL水。在真空中濃縮反應物。用Et<sub>2</sub>O (115 mL)濕磨殘餘物2小時。藉由過濾收集所得固體且用Et<sub>2</sub>O (約50 mL)洗滌，隨後在真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(40.0064 g, 110 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.54-1.71 (m, 1 H), 1.71-1.88 (m, 1 H), 1.98-2.16 (m, 2 H), 2.23-2.38 (m, 5 H), 3.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 4.06-4.21 (m, 1 H), 4.98-5.06 (m, 1 H), 5.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 8.21 (br. s., 2 H)。

**中間物33：(2*S*,3*R*)-(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸第二丁基酯**

向(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(2.95 g, 13.46 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HOBT (2.473 g, 16.15 mmol)、EDC (3.10 g, 16.15 mmol)、DMAP (0.164 g, 1.346 mmol)及DIPEA

(4.70 mL, 26.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4夜。在減壓下濃縮反應混合物且使殘餘物分配於EtOAc (2×150 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)之間。合併有機層，用2 M鹽酸水溶液(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於DCM中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(2.0 g, 7.26 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 1.01$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 276$

**中間物34：(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-第二丁酯鹽酸鹽**

向(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-第二丁酯(其製備實例可參見中間物33, 2.0 g, 7.26 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)中之溶液中添加4 M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(4.41 mL, 145 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸發反應混合物。將該物質溶解於1,4-二噁烷(4 mL)中且添加4 M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(4.41 mL, 145 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3夜。在減壓下蒸發反應混合物，留下呈淺棕色膠狀之標題化合物(1.5 g, 7.09 mmol)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)：0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3 H), 1.53-1.65 (m, 2 H), 3.87 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 4.10-4.17 (m, 1 H), 4.81-4.91 (m, 1 H), 5.50-5.73 (br.s., 1 H), 8.36 (br.s., 3 H)。

**中間物35：(2*S*)-四氫呋喃-3-基 2-胺基丁酸酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)處理(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物36, 3.0 g, 10.98 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯(×3)共沸，得到呈無色固體狀之標題化合物(1.87 g, 8.92 mmol, 81%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.55 (br s, 3H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.70-

3.84 (m, 4H). 2.13-2.24 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 0.92 (t,  $J = 12.0$  Hz, 3H)。

中間物36：(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸(2.5 g, 12.3 mmol)、二異丙基乙胺(3.18 g, 4.3 mL, 24.6 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(2.26 g, 14.76 mmol)、EDC (2.83 g, 14.76 mmol)及四氫呋喃-3-醇(10.84 g, 9.97 mL, 123 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(3.07 g, 11.23 mmol, 91% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 5.30-5.34 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (t,  $J = 12.0$  Hz, 3H)。

中間物37：(2*S*)-2-胺基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽，

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)處理(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物38, 2.98 g, 10.82 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯( $\times 3$ )共沸，得到呈淺棕色油狀之(2*S*)-2-胺基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽(2.13 g, 10.06 mmol, 93% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.64 (br s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.18 (dd,  $J = 12$  Hz, 4 Hz, 3H), 0.93 (dt,  $J = 10.0$  Hz, 4 Hz, 3H)。

中間物38：(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸(2.5 g, 12.3

mmol)、二異丙基乙胺(3.18 g, 4.3 mL, 24.6 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(HOBT)(2.26 g, 14.76 mmol)、EDC (2.83 g, 14.76 mmol)及1-甲氧基-2-丙醇(11.09 g, 12.02 mL, 123 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(2.98 g, 10.82 mmol, 88%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.05-5.15 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.34 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 3H), 0.89-0.96 (m, 3H)。

中間物39: (2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯

向(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(5 g, 22.8 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(22.5 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(7.97 mL, 45.6 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(4.19 g, 27.4 mmol)、EDC (5.25 g, 27.4 mmol)、DMAP (0.28 g, 2.26 mmol)及(*S*)-四氫呋喃-3-醇(18.3 mL, 228 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物72小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間。分離有機相且用2 M HCl水溶液(160 mL)、水(160 mL)及鹽水(160 mL)洗滌。乾燥有機相且蒸發, 得到呈透明油狀之粗產物。將油狀物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且裝載於2×100 g SNAP矽膠管柱上。藉由Biotage SP4使用24 CV之10-50%乙酸乙酯之環己烷溶液的梯度純化矽膠上粗物質。收集含有純產物之溶離份, 在減壓下移除溶劑且在高真空下進一步乾燥隔夜, 得到呈透明膠狀之(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(2.81 g, 9.42 mmol, 41%產率)。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 5.38 (1H, t,  $J$ =5.4 Hz), 5.29

(1H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.36-4.27 (1H, m), 4.23 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.98-3.81 (4H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.10-2.01 (1H, m), 1.64 (1H, br. s), 1.46 (9H, s), 1.26 (3H, d,  $J=6.6$  Hz)。

**中間物40：(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

在室溫下向(2*S*,3*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物39, 570 mg, 1.97 mmol)於1,4-二噁烷(5.5 mL)中之溶液中添加鹽酸(4 M二噁烷溶液)(1.97 mL, 7.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應(藉由TLC監測)展示轉化但未完全。再添加一份鹽酸(4 M之二噁烷溶液)(1.97 mL, 7.88 mmol)且攪拌6小時。再次添加鹽酸(4 M之二噁烷溶液)(1.97 mL, 7.88 mmol), 攪拌2小時且保持靜置隔夜。在真空中移除溶劑且在真空烘箱中進一步乾燥產物, 得到呈黃色膠狀之(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽(470 mg, 1.979 mmol, 100%產率)。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$ (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 8.46 (3H, br. s.), 5.66 (1H, br. s.), 5.35 (1H, td,  $J=4.2, 2.3$  Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 3.89 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 3.85-3.69 (4H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 2.00-1.91 (1H, m), 1.22 (3H, d,  $J=6.6$  Hz)。

**中間物41：(2*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)處理(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物42, 3.13 g, 10.82 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯( $\times 3$ )共沸, 得到呈淺棕色油狀之標題化合物(1.84 g, 8.15 mmol, 75%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.64 (br s, 3H), 5.05-5.15 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.19 (dd,  $J = 12$  Hz, 4 Hz, 3H), 0.98-1.02 (m, 3H), 0.94 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 3

Hz, 3H)。

中間物42：((2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二異丙基乙胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(2.12 g, 13.84 mmol)、EDC(2.65 g, 13.81 mmol)及1-甲氧基丙-2-醇(10.37 g, 11.25 mL, 115 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(3.13 g, 10.82 mmol, 94%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.00-5.15 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d,  $J$  = 12 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 12 Hz, 3H), 0.84-0.88 (m, 3H)。

中間物43：(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽

將4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)添加至(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物44, 2.6 g, 8.63 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯( $\times 3$ )共沸，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.83 g, 7.63 mmol, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.55 (br s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.23-3.25 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.02 (s, 9H)。

中間物44：(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸(2.5 g, 10.8 mmol)、二異丙基乙胺(2.79 g, 3.78 mL, 21.6 mmol)、1-羥基

苯并三唑水合物(1.99 g, 12.97 mmol)、EDC (2.49 g, 12.97 mmol)及1-甲氧基丙-2-醇(9.74 g, 10.57 mL, 108 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(2.65 g, 8.73 mmol, 81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.08-5.18 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d,  $J$  = 12 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

#### 中間物45：(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽

將4 M鹽酸之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)添加至(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物46, 2.6 g, 8.63 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑且使殘餘物與甲苯( $\times$ 3)共沸，得到呈無色吸濕固體狀之標題化合物(1.78 g, 7.49 mmol, 87%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.58 (br s, 3H), 5.33-5.37 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 5H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.01 (s, 9H)。

#### 中間物46：(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸(2.5 g, 10.8 mmol)、二異丙基乙胺(2.79 g, 3.78 mL, 21.6 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(1.99 g, 12.97 mmol)、EDC (2.49 g, 12.97 mmol)及四氫呋喃-3-醇(9.52 g, 8.76 mL, 123 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(2.7 g, 8.96 mmol, 83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.30-5.35 (m,

1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 3.79-4.09 (m, 4H), 1.97-2.22 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。

**中間物47：(2*S*)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)處理(2*S*)-四氫呋喃-3-基2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸酯(其製法參見中間物48, 320 mg, 1.05 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑。用乙醚濕磨殘餘物，形成膠狀物。傾析出上清液且蒸發殘餘溶劑，得到呈無色泡沫狀之標題化合物(250 mg, 1.043 mmol, 99%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.41 (br s, 3H), 5.49-5.56 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 5H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.16-1.19 (m, 3H)。

**中間物48：(2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯**

用三苯基磷(309 mg, 1.18 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(238 mg, 229  $\mu$ L, 1.18 mmol)處理(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸(250 mg, 1.072 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物5分鐘，隨後添加四氫呋喃-3-醇(472 mg, 434  $\mu$ L, 5.36 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(15 mL)中。用水(2 $\times$ 10 mL)及(10 mL)洗滌溶液。乾燥有機相且蒸發。層析[40%乙酸乙酯/己烷]殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(142 mg, 0.468 mmol, 43.7%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.33-5.44 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.29 (m, 6H)。

**中間物49：(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(5 mL)處理(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺

基)-3-甲基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(其製法參見中間物50, 2.73 g, 9.50 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑。嘗試用乙醚濕磨未產生固體。蒸發溶劑, 得到呈無色油狀之標題化合物(1.98 g, 8.85 mmol, 93%產率)。在室溫下靜置數天後樣品固化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.69 (br s, 3H), 5.32-5.37 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 5H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 12$  Hz, 3H), 0.94 (t,  $J = 12$  Hz, 3H)。

中間物50: (*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯

在室溫下攪拌(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二異丙基乙胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(HOBt) (2.12 g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol)及(*S*)-四氫呋喃-3-醇(5.07 g, 3.91 mL, 57.5 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(2.73 g, 9.50 mmol, 83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.30-5.35 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 4H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (t,  $J = 12$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 12$  Hz, 3H)。

中間物51: (*S*)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯鹽酸鹽

用4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL)處理(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯(其製法參見中間物52, 330 mg, 1.09 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑。嘗試用己烷/乙醚濕磨未產生純產物。將化合物溶解於甲醇中且裝載於SCX管柱上。用甲醇洗滌管柱, 隨後用2 M氨之甲醇溶

液溶離。蒸發NH<sub>3</sub>/甲醇溶離份。將殘餘物溶解於乙醚(5 mL)中且用1 M鹽酸之乙醚溶液(0.5 mL)處理溶液。蒸發溶劑，得到呈無色吸濕膠狀之標題化合物(258 mg, 1.085 mmol, 99%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.33 (br s, 3H), 5.50-5.54 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 5H), 1.17 (s, 6H)。

中間物52：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯

用三苯基磷(618 mg, 2.36 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(477 mg, 458  $\mu$ L, 2.36 mmol)處理(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸(500 mg, 2.14 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加環戊醇(923 mg, 973  $\mu$ L, 10.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)、1 M鹽酸(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌溶液。乾燥有機相且蒸發。層析[30%乙酸乙酯/己烷]殘餘物，得到呈無色膠狀固體狀之標題化合物(330 mg, 1.095 mmol, 51.1%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.48 (br s, 1H), 5.20-5.43 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 1H), 4.05-4.36 (m, 1H), 1.50-1.88 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.23-1.27 (m, 9H)。

中間物53：(2S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽

用4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL)處理(2S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物54, 480 mg, 1.57 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑。將化合物溶解於甲醇中且裝載於SCX管柱上。用甲醇洗滌管柱，隨後用2 M氨之甲醇溶液溶離。蒸發NH<sub>3</sub>/甲醇溶離份。將殘餘物溶解於乙醚(5 mL)中且用1 M鹽酸之乙醚溶液(0.5 mL)處理溶液。蒸發溶劑，得到呈無色吸濕膠狀之標題化合物(315 mg,

1.303 mmol, 83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.27 (br s, 3H), 5.48-5.54 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.27及3.25 (2 x s, 3H, OMe) 1.36及1.32 (2 x s, 3H), 1.20 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1.17及1.14 (2 x s, 3H)。

中間物54: (2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙-2-基酯

用三苯基磷(618 mg, 2.36 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(477 mg, 458  $\mu$ L, 2.36 mmol)處理(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸(500 mg, 2.14 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘, 隨後添加1-甲氧基丙-2-醇(966 mg, 1.05 mL, 10.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)、1 M鹽酸(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌溶液。乾燥有機相且蒸發。層析[40%乙酸乙酯/己烷]殘餘物。將己烷(10 mL)添加至產物中且攪拌30分鐘。濾出固體, 用己烷洗滌且乾燥, 得到呈無色固體狀之標題化合物(487 mg, 1.595 mmol, 74.4%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.16-5.43 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 2H), 3.35及3.37 (2 x s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25-1.29 (m, 12H)。

中間物55: (*S*)-2-胺基-2-環丙基乙酸環戊酯

將20 v/v吡啶之DMF溶液(1 mL)添加至(*S*)-2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-環丙基乙酸環戊酯(其製法參見中間物56, 240 mg, 0.59 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(15 mL)與水(15 mL)之間。分離有機相, 用水(2 $\times$ 10 mL)洗滌, 乾燥且蒸發。將殘餘物溶解於甲醇中且裝載於SCX管柱上。用甲醇(3 CV)洗滌管柱, 隨後用2 M氨之甲醇溶液(5 CV)溶離。蒸發氨/MeOH溶離份。將殘餘物溶解於二氯甲烷(2

mL)中。添加1.0 M鹽酸之乙醚溶液(1 mL)。蒸發溶劑且用乙醚濕磨殘餘物，得到固體。將固體溶解於乙酸乙酯(20 mL)中且用飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌溶液。乾燥有機相且蒸發。層析[0-4%甲醇/二氯甲烷]殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(43 mg, 0.235 mmol, 39.6%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.18-5.25 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 1H)。

中間物56：(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-環丙基乙酸環戊酯

將二環己基碳化二亞胺(147 mg, 0.711 mmol)添加至(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-環丙基乙酸(200 mg, 0.593 mmol)於環戊醇(2 mL, 大量過量)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間。分離有機相，用水及鹽水洗滌。乾燥且蒸發。層析[10-30%乙酸乙酯/己烷]殘餘物，得到呈無色固體狀之標題化合物(246 mg, 0.607 mmol, 102%產率)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 1.42分鐘；MH<sup>+</sup> 406。

中間物57：(S)-2-胺基-3-環丙基丙酸環戊酯

將20 v/v吡啶之DMF溶液(1 mL)添加至(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸環戊酯(其製法參見中間物58, 270 mg, 0.59 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(15 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(15 mL)之間。分離有機相，用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機相且蒸發。層析[0-4%甲醇/二氯甲烷]殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(48 mg, 0.243 mmol, 37.8%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5.11-5.18 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 8H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H)。

中間物58：(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸環戊酯

將環戊醇(2 mL，大量過量)添加至(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸(250 mg，0.711 mmol)中。攪拌混合物且用N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉 (EEDQ) (211 mg，0.854 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(10 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)之間。分離有機相，用水及鹽水洗滌。乾燥且蒸發。層析[10-30%乙酸乙酯/己烷]殘餘物，得到標題化合物(270 mg，0.644 mmol，90%產率)。

LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 1.45分鐘；MH<sup>+</sup> 420。

中間物59：(R)-2-胺基-3-環丙基丙酸環戊酯

將20 v/v哌啶之DMF溶液(1 mL)添加至(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸環戊酯(其製法參見中間物60，258 mg，0.615 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(15 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(15 mL)之間。分離有機相，用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。乾燥有機相且蒸發。層析[0-4%甲醇/二氯甲烷]殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(59 mg，0.299 mmol，48.6%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.11-5.18 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 8H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H)。

中間物60：(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸環戊酯

將環戊醇(2 mL，大量過量)添加至(R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-環丙基丙酸(250 mg，0.711 mmol)中。攪拌混合物且用N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉 (EEDQ) (211 mg，0.854 mmol)

處理。在室溫下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(10 mL)與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)之間。分離有機相，用水及鹽水洗滌。乾燥且蒸發。層析[10-30%乙酸乙酯/己烷]殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(258 mg, 0.615 mmol, 86%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 1.45$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  420。

#### 中間物61: (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸環戊酯鹽酸鹽

將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸環戊酯(其製法參見中間物62, 4.145 g, 16.11 mmol)溶解於1,4-二噁烷(25 mL)中，隨後將4 M鹽酸之二噁烷溶液(25 mL, 100 mmol)添加至混合物中且在25°C下攪拌燒瓶18小時。在真空中移除溶劑。將產物懸浮於乙酸乙酯中且蒸發溶劑( $\times 4$ )直至具有鑑別為標題化合物之白色固體(2.801 g, 14.46 mmol, 90%產率)為止。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 5.28-5.34 (m, 1H), 4.00-4.08 (q,  $J = 8$  Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 6H), 1.52 (d,  $J = 8$  Hz, 3H)。

#### 中間物62: (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸環戊酯

將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(5 g, 26.4 mmol)及環戊醇(24.01 mL, 264 mmol)溶解於甲苯(250 mL)中。隨後將2-(三丁基亞磷烷基)乙腈(14.46 mL, 52.9 mmol)添加至反應混合物中且回流60小時。冷卻反應混合物至室溫。隨後將100 mL乙酸乙酯添加至反應混合物中。隨後，首先用250 mL飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，且第二次用250 mL鹽水洗滌。經MgSO<sub>4</sub>乾燥有機層，之後在真空中移除溶劑。隨後將固體溶解於MeOH中且通過100 g SCX管柱。首先用甲醇洗滌管柱，隨後用NH<sub>3</sub>-MeOH溶液洗滌。根據TLC，發現所要產物在第一甲醇相中。移除溶劑，得到淡黃色油狀物，對其進行層析[0-30%乙酸乙酯之環己烷溶液]。合併適當溶離份且移除溶劑，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(4.145 g, 16.11 mmol, 61.0%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 5.13-5.19 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3H)。

**中間物63：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽**

將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物64, 1.2 g, 4.15 mmol)溶解於乙酸乙酯(2 mL)中, 用4 M鹽酸之二噁烷溶液(2 mL)處理溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑, 得到呈無色膠狀之標題化合物(725 mg, 3.21 mmol, 77%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.80 (br s, 3H), 5.19-5.27 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3H), 1.13-1.18 (m, 6H)。

**中間物64：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙-2-基酯**

在室溫下攪拌(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(1.0 g, 4.60 mmol)、二異丙基乙胺(1.19 g, 1.608 mL, 9.21 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(846 mg, 5.52 mmol)、EDC (1.06 g, 5.53 mmol)及(S)-1-甲氧基丙-2-醇(1.037 g, 1.127 mL, 11.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(15 mL)與飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(15 mL)之間。用1 M鹽酸(15 mL)、水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(1.23 g, 4.25 mmol, 92%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.13-5.19 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H (NH?)), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 3H), 0.88-1.02 (m, 6H)。

**中間物65：(S)-2-胺基-3-甲基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽**

將(S)-2-胺基-3-甲基丁酸(2.5 g, 21.34 mmol)、對甲苯磺酸(5.28 g, 27.7 mmol)及丙-2-醇(15 mL, 196 mmol)溶解於環己烷 (100 mL)

中且加熱至130℃後維持22小時。使溶液冷卻至室溫，此時白色固體沈澱。在真空下過濾此混合物且用己烷洗滌固體數次。隨後將固體置於真空烘箱中40℃下3小時。隨後將此固體以及對甲苯磺酸(1.76 g, 9.2 mmol)及丙-2-醇(3.94 g, 65.3 mmol)添加至環己烷(100 mL)中。隨後加熱混合物至130℃後維持20小時。使混合物冷卻至室溫且在重力下過濾。隨後將白色固體置於真空烘箱中40℃下24小時，得到標題化合物(5.977 g, 18.09 mmol, 85%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.24 (br s, 3H), 7.48 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 4.99-5.09 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.23-1.28 (m, 6H), 0.94-1.00 (m, 6H)。

**中間物66：(S)-2-胺基-3-甲氧基丙酸異丁酯鹽酸鹽**

將10%鈦/碳、50%水漿料(350 mg, 20wt%)添加至(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸異丁酯(其製法參見中間物67, 1.75 g, 5.66 mmol)及甲酸銨(1.78 g, 28.3 mmol)於異丙醇(50 mL)中之攪拌溶液中。在90℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻反應混合物至室溫且經由『矽藻土』過濾。自濾液蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)中且用1 M鹽酸之乙醚溶液(6.0 mL, 6 mmol)處理。蒸發溶劑且用乙醚濕磨殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(840 mg, 3.97 mmol, 70.1%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.68 (br s, 3H), 4.32 (br s, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 1.92 (heptet,  $J = 8$  Hz, 1H), 0.91 (d,  $J = 8$  Hz, 6H)。

**中間物67：(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸異丁酯**

在室溫下攪拌(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸(1.6 g, 6.32 mmol)、*N*-乙基嗎啉(1.45 g, 1.60 mL, 12.64 mmol)、*N*-羥基苯并三唑水合物(1.16 g, 7.58 mmol)、EDC (1.45 g, 7.58 mmol)及異丁醇(2.34 g, 2.92 mL, 31.6 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物隔

夜。蒸發溶劑。使殘餘物分配於乙酸乙酯(25 mL)與飽和 $\text{NaHCO}_3$  (25 mL)之間。分離有機相，用2 M鹽酸、水及鹽水洗滌。乾燥有機相且蒸發。使殘餘物與甲苯共沸，得到呈無色油狀之標題化合物(1.81 g, 5.85 mmol, 93%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.15-7.40 (m, 5H), 5.6—5.65 (m, 1H, (NH?)), 5.14 (s, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 1.96 (七重峰,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 0.94 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 6H)。

中間物68：(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基丙酸  
階段i).

Ref: Tetrahedron Asymmetry 9(1988)3841。

在室溫下攪拌Z-Ser-OH (1.0 g, 4.18 mmol)、氧化銀(I)(4.84 g, 20.9 mmol)及碘甲烷(5.93 g, 2.61 mL, 41.8 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物隔夜。經由『矽藻土』過濾反應混合物且自濾液蒸發溶劑，得到呈淺黃色油狀之階段i)產物。

階段ii).

將階段i)產物溶解於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(5 mL)中。用1 M氫氧化鋰溶液(10 mL)處理溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發甲醇及THF。用水(10 mL)稀釋殘餘物且用2 M鹽酸酸化。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。乾燥經合併之萃取物且蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(869 mg, 3.43 mmol, 82%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  254。

中間物69：(S)-2-胺基-4-氯丁酸異丙酯

將亞硫醯氯(2.0 g, 1.23 mL, 16.8 mmol)緩慢添加至L-高絲胺酸(1.0 g, 8.4 mmol)於異丙醇(15 mL)中之攪拌溶液中。在60°C下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物且蒸發溶劑。用乙醚濕磨殘餘物，得到混合物。使固體分配於乙酸乙酯(25 mL)與飽和 $\text{NaHCO}_3$  (25 mL)之

間。用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取水層。乾燥經合併之有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(160 mg, 0.891 mmol, 10.61%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.03 (七重峰, *J* = 8 Hz, 1H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H) 1.84-1.95 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 8 Hz, 3H)。

**中間物70：(4-(乙基胺基)-3-硝基苯基)甲醇**

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(500 mg, 2.92 mmol)、70%乙胺之水溶液(286 μl, 2.92 mmol)及DIPEA (1531 μl, 8.77 mmol)溶解於四氫呋喃(THF) (3 mL)中，且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120℃後維持3小時。使反應混合物分配於DCM (25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間。分離各層且用DCM (2×25 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將粗樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)使用10份管柱體積之0-5%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度純化。合併適當分離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色固體狀之標題化合物(4-(乙基胺基)-3-硝基苯基)甲醇(524.3 mg, 2.67 mmol, 91%產率)。LCMS (系統A)：*t*<sub>RET</sub> = 0.80分鐘；MH<sup>+</sup> 197。<sup>1</sup>H NMR δ(400 MHz, D6-DMSO)：1.22, (t, *J* = 7 Hz, 3H), 3.34-3.42, (m, 2H), 4.39, (d, *J* = 5 Hz, 2H), 5.18, (t, *J* = 6 Hz, H), 7.03, (d, *J* = 9 Hz, H), 7.48, (dd, *J* = 6 Hz, *J* = 3 Hz, H), 7.98-8.01, (m, H), 8.02-8.07, (m, H)。

以下中間物以類似於中間物70之方式使用適當市售胺製備：

(在表中，提供各中間物之所用LCMS系統之細節、滯留時間(*t*<sub>RET</sub>)、MH<sup>+</sup>、反應產率及%產率)。

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物71：(4-(甲基胺基)-3-硝基苯基)甲醇<br>(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))<br>系統A, 0.64分鐘, MH <sup>+</sup> = 183; 產量：2.25 g, 106%(由於雜質, 產率>100%)   |
| 中間物72：(4-(異丙基胺基)-3-硝基苯基)甲醇(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A, 0.87分鐘, MH <sup>+</sup> = 211; 產量：2.49 g, 101%(由於產物中存在之痕量溶劑, 產率>100%) |

|                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物73：(S)-(3-硝基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))<br>系統B，0.80分鐘， $MH^+ = 253$ ；產量：1.90 g，92%                               |
| 中間物74：(R)-(3-硝基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))<br>系統B，0.80分鐘， $MH^+ = 253$ ；產量：1.99 g，96%                               |
| 中間物75：(4-硝基-3-(((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統B，0.81分鐘， $MH^+ = 267$ ；產量：9.42 g，121%<br>(樣品含有雜質，不經進一步純化即繼續進行反應)      |
| 中間物76：(外消旋)-(4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))，系統B，0.70分鐘， $MH^+ = 269$ ，產量：1.96 g，53%                             |
| 中間物78：(S)-(3-(((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-4-硝基苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.80分鐘， $MH^+ = 241$ ，產量：494 mg，23%                                   |
| 中間物79：(S)-(4-硝基-3-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.87分鐘， $MH^+ = 253$ ；產量：8.49 g，126%(樣品含有雜質，不經進一步純化即繼續進行反應)          |
| 中間物80：(R)-3-(((5-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統C，1.13分鐘， $MH^+ = 366$ ；產量：4.98 g，93%                           |
| 中間物81：(S)-第三丁基 3-(((5-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡啶-1-甲酸酯(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統B，1.18分鐘， $MH^+ = 366$ ；產量：2.74 g，103%(樣品含有雜質，不經進一步純化即繼續進行反應) |
| 中間物82：(4-(((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(製備自：(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.95分鐘，255，產量：7.18 g，97%                                                  |
| 中間物83：(4-硝基-3-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.79分鐘， $MH^+ = 253$ ；產量：3.9 g，88%                                       |

#### 中間物84：(S)-3-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

將DIPEA (7.65 mL，43.8 mmol)添加至4-氟-3-硝基苯甲醇(2.50 g，14.61 mmol)及(3S)-3-(胺基甲基)吡啶(4.70 g，21.91 mmol)於2-甲基四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中。將溶液加熱至80°C隔夜，冷卻反應混合物至室溫且使所得固體分配於EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之間。移除水層且洗滌有機層(1×飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、1×鹽水)。經MgSO<sub>4</sub>乾燥有機部分且在真空中蒸發，得到橙色油狀物。將殘餘物溶解於DCM中且藉由矽膠層析用環己烷:EtOAc (10-66%)溶離純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到橙色油狀泡沫。將油狀物溶解於TBME中且在真空中蒸發得到橙色油狀物，得到呈橙色油狀之標題化

合物(5.52 g)。反應之總產率為88%。LCMS (系統C)：t<sub>RET</sub> = 1.27分鐘，MH<sup>+</sup> = 366。

以下中間物以類似於中間物84之方式使用適當市售胺製備：

|                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物85：(4-硝基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.80分鐘，MH <sup>+</sup> = 253，產量：1.19 g，77%            |
| 中間物86：(4-硝基-3-(((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.97分鐘，MH <sup>+</sup> = 267 產量：1.41 g，93%        |
| 中間物87：(3-硝基-4-((1-(四氫-2 H-哌喃-4-基)乙基)胺基)苯基)甲醇(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，0.89分鐘，MH <sup>+</sup> = 281 產量：1.06 g，75%     |
| 中間物88：(R)-3-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(市售))，系統A，1.14分鐘，MH <sup>+</sup> = 366；產量：4.41 g，78% |

中間物89：5-(1-乙基-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

將4-(乙基胺基)-(3-硝基苯基)甲醇(其製法參見中間物70，520 mg，2.65 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1，363 mg，2.65 mmol)及連二硫酸鈉(1384 mg，7.95 mmol)添加至乙醇(8 mL)及水(4 mL)中。在微波中加熱反應混合物至100℃後維持5小時。使反應混合物分配於25%丙-2-醇之DCM溶液(25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間且分離各層。用25%丙-2-醇之DCM溶液(3×25 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於DCM中，且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用10份管柱體積之2-12% DCM-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之12% DCM-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(295.1 mg)。LCMS (系統B)：t<sub>RET</sub> = 060分鐘，MH<sup>+</sup> = 284。

以下中間物以類似於中間物89之方式視需要使用5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(中間物1)或1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(中間物2)製備：

|                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物90：5-(5-( <i>經基</i> 甲基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物71)，系統B，0.59分鐘，284，產量：0.7 g，36%                                                |
| 中間物91：5-(5-( <i>經基</i> 甲基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物72)，系統A，0.52分鐘，MH <sup>+</sup> = 312；產量：722 mg，33%                            |
| 中間物92：( <i>S</i> )-5-(5-( <i>經基</i> 甲基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物73)，系統B，0.63分鐘，MH <sup>+</sup> = 340；產量：941 mg，37%       |
| 中間物93：( <i>R</i> )-5-(5-( <i>經基</i> 甲基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物74)，系統B，0.63分鐘，MH <sup>+</sup> = 340；產量：168 mg，6.3%      |
| 中間物94：5-(6-( <i>經基</i> 甲基)-1-((四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物75)，系統B，0.61分鐘，MH <sup>+</sup> = 368；產量：4.5 g，95%     |
| 中間物95：(外消旋)-5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-( <i>經基</i> 甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物76)<br>系統C，0.44分鐘，MH <sup>+</sup> = 356；產量：1.2 g，30%         |
| 中間物97：( <i>S</i> )-5-(6-( <i>經基</i> 甲基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物78)<br>系統B，0.67分鐘，MH <sup>+</sup> = 342；產量：1.85 g，55%   |
| 中間物98：( <i>S</i> )-5-(6-( <i>經基</i> 甲基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮 (製備自：中間物79)，系統B，0.67分鐘，MH <sup>+</sup> = 354；產量：2.3 g，58%    |
| 中間物99：( <i>R</i> )-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-( <i>經基</i> 甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：中間物80)，系統C，0.66分鐘，MH <sup>+</sup> = 467；產量：1.78 g，56%  |
| 中間物100：( <i>S</i> )-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-( <i>經基</i> 甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：中間物81)，系統A，0.69分鐘，MH <sup>+</sup> = 467；產量：811 mg，19% |
| 中間物101：5-(5-( <i>經基</i> 甲基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物82)<br>系統A，0.55分鐘，MH <sup>+</sup> = 356；產量：2.76 g，28%               |
| 中間物102：5-(6-( <i>經基</i> 甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮(製備自：中間物83)<br>系統B，0.64分鐘，MH <sup>+</sup> = 354；產量：1.88 g，34%             |

中間物103：(*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(*經基*甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

將亞硫酸氫鈉(7.89 g，45.3 mmol)添加至(*S*)-3-(((4-(*經基*甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(其製備實例可參見中間物84) (5.52 g，15.11 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2，2.97 g，19.64 mmol)於水(20 mL)與乙醇(40 mL)之混合物中之懸浮液中。加熱所得懸浮液至80℃後維持6小時，冷卻至室溫且靜置1.5天。使混合物分配於飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)與DCM:IPA (3:1，200 mL)之間。移除有機層且萃取水層[2×

DCM:IPA (3:1, 200 mL)]。經MgSO<sub>4</sub>乾燥經合併之有機層且在真空中蒸發，得到淡棕色泡沫。將殘餘物溶解於DCM中且藉由矽膠層析用EtOAc:EtOH (12.5-25%)溶離純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到淡棕色泡沫，且用TBME及環己烷製成漿液。在真空中蒸發所得懸浮液，得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為49%。LCMS (系統C)：t<sub>RET</sub> = 0.68分鐘，MH<sup>+</sup> = 467。

以類似於中間物103之方式製備以下中間物：

|                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物104：(4-硝基-3-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)苯基)甲醇(製備自：中間物2及中間物85)，系統A，0.44分鐘，MH <sup>+</sup> = 354；產量：0.723 g，40%                                              |
| 中間物105：5-(6-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(製備自：中間物2及中間物86)，系統A，0.55分鐘，MH <sup>+</sup> = 368；產量：0.723 g，40%           |
| 中間物106：5-(5-(羥基甲基)-1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(製備自：中間物2及中間物87)，系統A，0.50分鐘，MH <sup>+</sup> = 382；產量：0.416 g，27%         |
| 中間物107：5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(製備自：中間物2及中間物180)，系統B，0.67分鐘，MH <sup>+</sup> = 372；產量：2.038 g，29%             |
| 中間物108：(R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：中間物2及中間物88)，系統A，0.71分鐘，MH <sup>+</sup> = 467；產量：2.96 g，50% |

中間物109：(R)-5-(5-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將5 M HCl之IPA溶液(40 mL，200 mmol)添加至(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物103，1.8 g，3.86 mmol)中且攪拌懸浮液4小時。在真空中蒸發反應混合物，得到棕色油狀物。將殘餘物溶解於MeOH中且裝載於20 g SCX管柱上。依序用MeOH (200 mL)及2 M氨之甲醇溶液(100 mL)溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(1.389 g)。反應之總產率為98%。

LCMS (系統B)：t<sub>RET</sub> = 0.61分鐘，MH<sup>+</sup> = 367。

以類似於中間物109之方式製備以下中間物：

中間物110：(S)-5-(5-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(製備自：中間物108)，系統A，0.60分鐘， $MH^+ = 367$ ；產量：1.4 g，97%

中間物111：(S)-5-(1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將乙酸酐(0.382 mL，4.05 mmol)添加至(R)-5-(5-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物109，1.35 g，3.68 mmol)於2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之懸浮液中。攪拌所得懸浮液2小時。使反應混合物分配於2-MeTHF (200 mL)與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(25 mL)之間。洗滌有機層(1×飽和 $NaHCO_3$ 水溶液[25 mL])，經 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中蒸發，得到白色固體(約0.3 g)。萃取經合併之水層(3×DCM [50 mL])且將有機層添加至來自2-MeTHF蒸發之殘餘物中。在真空中蒸發所得溶液，得到白色固體。將固體溶解於DCM中且藉由矽膠層析用DCM:2 M氨之甲醇溶液(0-5%)溶離純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.353 g)。總產率為90%。LCMS (系統C)： $t_{RET} = 0.44$ 分鐘， $MH^+ = 409$ 。

中間物112：(R)-5-(1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

向(S)-5-(5-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(其製法參見中間物109，1.49 g，3.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIPEA (3.53 mL，20.19 mmol)。向所得黃色溶液中添加乙醯氯(0.718 mL，10.10 mmol)且攪拌1.5小時。添加2 M NaOH水溶液(10 mL，20.00 mmol)，劇烈攪拌反應混合物30分鐘，且移除有機層。用DCM萃取水相3次，使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮，得到棕色漿料。將殘

餘物溶解於THF(10 mL)中且添加2 M NaOH水溶液(10 mL, 20.00 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。使反應混合物分配於水與DCM之間且移除有機層。用DCM萃取水相3次。將飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及DCM:IPA (3:1)添加至水層中且移除有機相。萃取水層3次且使經合併之有機相通過疏水性玻璃料，濃縮且在真空中乾燥，得到黃色固體。將粗固體溶解於DCM中，藉由矽膠層析用2 M氨之甲醇溶液:DCM (2.5-12.5%, 15 CV)溶離純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.01 g)。反應之總產率為73%。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.47$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 409$ 。

中間物113: 1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(1-乙基-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物89, 290 mg, 1.024 mmol)及45重量% 2-碘氧基苯甲酸(701 mg, 1.126 mmol)添加至DCM (5 mL)中且在氮氣下攪拌懸浮液4天。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)與DCM (30 mL)之間且分離各層。用DCM (3×30 mL)萃取水層。合併有機層且在減壓下濃縮。使其再分配於飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)與DCM (50 mL)之間。分離各層且用DCM (3×50 mL)萃取水層。使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(263 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 282$

以類似於中間物113之方式製備以下中間物：

|                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物114: (S)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自: 中間物92 (S)-5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮)，系統B, 0.70分鐘， $\text{MH}^+ = 338$ ; 產量: 1.04 g, 85% |
| 中間物115: (R)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自: 中間物93)，系統B, 0.70分鐘， $\text{MH}^+ = 338$ ; 產量: 147mg, 63%                                                                                 |
| 中間物117: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自: 中間物101)，系統A, 0.82分鐘， $\text{MH}^+ = 354$ ; 產量: 2.60 g, 95%                                                                                     |

中間物118：(S)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

攪拌(S)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物114, 500 mg, 1.260 mmol)及碳酸鉀(348 mg, 2.52 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液1.15小時, 隨後添加碘甲烷(0.095 mL, 1.512 mmol)。攪拌反應混合物度過週末。在減壓下濃縮反應混合物且使殘餘物分配於3:1氯仿:異丙醇(125 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(125 mL)之間。分離有機層且用3:1氯仿:異丙醇(3×125 mL)再萃取水性溶離份三次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於10%乙醇之乙酸乙酯溶液中且裝載於矽膠管柱(50 g)上。用0-30%乙醇之乙酸乙酯溶液的梯度溶離產物。合併適當溶離份且在減壓下濃縮, 得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(121 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 352$

中間物119：(R)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將(R)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物115, 149 mg, 0.353 mmol)溶解於DMF (2.5 mL)中且添加碳酸鉀(98 mg, 0.707 mmol)。攪拌反應混合物一小時, 隨後添加碘甲烷(0.027 mL, 0.424 mmol)。密封含有反應混合物之燒瓶。攪拌反應混合物隔夜。用異丙醇稀釋反應混合物且經由用溶劑預處理之矽藻土柱(2.5 g)過濾。使4 CV異丙醇通過管柱。合併洗滌液且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最小量之DCM中且裝載於矽膠管柱(25 g)上且用0-20%乙醇之乙酸乙酯溶液的梯度溶離。合併適當溶離份且在減壓下濃縮, 得到呈無色膠狀之標題化合物(56 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 352$

中間物120：1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(未知構型之單一對映異構體)

將碳酸鉀(368 mg, 2.66 mmol)一次添加全量至1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物122, 470 mg, 1.330 mmol)於DMF (15 mL)中之懸浮液中。隨後將混合物於水冰浴中冷卻, 且逐滴添加碘甲烷(0.108 mL, 1.729 mmol)。完成添加時, 離開冷卻槽且在室溫下攪拌反應混合物隔夜(18小時)。在減壓下移除溶劑。隨後使固體分配於NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)與DCM:iPrOH 3:1 (100 mL)之間。用DCM:iPrOH 3:1 (3×100 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且蒸發, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(476 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 368$ 。

中間物121：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醛

在室溫下將二氧化錳(11 g, 108 mmol)一次添加全量至5-(6-(羥基甲基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物94, 3.3 g, 8.98 mmol)於氯仿(150 mL)中之攪拌溶液中。快速攪拌所得懸浮液隔夜(18小時)。再添加二氧化錳(2 g, 19.55 mmol)且再攪拌反應混合物0.5小時。經由矽藻土過濾20 mL反應混合物且蒸發溶劑, 得到呈無色油狀之標題化合物(424 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.72$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 367$

中間物122：1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(單一未知對映異構體)

在室溫下將二氧化錳(2232 mg, 21.82 mmol)一次添加全量至5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮 (其製法參見中間物138a, 554 mg, 1.559 mmol)於

氯仿(25 mL)中之攪拌懸浮液中。快速攪拌所得懸浮液4小時且保持靜置隔夜。經矽藻土過濾懸浮液且用DCM (2×30 mL)、MeOH (5×30 mL)及DCM:iPr 3:1 (2×30 mL)沖洗。在真空下蒸發濾液且在真空烘箱中1小時，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(470 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.65$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 354$

以類似於中間物122之方式製備以下中間物：

|                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物123：(S)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物97)，系統A，0.71分鐘， $\text{MH}^+ = 340$ ；產量：1.56 g，87%          |
| 中間物124：(S)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物98)，系統B，0.80分鐘， $\text{MH}^+ = 352$ ；產量：2.29 g，100%       |
| 中間物125：(R)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物141)，系統B，0.73分鐘， $\text{MH}^+ = 407$ ；產量：535 mg，79%    |
| 中間物126：(R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：中間物99)，系統C，0.80分鐘， $\text{MH}^+ = 465$ ；產量：897 mg，90% |
| 中間物127：(S)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物142)，系統B，0.73分鐘， $\text{MH}^+ = 407$ ；產量：217 mg，95%    |
| 中間物128：(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(製備自：中間物100)，系統B，1.00分鐘， $\text{MH}^+ = 465$ ；產量：79 mg，64% |
| 中間物129：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物102)，系統B，0.74分鐘， $\text{MH}^+ = 352$ ；產量：1.79 g，96%           |

中間物130：(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將二氧化錳(2.98 g，34.3 mmol)添加至(S)-第三丁基 3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.6 g，3.43 mmol) (其製備實例可參見中間物103)於氯仿(60 mL)中之溶液中。攪拌懸浮液3小時且停止攪拌度過週末。過濾懸浮液且在真空中蒸發，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.299 g)。反應之總產率為82%。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.83$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 465$ 。

以類似於中間物130之方式製備以下中間物：

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物131：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物104)，系統A，0.67分鐘，MH <sup>+</sup> = 351，產量：0.657 g，87%       |
| 中間物132：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物105)，系統A，0.84分鐘，MH <sup>+</sup> = 366；產量：0.983 g，94%   |
| 中間物133：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自：中間物106)，系統A，0.74分鐘，MH <sup>+</sup> = 380；產量：0.376 g，88% |
| 中間物134：1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(製備自：中間物107)，系統B，0.80分鐘，MH <sup>+</sup> = 370；未記錄產量)              |
| 中間物135：(S)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自：中間物111)，系統C，0.55分鐘，MH <sup>+</sup> = 407；產量：1.41 g，94% |
| 中間物136：(R)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(製備自：中間物112)，系統A，0.65分鐘，MH <sup>+</sup> = 407；產量：958 mg，91% |

#### 中間物137：(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

在室溫下向(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸(20 g，168 mmol)於環己烷(200 mL)中之懸浮液中添加環戊醇(116 g，1343 mmol)及4-甲基苯磺酸(37.6 g，218 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物24小時。在真空中蒸發反應混合物，得到呈棕色油狀之粗產物。使棕色油狀物冷卻且過濾所得晶體，用EtOAc (50 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(50.06 g，136 mmol，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR δ(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm：8.20 (3H, br. s.), 7.48 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 5.63 (1H, d, *J*=4.4 Hz), 5.20 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 4.18-4.03 (1H, m), 3.89 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 2.30 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.77-1.50 (6H, m), 1.20 (3H, d, *J*=6.6 Hz)。

#### 中間物138a及138b：5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

藉由對掌性層析，使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱，用40% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離，偵測波長=215 nm下使(外消旋)-5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-

3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物95，1.2g)分離成其兩種相應對映異構體。

**異構體1**：獲得563 mg呈固體狀之(中間物**138a**)

LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.44$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 356$

於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上，用40% EtOH/庚烷以1.0 mL/min之流速溶離，在偵測波長=215 nm下進行對掌性純度分析。

發現對掌性純度為>99.5%。

**異構體2**：獲得598 mg固體狀之(中間物**138b**)

LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.41$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 356$

於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上，用40% EtOH/庚烷以1.0 mL/min之流速溶離，在偵測波長=215 nm下進行對掌性純度分析。

發現對掌性純度為99.1%。

**中間物139**：(*S*)-5-(6-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將5 M HCl之IPA溶液(15 mL)添加至(*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物99，850 mg，1.82 mmol)中。攪拌所得溶液3小時且在真空中蒸發，得到棕色固體。將殘餘物溶解於MeOH中，裝載於10 g SCX柱上且依序用MeOH及2 M氨之甲醇溶液溶離。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(617 mg)。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.33$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 367$ 。

**中間物140**：乙酸(*R*)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲酯

將(*S*)-5-(6-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-

1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物 139, 617 mg, 1.68 mmol)溶解於DCM(5 mL)中。添加DIPEA (0.618 mL, 3.54 mmol)及乙醯氯(0.253 mL, 3.54 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌反應物3.5小時。添加0.2 eq DIPEA (0.059 mL, 0.336 mmol)及0.2 eq 乙醯氯(0.024 mL, 0.336 mmol)且在氮氣下攪拌反應物隔夜(16小時)。添加0.4 eq DIPEA (0.118 mL, 0.672 mmol)及0.4 eq 乙醯氯(0.048 mL, 0.672 mmol)且在氮氣下攪拌反應物1小時。添加5 mL 2 M NaOH水溶液且劇烈攪拌懸浮液30分鐘。用DCM (3×10 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料, 得到呈黃色漿料狀之標題化合物(796 mg)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.62$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 451$ 。

中間物 141: (*R*)-5-(1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-6-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將乙酸(*R*)-(1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲酯(其製法參見中間物 140, 796 mg, 1.77 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)及MeOH (2 mL)中且添加2 M NaOH水溶液(0.883 mL, 1.77 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。用2 M HCl水溶液中和反應混合物至pH=7且用水(10 mL)及DCM:iPrOH 3:1 (10 mL)稀釋。用DCM:iPrOH 3:1 (3×10 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且蒸發, 得到呈黃色油狀之標題化合物(683 mg)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.46$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 409$ 。

中間物 142: (*S*)-5-(1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-6-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將(*R*)-5-(6-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物 170, 284 mg, 0.775 mmol)溶解於DCM (5 mL)中且於水/冰浴中冷卻, 隨後添加DIPEA

(0.108 mL, 0.620 mmol), 繼而逐滴添加乙醯氯(0.044 mL, 0.620 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘, 隨後離開冷卻槽且使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。使反應混合物分配於DCM:iPrOH 3:1 (10 mL) 與NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)之間。用DCM:iPrOH 3:1 (3×10 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機溶離份通過疏水性玻璃料且蒸發, 得到300 mg粗產物。將樣品溶解於3 mL MeOH中且藉由MDAP (方法B)純化。乾燥溶劑, 得到呈白色固體狀之標題化合物(230 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.64$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 409$ 。

**中間物143:** (2*S*)-4-甲基-2-(((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯

將(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺(665 mg, 5.11 mmol)及DIPEA (0.892 mL, 5.11 mmol)添加至(*S*)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(其製法參見中間物144, 600 mg, 1.703 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液中。於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120°C後維持總共90分鐘。添加DCM (30 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)且分離各層。用DCM (2×30 mL)萃取水層且合併有機層, 乾燥且在減壓下蒸發, 得到橙色液體。將樣品裝載於二氯甲烷中, 且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠), 使用15份管柱體積之0-10%二氯甲烷-甲醇之梯度, 繼而保持在5份管柱體積之10%二氯甲烷-甲醇下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈橙色膠狀之標題化合物(693.6 mg, 1.499 mmol, 88%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 463$

**中間物144:** (*S*)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯

將4-氟-3-硝基苯甲醛(2 g, 11.83 mmol)及(*S*)-2-胺基-4-甲基戊酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(其製法參見中間物3, 4.83 g, 13.01 mmol)溶解於DCM (50 mL)中且向其中添加乙酸(2.031 mL, 35.5 mmol)。在氮

氣下攪拌反應混合物1.5小時。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.01 g, 23.65 mmol)且在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)且攪拌反應混合物直至停止起泡。用DCM (3×100 mL)萃取所得懸浮液。乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到黃色油狀物。將粗樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由Biotage SP4 SNAP 100 g矽膠，使用10份管柱體積之0-50%環己烷-乙酸乙酯之梯度，繼而保持在10份管柱體積之50%環己烷-乙酸乙酯下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(2.64 g, 7.48 mmol, 63.3%產率)。

LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.97$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 353$ 。

中間物145：(2*S*)-2-((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)丙酸環戊酯

將(*S*)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)丙酸環戊酯(其製法參見中間物146, 490 mg, 1.579 mmol)、(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺(617 mg, 4.74 mmol)及DIPEA (0.827 mL, 4.74 mmol)溶解於THF (12 mL)中且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120°C後維持總共90分鐘。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)與DCM (40 mL)之間且分離各層。用DCM (3×40 mL)洗滌水層且使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到橙色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用10份管柱體積之0-12%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之12%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色油狀之標題化合物(649.8 mg, 1.545 mmol, 98%產率)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 1.12$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 421$

中間物146：(*S*)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯

將4-氟-3-硝基苯甲醛(500 mg, 2.96 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸環戊酯鹽酸鹽(其製法參見中間物61, 630 mg, 3.25 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM)(15 mL)中且向此溶液中添加乙酸(0.508 mL, 8.87 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物1小時。將三乙醯氧基硼氫化鈉(1.253 g, 5.91 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。將飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)緩慢添加至溶液中直至停止起泡為止。隨後用DCM (4×40 mL)萃取此溶液且合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下移除溶劑，得到黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用10份管柱體積之35-65%環己烷-乙酸乙酯之梯度，繼而保持在5份管柱體積之65%環己烷-乙酸乙酯下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物(496.5 mg, 1.600 mmol, 54.1%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.75$  分鐘,  $\text{MH}^+ = 311$

中間物147: (2*S*)-3-甲基-2-((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)丁酸環戊酯

將(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺(666 mg, 5.12 mmol)及DIPEA (0.893 mL, 5.12 mmol)添加至(*S*)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-3-甲基丁酸環戊酯(其製法參見中間物148, 577 mg, 1.705 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中，且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120°C後維持總共90分鐘。使反應混合物分配於DCM (40 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)之間且分離各層。用DCM (2×40 mL)洗滌水層且使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到橙色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用10份管柱體積之0-7%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之7%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色油狀之標題化合物

物(760.6 mg, 1.696 mmol, 99%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 1.33$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 449$ 。

**中間物148: (S)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-3-甲基丁酸環戊酯**

將4-氟-3-硝基苯甲醛 (500 mg, 2.96 mmol)及(S)- 2-胺基-3-甲基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(1.163 g, 3.25 mmol, 其製法參見中間物24)溶解於二氯甲烷(DCM) (20 mL)中且在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.253 g, 5.91 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)逐份添加至反應混合物中直至停止起泡。用DCM (4×50 mL)萃取所得懸浮液且合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發, 得到淡黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中, 且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠), 使用10份管柱體積之0-1%二氯甲烷-甲醇之梯度, 繼而保持在5份管柱體積之1%二氯甲烷-甲醇下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物(581 mg, 1.717 mmol, 35.9%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.95$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 339$ 。

**中間物149: (S)-4-甲基-2-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯**

將(S)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(其製法參見中間物144, 500 mg, 1.419 mmol)、(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(546 mg, 4.26 mmol)及DIPEA (0.743 mL, 4.26 mmol)添加至四氫呋喃(THF)(12 mL)中且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120°C後維持1小時。使反應混合物分配於DCM (40 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)之間且分離各層。用DCM (2×40 mL)萃取水層, 乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發, 得到黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠), 使用10份管柱體積之0-10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度, 繼而保持在5份

管柱體積之10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色膠狀之標題化合物(595.5 mg, 1.293 mmol, 91%產率)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.69$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 461$ 。

中間物150：5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(1 g, 3.55 mmol, 其製法參見中間物166)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(504 mg, 3.68 mmol, 其製法參見中間物1)及連二硫酸鈉(2 g, 11.5 mmol)於乙醇(8 mL)及水(4 mL)中之三種相同混合物至100°C後維持5小時。合併反應混合物且分配於飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)與25%丙-2-醇之氯仿溶液(100 mL)之間。分離各層且用25%丙-2-醇之氯仿溶液(4×100 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到白色固體。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由Biotage SP4 SNAP 2×100 g矽膠，使用15份管柱體積之5-15%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之15%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.745 g, 4.74 mmol, 44.4%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.58$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 369$ 。

中間物151：2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物152, 1.67 g, 4.73 mmol)完全溶解於二甲亞砜(DMSO)(25 mL)中，隨後添加2-碘氧基苯甲酸(3.23 g, 5.20 mmol)且在氮氣下攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋反

應混合物且藉由過濾移除沈澱之白色固體且置於一旁。依序用乙酸乙酯(3×100 mL)及25%甲醇之DCM溶液(4×100 mL)萃取濾液。將獲自先前過濾之固體懸浮於25%甲醇之DCM溶液(100 mL)中且添加飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)。分離各層且用25%甲醇之DCM溶液(4×100 mL)萃取水層。合併所有有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到白色固體，隨後以懸浮液形式裝載於甲醇/二氯甲烷中，且藉由矽膠管柱層析(100 g矽膠)，使用10份管柱體積之0-10%二氯甲烷-甲醇的梯度，繼而保持在10份管柱體積之10%二氯甲烷-甲醇下來純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.1487 g, 3.27 mmol, 69.2%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.68$  分鐘,  $\text{MH}^+ = 352$ 。

中間物152: 5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱(3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製法參見中間物77, 1.15 g, 4.3 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(592 mg, 4.3 mmol, 其製法參見中間物1)及連二硫酸鈉(2.25 g, 13.0 mmol)於乙醇(8 mL)及水(4 mL)中之四種相同混合物至100°C後維持5小時。合併所有四種反應混合物且分配於飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)與25%丙-2-醇之DCM溶液(100 mL)之間。分離各層且用25%丙-2-醇之DCM溶液(3×100 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到白色固體。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(2×100 g矽膠)，使用15份管柱體積之0-10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在10份管柱體積之10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.8562 g, 5.25 mmol, 30.4%產率)。LCMS (系統

A) :  $t_{\text{RET}} = 0.46$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 354$ 。

中間物153：1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛

將45重量% 2-碘氧基苯甲酸(695 mg, 1.117 mmol)逐份添加至5-(5-(羥基甲基)-1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物154, 372 mg, 1.015 mmol)於DCM (5 mL)中之懸浮液中且在氮氣下攪拌反應混合物3天。使反應混合物分配於DCM與飽和碳酸氫鈉溶液之間。用DCM (6×40 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(272 mg, 0.746 mmol, 73.5%產率)。LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.58$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 365$

中間物154：5-(5-(羥基甲基)-1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將4-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)-1-甲基吡咯啉-2-酮(其製法參見中間物155, 710 mg, 2.54 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1, 349 mg, 2.54 mmol)及連二硫酸鈉(1328 mg, 7.63 mmol)添加至乙醇(8 mL)及水(4 mL)中且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至100℃後維持5小時。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)與DCM (30 mL)之間。用DCM (3×30 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用15份管柱體積之5-20%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之20%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(378 mg, 1.032 mmol, 40.6%產率)。LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.51$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 365$ 。

中間物155：4-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)-1-甲基吡咯啉-2-酮

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(500 mg, 2.92 mmol)、4-(胺基甲基)-1-甲基吡咯啉-2-酮(562 mg, 4.38 mmol)及DIPEA (1.531 mL, 8.77 mmol)添加至四氫呋喃(THF)(2 mL)中且於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至120°C後維持4小時。使反應混合物分配於DCM (25 mL)與飽和碳酸氫鈉(25 mL)之間。分離各層且用DCM (3×25 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)，使用10份管柱體積之0-10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色固體狀之標題化合物(713.7 mg, 2.56 mmol, 87%產率)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.61$ 分鐘， $MH^+ = 262$ 。

中間物156：1-((1-乙醯基吡咯啉-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛

將5-(1-((1-乙醯基吡咯啉-3-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物157, 135 mg, 0.355 mmol)懸浮於DCM (5 mL)中且添加45重量% 2-碘氧基苯甲酸(243 mg, 0.390 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物40小時。使反應混合物分配於DCM (25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間且用DCM (4×25 mL)萃取水層。使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮。使樣品再次分配於DCM (25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間且用DCM (8×25 mL)萃取水層。使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(132.1 mg, 0.349 mmol, 98%產率)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.59$ 分鐘， $MH^+$

= 264。

中間物157：5-(1-((1-乙醯基吡咯啉-3-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

冷卻5-(5-(羥基甲基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物158，150 mg，0.443 mmol)於DCM (5 mL)及吡啶(0.108 mL，1.330 mmol)中之溶液至-5℃且攪拌30分鐘。添加乙醯氯(0.032 mL，0.443 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3天。使反應混合物分配於水(20 mL)與DCM (20 mL)之間且用DCM (3×20 mL)萃取水層。使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到粗物質(181.8 mg)。將其懸浮於THF (2 mL)及甲醇(2 mL)中，添加1 M氫氧化鋰水溶液(1.29 mL，1.29 mmol)且在62℃下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物分配於水(30 mL)與25%丙-2-醇之DCM溶液(30 mL)之間。用25%丙-2-醇之DCM溶液(3×30 mL)萃取水層。使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(136.9 mg，0.360 mmol，81%產率)。

LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.54$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 381$ 。

中間物158：5-(1-((1-乙醯基吡咯啉-3-基)甲基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將3-((5-(羥基甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物159，420 mg，0.958 mmol)溶解於DCM (7 mL)中且添加4 M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(0.958 mL，3.83 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物5小時。藉由在減壓下蒸發移除揮發物且將樣品裝載於10 g SCX柱上之二氯甲烷/甲醇中。依序使用甲醇及2 M氨之甲醇溶液溶離來純化產物。合併適當溶離份且濃縮至乾。將產物於10 g SCX柱上藉由首先用甲醇洗滌，繼而33%、50%、66%及100% 2 M氨之甲醇溶液溶離來再次純

化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之粗產物 (309 mg, 0.913 mmol, 95%產率)。將樣品溶解於DMSO (3×1 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物(163 mg, 0.482 mmol, 50.3%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.48$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 339$ 。

中間物159：3-((5-(羥基甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將3-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物160, 1.0345 g, 2.94 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1, 0.404 g, 2.94 mmol)及連二硫酸鈉 (1.538 g, 8.83 mmol)添加至乙醇(8 mL)及水 (4 mL)中。於Biotage Initiator微波中使用初始高吸收裝置加熱反應混合物至100℃後維持5小時。使反應混合物分配於25%丙-2-醇之DCM溶液(30 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)之間且分離各層。用25%丙-2-醇之DCM溶液(3×30 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由Biotage SP4 SNAP 50 g 矽膠，使用10份管柱體積之2-12%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之12%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(428.9 mg, 0.978 mmol, 33.2%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.78$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 439$ 。

中間物160：3-(((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(521 mg, 3.04 mmol)、3-(胺基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(850 mg, 4.24 mmol)及DIPEA (1.595 mL, 9.13 mmol)添加至四氫呋喃(THF)(3 mL)中且於Biotage Initiator微波中使用

初始高吸收裝置加熱反應混合物至120℃後維持3.5小時。使反應混合物分配於DCM (25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間且分離各層。用DCM (4×25 mL)萃取水層，使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)使用10份管柱體積之0-3%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.0781 g, 3.07 mmol, 101%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 1.03$  分鐘， $\text{MH}^- = 350$ 。

**中間物161：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

向圓底燒瓶中饋入5-(5-(羥基甲基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物162, 360 mg, 1.019 mmol)、DCM (20 mL)及戴斯-馬丁高碘烷(432 mg, 1.019 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用DCM稀釋混合物且添加飽和碳酸氫鈉，隨後混合各層且分離。用鹽水洗滌有機相，隨後通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮，得到灰白色固體。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由矽膠管柱層析(25 g矽膠)，使用15 CV之0-100%乙酸乙酯-環己烷繼而15 CV之0-10%二氯甲烷-甲醇的梯度來純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(345 mg, 0.884 mmol, 87%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.65$  分鐘， $\text{MH}^+ = 352$ 。

**中間物162：5-(5-(羥基甲基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

向圓底燒瓶中饋入1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 574 mg, 3.23 mmol)、亞硫酸氫鈉(1.8 g, 10.34 mmol)、水(10 mL)及(3-硝基-4-((四氫-2H-嘧啶-4-基)胺基)苯基)甲醇

(其製法參見中間物163, 740 mg, 2.93 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液。向容器裝配空氣冷凝器且在100℃下加熱漿液隔夜。用水及EtOAc稀釋混合物, 混合各層且分離, 隨後使有機層通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮, 得到黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中, 且藉由矽膠管柱層析(25 g矽膠), 使用15 CV之0-100%乙酸乙酯-環己烷繼而15 CV之0-10%2 M氨之甲醇溶液-二氯甲烷的梯度來純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(360 mg, 1.019 mmol, 34.7%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.47$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 354$ 。

**中間物163: (3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)苯基)甲醇**

向圓底燒瓶中饋入(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1 g, 5.84 mmol)、四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽(0.9 g, 6.54 mmol, J&W PharmLab)、DMF(10 mL)及DIPEA(4.1 mL, 23.48 mmol)。裝配空氣冷凝器且使漿液升溫至70℃隔夜。冷卻混合物至室溫, 用EtOAc稀釋且依序用1 M HCl及鹽水洗滌有機相, 隨後通過疏水性玻璃料。在真空中濃縮濾液, 得到橙色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析(50 g矽膠)使用15 CV之0-100%乙酸乙酯-環己烷的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到橙色油狀物。將樣品溶解於EtOAc中, 隨後用10% LiCl溶液洗滌。使有機相通過疏水性玻璃料, 隨後在真空中濃縮, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(740 mg, 2.93 mmol, 50.2%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.71$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 253$ 。

**中間物164: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

將5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物165, 506 mg, 1.323 mmol)溶解於二氯甲烷 (DCM) (5 mL)中且添加戴斯-馬丁高碘烷(561

mg, 1.323 mmol)。在氮氣下攪拌此混合物18小時。隨後使混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與飽和碳酸氫鈉(100 mL)之間且分離各相。隨後用乙酸乙酯(100 mL ×2)萃取水相且合併有機相。隨後用鹽水(100 mL)洗滌有機相且使用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(457 mg, 1.201 mmol, 91%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.68$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 381$ 。

中間物165：5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製法參見中間物166, 1.6 g, 5.69 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 0.860 g, 5.69 mmol)及連二硫酸鈉(2.97 g, 17.06 mmol)以及乙醇(8 mL)及水(8 mL)添加至微波小瓶中且加熱至100℃後維持5小時。隨後使樣品分配於乙酸乙酯(75 mL)與飽和碳酸鈉(75 mL)之間且分離各相。保留有機相且用乙酸乙酯(75 mL×2)萃取水相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥，隨後在真空中移除溶劑。此得到淡黃色固體。將其溶解於二氯甲烷中。將樣品裝載於Biotage SNAP 100 g矽膠柱上且使用0%-10%氨之甲醇溶液/DCM繼而10%-15%氨之甲醇溶液/DCM之梯度溶離。隨後合併適當溶離份，得到呈黃色油狀之標題化合物(506 mg, 1.323 mmol, 23.26%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 383$ 。

中間物166：(4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.041 g, 6.08 mmol)及(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺(2.376 g, 18.25 mmol)溶解於THF (5 mL)中且用*N,N*-二異丙基乙胺(3.19 mL, 18.25 mmol)處理。在微波反應器中在120℃下加熱此混合物1小時。隨後使深橙色混合物分配於乙酸乙酯(75 mL)與飽和碳酸氫鈉(75 mL)之間。隨後分離各相且用乙酸乙酯(75 mL ×2)萃取水相

兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥，隨後在真空中移除溶劑。此得到呈橙色固體狀之標題化合物(1.6 g, 5.69 mmol, 93%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.69$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 282$ 。

中間物167: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (其製法參見中間物168, 473 mg, 1.237 mmol)溶解於DCM中且添加戴斯-馬丁高碘烷(525 mg, 1.237 mmol)。在室溫下攪拌此混合物20小時。然後添加飽和碳酸氫鈉(100 mL)且攪拌混合物15分鐘。向混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)且分離各相。隨後用乙酸乙酯(100 mL  $\times 2$ )萃取水相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥，隨後在真空中移除溶劑，得到呈黃色固體狀之粗標題化合物(450 mg, 1.18 mmol, 96%產率)，其不經進一步純化即使用。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.65$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 381$ 。

中間物168: 5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將(4-(((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製法參見中間物169, 2.83 g, 10.06 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 1.977 g, 13.08 mmol)以及連二硫酸鈉 (5.25 g, 30.2 mmol)及水 (16 mL)溶解於乙醇(16 mL)中。在微波反應器中在120°C下加熱混合物5小時。隨後使黃色混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉(150 mL)之間且分離各相。用乙酸乙酯(150 mL  $\times 2$ )萃取水相兩次且合併有機相。隨後使用疏水性玻璃料乾燥有機相。隨後在真空中移除溶劑，得到黃色油狀物。將黃色油狀物溶解於二氯甲烷中且裝載於biotage SNAP 100 g矽膠管柱上且使用0%-15% 2 M氨之甲醇溶液/DCM之梯度溶離。合併適當溶離份且在真空

中移除溶劑，得到呈黃色油狀之標題化合物(473 mg, 1.24 mmol, 12.3%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.58$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 383$ 。

**中間物169：(4-(((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇**

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.77 g, 10.34 mmol, Aldrich)及(4-甲基嗎啉-3-基)甲胺(4.14 mL, 31.0 mmol, Chess Fine Organics)溶解於四氫呋喃(THF) (5 mL)中且用N,N-二異丙基乙胺(5.42 mL, 31.0 mmol)處理。在微波反應器中在120°C下加熱此混合物1小時。隨後使深橙色混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉(150 mL)之間。隨後分離各相且用乙酸乙酯(150 mL  $\times$  2)萃取水相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥，隨後在真空中移除溶劑。此得到呈深紅色油狀之標題化合物(4-(((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(2.83 g, 10.06 mmol, 97%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 282$ 。

**中間物170：(R)-5-(6-(羥基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

將5 M HCl之IPA溶液(9 mL, 45.0 mmol)添加至(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(525 mg, 0.979 mmol, 其製法參見中間物100)中且在室溫下攪拌所得溶液2小時。此後，在減壓下蒸發溶液，得到淡粉白色固體。將固體溶解於MeOH中且裝載於SCX-2柱(20 g)中。依序用MeOH (3 $\times$ CV)及2 M氨之MeOH溶液(3 $\times$ CV)沖洗該柱。合併鹼性溶離份，得到呈淡黃色油狀之標題化合物N31482-98-1 (287 mg, 80%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.59$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 367$ 。

**中間物171：(3-((環丙基甲基)胺基)-4-硝基苯基)甲醇**

將(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(1 g, 5.84 mmol)溶解於2-甲基四氫呋喃(10 mL)中，且添加DIPEA (3.06 mL, 17.52 mmol)及環丙基甲胺(0.76

mL, 8.76 mmol)。在80℃下攪拌所得混合物隔夜。

使反應混合物分配於DCM與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用DCM萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中蒸發，得到橙色油狀物，其在靜置時固化(1.65 g)。藉由矽膠層析(100 g)使用0-50%乙酸乙酯/環己烷梯度純化粗產物。合併適當溶離份且蒸發，得到呈亮橙色固體狀之標題化合物(1.28 g)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.98$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 223$ 。

中間物172：5-(1-(環丙基甲基)-6-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將(3-((環丙基甲基)胺基)-4-硝基苯基)甲醇(其製法參見中間物171, 1.28 g, 5.76 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2 N31961-84-1, 1.13 g, 7.49 mmol)溶解於乙醇(20 mL)及水(10 mL)中。添加過二硫酸鈉(3.56 g, 17.28 mmol)且在80℃下加熱反應物2小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且蒸發，得到呈米色固體狀之標題化合物(1.39 g)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.49$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 324$ 。

中間物173：1-(環丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲醛

將5-(1-(環丙基甲基)-6-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物172, 1.38 g, 4.27 mmol)溶解於氯仿(50 mL)中且添加二氧化錳(3.71 g, 42.7 mmol)。在氮氣下在室溫下攪拌所得懸浮液隔夜。經矽藻土過濾反應混合物且蒸發，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.38 g)，其在靜置時固化。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.76$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 322$ 。

中間物174：(4-硝基-3-(((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇

將(四氫-2H-吡喃-3-基)甲胺鹽酸鹽(1.33 g, 8.77 mmol, Enamine)添加至(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(1 g, 5.84 mmol, Apollo)及DIPEA(4.08 mL, 23.36 mmol)於2-甲基四氫呋喃(10 mL)中之混合物中。在80°C下攪拌所得混合物隔夜。使反應混合物分配於DCM與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。用DCM萃取水層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中蒸發，得到橙色油狀物(1.74 g)。藉由矽膠層析(100 g)使用0-100%乙酸乙酯/環己烷梯度純化粗產物。合併適當溶離份且蒸發，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.35 g)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.88$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 267$ 。

中間物175及176：5-(6-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將(4-硝基-3-(((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製法參見中間物174, 134 g, 5.03 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 0.99 g, 6.54 mmol)溶解於乙醇(20 mL)及水(10 mL)中。添加過二硫酸鈉(3.11, 15.09 mmol)且在80°C下加熱反應物2小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液水溶液之間。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且蒸發，得到米色固體(1.01 g)。藉由矽膠層析(100 g)使用0-50%(20%氨甲醇之二氯甲烷溶液)/二氯甲烷梯度純化粗產物。合併適當溶離份且蒸發，得到無色油狀物(0.99 g)，其在靜置時固化。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.47$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 328$ 。藉由製備型對掌性HPLC將此物質分離成其兩種組分對映異構體。將外消旋體溶解於乙醇中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak AD-H (250×30mm, 5微米)，移動相：己烷/乙醇(+ 0.2 v/v%異丙胺))純化。合併適當溶離份且蒸發，得到兩種對映異構體：中間物175：426 mg，黃色固體。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.47$ 分鐘； $\text{MH}^+ = 368$ 。中間物176：488 mg，黃色固體。

LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.47$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+ = 368$  。未指定絕對立體化學。

中間物 177a : 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(異構體1)

將5-(6-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物175 [異構體1], 423 mg, 1.151 mmol)溶解於氯仿(10 mL)中且添加二氧化錳(1 g, 11.50 mmol)。在氮氣下在室溫下攪拌所得懸浮液6小時。經矽藻土過濾反應混合物且蒸發, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(400 mg)。

LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.73$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+ = 366$  。

中間物 177b : 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(異構體2)

將5-(6-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物176, [異構體2], 484 mg, 1.317 mmol)溶解於氯仿(10 mL)中且添加二氧化錳 (1.14 g, 13.11 mmol)。在氮氣下在室溫下攪拌所得懸浮液隔夜。LCMS展示剩餘約15%起始物質。再添加一份二氧化錳(0.6 g, 6.90 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌反應物5小時。經矽藻土過濾反應混合物且蒸發, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(422 mg)。LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.73$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+ = 366$  。

中間物 178 : 1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙胺鹽酸鹽

在氮氣下攪拌N-(4-甲氧基苯甲基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙胺(其製法參見中間物179, 4.95 g, 18.86 mmol)及10 w/w%鈀/碳(0.401 g, 1.886 mmol)於乙醇(100 mL)中之黑色懸浮液2天。使反應混合物通過矽藻土管柱, 用EtOH沖洗且添加2 M HCl水溶液(10 mL)。攪拌所得溶液20分鐘, 且在真空中蒸發, 得到呈白色固體狀之標題化合物。反

應之總產率為80%。8.13 (br.s, 8.13, 3H), 3.88 (dd,  $J = 3.5, 11.0$  Hz, 2H), 3.24 (tdd, 2.0, 4.0, 12.0 Hz, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.16 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

**中間物179：N-(4-甲氧基苯甲基)-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)乙胺**

向1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)乙酮(3.2 g, 24.97 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(6.87 g, 50.1 mmol)。攪拌所得黃色溶液4.5小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10 g, 48.6 mmol)。攪拌白色懸浮液。使反應混合物分配於DCM與飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之間。移除有機層且用DCM萃取水相3次。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮，得到黃色油狀物。將油狀物溶解於DCM中，藉由矽膠層析用EtOAc:EtOH (7.5-25%)溶離純化且在真空中蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物。反應之總產率為80%。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 1.27$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 366$ 。

**中間物180：3-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-4-硝基苯基)甲醇**

將(1,4-二噁烷-2-基)甲胺(3.08 g, 26.3 mmol)添加至(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(4.1 g, 24 mmol)、DIPEA (9.18 mL, 52.6 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中。在80°C下攪拌所得混合物隔夜。使反應混合物分配於DCM (100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間且分離各層。用DCM (3×100 mL)萃取水層，使經合併之有機層通過相分離器且在真空中蒸發，得到約10 g標題化合物之粗混合物。以此純度用於下一步驟中。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.88$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 271$ 。

**中間物181：(S)-4-甲基-2-((4-((1-甲基嘓啶-4-基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯**

向(S)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(其製法參見中間物144, 500 mg, 1.419 mmol)於THF (9 mL)中之溶液中添加1-甲基嘓啶-4-胺(486 mg, 4.26 mmol)及DIPEA (0.743 mL, 4.26 mmol)

且於微波中加熱反應混合物至120℃後維持總共90分鐘。進一步添加1-甲基哌啶-4-胺(486 mg, 4.26 mmol)且在120℃下再加熱反應混合物30分鐘。使反應混合物分配於DCM (2×100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由矽膠管柱層析，使用10份管柱體積之0-5% DCM-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之5% DCM-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色膠狀之標題化合物(456 mg)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.70分鐘，MH<sup>+</sup> = 447。

以下中間物以類似於中間物181之方式使用下表中所示之適當市售胺及適當氟苯基中間物製備：

|                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中間物182：(S)-4-甲基-2-(((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物144)，系統A，0.98分鐘，MH <sup>+</sup> = 448；產量：603 mg，85% |
| 中間物183：(2S)-4-甲基-2-(((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物144)系統B，1.37分鐘，MH <sup>+</sup> = 463；產量：1.250 g，98%  |
| 中間物184：(S)-2-(((4-((2-甲氧基乙基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物144)，系統A，0.94分鐘，MH <sup>+</sup> = 408；產量：353 mg，61%          |
| 中間物185：(S)-2-(((4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物144)，系統A，0.69分鐘，MH <sup>+</sup> = 421；產量：543 mg，91%      |
| 中間物186：(S)-2-(((4-((3-羥基丙基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物144)，系統A，0.85分鐘，MH <sup>+</sup> = 408；產量：445 mg，77%           |
| 中間物187：(S)-4-甲基-2-(((4-(甲基胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物144)，系統A，0.89分鐘，MH <sup>+</sup> = 354；產量：171 mg，40%                 |

中間物188：(S)-2-(((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸第三丁酯

向4-氟-3-硝基苯甲醛(1 g, 5.91 mmol)及(S)-2-胺基-4-甲基戊酸第三丁酯鹽酸鹽(1.46 g, 6.50 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加乙酸(1.016 mL, 17.74 mmol)且在氮氣下攪拌反應混合物1小時。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.507 g, 11.83 mmol)且在室溫下攪拌反應

混合物隔夜。緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)且繼續攪拌直至停止起泡為止。用DCM (3×50 mL)萃取所得懸浮液。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於DCM中且藉由SPE (矽膠，100 g)使用0-50% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈黃色膠狀之標題化合物(1.66 g，4.88 mmol)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.95$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 341$ 。

中間物189：(S)-4-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸第三丁酯

向(S)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸第三丁酯(其製備實例可參見中間物188，250 mg，0.734 mmol)於THF (3.5 mL)中之溶液中添加1-甲基哌啶-4-胺(252 mg，2.203 mmol)及DIPEA (0.385 mL，2.203 mmol)，且在微波條件下加熱反應混合物至120℃後維持30分鐘。使反應混合物分配於DCM (2×20 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在氮氣流下蒸發。將樣品裝載於DCM中且藉由SPE (矽膠，25 g)使用0-10%(2 M氨之MeOH溶液)之DCM溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(127 mg，0.292 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 1.09$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 435$ 。

中間物190：(S)-4-甲基-2-((4-硝基-3-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯甲基)胺基)戊酸環戊酯

在氮氣下攪拌3-氟-4-硝基苯甲醛(500 mg，2.96 mmol)及(S)-2-胺基-4-甲基戊酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(其製備實例可參見中間物3，1208 mg，3.25 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液1.5小時。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1253 mg，5.91 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)且繼續攪拌反應物直至停止起泡為止。用DCM (3×50 mL)萃取所得懸浮液。合併有機層，使

用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 50 g)使用0-50% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在氮氣流下蒸發, 得到黃色膠狀物。向此物質於THF (4 mL)中之溶液中添加(四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲胺(260 mg, 2.257 mmol)及DIPEA (0.395 mL, 2.259 mmol), 且在微波條件下在120°C下加熱反應混合物30分鐘。使反應混合物分配於二氯甲烷(3×50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在氮氣流下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 50 g)使用0-5%(2 M氨之MeOH溶液)之DCM溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在氮氣流下蒸發, 得到粗產物。使粗產物分配於二氯甲烷 (3×50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在氮氣流下蒸發, 得到標題化合物(522 mg, 1.166 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 1.49$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 448$

中間物191: (*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙酸新戊酯

向(*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙酸(2.27 g, 9.49 mmol)、EDC (2.18 g, 11.39 mmol)及HOBT (1.74 g, 11.39 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.31 mL, 18.98 mmol)及2,2-二甲基丙-1-醇(8.36 g, 95 mmol), 且在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。隨後用1 M鹽酸水溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層。隨後使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在氮氣流下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-50% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈白色固體狀之標題化合物(951 mg, 3.07 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 1.06$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 310$ 。

中間物192: (*S*)-新戊基 2-胺基-3-甲氧基丙酸酯

向(*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙酸新戊基酯(其製備實例可參見中間物191, 947 mg, 3.06 mmol)及氧化銀(1064 mg, 4.59 mmol)於無水乙腈(20 mL)中之混合物中添加甲基碘(1.914 mL, 30.6 mmol)且在90°C下在氮氣下加熱反應混合物兩夜。使反應混合物冷卻至室溫且藉由過濾移除固體。在減壓下蒸發所得溶液。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 50 g)使用0-25% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發。使用H-cube (設定: 20°C, 1巴, 1 mL/min流速)及 10 % Pd/C CatCart 30作為催化劑氫化此物質(347 mg)於乙醇(10 mL)中之溶液。在氮氣流下蒸發反應混合物且在真空烘箱中乾燥, 得到標題化合物(199 mg, 1.052 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.81$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 190$ , 無UV發色團。

**中間物193: (3-硝基-4-((氧雜環丁烷-3-基甲基)胺基)苯基)甲醇**

向圓底燒瓶中饋入(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(770 mg, 4.50 mmol)、氧雜環丁烷-3-基甲胺鹽酸鹽(753 mg, 6.09 mmol)、THF (10 mL)及DIPEA (2.3 mL, 13.17 mmol)。裝配空氣冷凝器且使漿液升溫至62°C隔夜。冷卻混合物至室溫, 隨後添加DMF (2 mL)。使混合物升溫至70°C後維持4天。冷卻混合物至室溫, 用EtOAc稀釋且依序用水及鹽水洗滌有機相, 隨後通過疏水性玻璃料。在真空中濃縮濾液, 得到橙色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 25 g)使用0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(584 mg, 2.451 mmol)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 239$ 。

**中間物194: 5-(5-(羥基甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮**

向微波小瓶中饋入5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物1, 504 mg, 3.68 mmol)、亞硫酸氫鈉(1.5 g, 8.62

mmol)、水 (5.00 mL)及(3-硝基-4-((氧雜環丁烷-3-基甲基)胺基)苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物193, 584 mg, 2.451 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液。將小瓶加蓋且在100°C下照射漿液5小時。用水及氯仿/IPA (3:1)稀釋混合物, 混合各層且分離, 隨後使有機層通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮, 得到黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 25 g)使用0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(178 mg, 0.547 mmol), 其固化。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.40$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 326$ 。

**中間物195: 2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛**

向5-(5-(羥基甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物194, 180 mg, 0.553 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(379 mg, 0.609 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4夜。使反應混合物分配於10%異丙醇之二氯甲烷溶液(100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×100 mL)之間。使有機層通過疏水性玻璃料且在氮氣流下蒸發, 得到呈淡黃色膠狀之標題化合物(152 mg, 0.470 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.60$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 324$ 。

**中間物196: (*S*)-2-胺基-3-甲氧基丙酸環戊酯**

將(*S*)-2-胺基-3-甲氧基丙酸鹽酸鹽(3.3131 g, 21.30 mmol)添加至環戊醇(30 mL)中且使用乾冰/丙酮浴使懸浮液達到-5°C。在此溫度下攪拌十分鐘後, 逐滴添加亞硫醯氯(3.57 mL, 49.0 mmol)。保持懸浮液攪拌且使其升溫至室溫。使反應混合物升溫至60°C且在此溫度下攪拌24小時。在減壓下自反應混合物移除揮發物。添加熱EtOAc以進行再結晶。該物質未溶解, 故濾出懸浮液, 於過濾器上洗滌且在真空烘

箱中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.49 g, 0.24 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K):  $\delta$  1.51-1.76 (m, 6 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.75 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 2 H) 4.21 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H) 5.17-5.21 (m, 1 H) 8.64 (br.s., 3 H)。

中間物197：5-(1-乙基-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2, 1 g, 6.62 mmol)及亞硫酸氫鈉(3.46 g, 19.85 mmol)之混合物中依序添加(4-(乙基胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物70, 1.298 g, 6.62 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液及水(15 mL)。在80°C下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)與3:1氯仿:異丙醇(3×150 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-12%(2 M氨之MeOH溶液)之DCM溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(1.05 g, 3.53 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.64$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 298$

中間物198：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向5-(1-乙基-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物197, 1.05 g, 3.53 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(2.417 g, 3.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4夜。使反應混合物分配於10%異丙醇之二氯甲烷溶液(250 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×200 mL)之間。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在氮氣流下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(856 mg, 2.90 mmol)。

LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.72$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 296$ 。

中間物199 : (4-((2-甲氧基乙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇

向圓底燒瓶中饋入(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(3.2 g, 18.70 mmol)、2-甲氧基乙胺(2.107 g, 28.0 mmol)、THF (30 mL)及DIPEA (9.80 mL, 56.1 mmol)。裝配空氣冷凝器且使漿液升溫至62°C隔夜。冷卻混合物至室溫且用EtOAc稀釋。用水洗滌有機相, 隨後通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮, 得到橙色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-80% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈橙色油狀之標題化合物(3.48 g, 15.38 mmol), 其固化。LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 227$ 。

中間物200 : 5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向圓底燒瓶中饋入5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物1, 2.53 g, 18.46 mmol)、亞硫酸氫鈉(9.37 g, 53.8 mmol)、水(25.00 mL)及(4-((2-甲氧基乙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物199, 3.48 g, 15.38 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液。向容器裝配空氣冷凝器且升溫至100°C隔夜。用水及氯仿/IPA (3:1)稀釋混合物, 混合各層且分離, 隨後使有機層通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮, 得到白色固體。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 25 g)使用0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(3.58 g, 11.42 mmol), 其固化。LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.44$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 314$ 。

中間物201 : 1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物200, 3.38 g, 10.79 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(7.38 g, 11.87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4夜。使反應混合物分配於DCM (200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間。水層含有大量固體, 故進一步用10%異丙醇之二氯甲烷溶液(2×200 mL)萃取。合併有機層, 用碳酸氫鈉溶液水溶液(2×200 mL)洗滌, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發, 得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(2.7 g, 8.67 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 312$ 。

中間物202: 5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2, 1 g, 6.62 mmol)及亞硫酸氫鈉(3.46 g, 19.85 mmol)之混合物中依序添加(4-((2-甲氧基乙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物199, 1.497 g, 6.62 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液及水(15 mL)。在80°C下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)與3:1氯仿:異丙醇(3×150 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-12%(2 M氨之甲醇溶液)之DCM溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(2.0 g, 6.11 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.62$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 328$ 。

中間物203: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛

向5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-

二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物202, 2.0 g, 6.11 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(4.18 g, 6.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2夜。使反應混合物分配於10%異丙醇之二氯甲烷溶液(200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×200 mL)之間。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在減壓下蒸發, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(975 mg, 3.00 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.71$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 326$ 。

**中間物204: (4-((2-(二甲基氨基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇**

使兩等份(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2.5 g, 14.61 mmol)、*N,N*-二甲基乙-1,2-二胺(3.19 mL, 29.2 mmol)及DIPEA (7.65 mL, 43.8 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在微波條件(初始高吸收裝置)下在120℃下30分鐘。使反應混合物分配於二氯甲烷(3×150 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈深橙色膠狀之標題化合物(3.32 g, 13.88 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.73$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 240$ 。

**中間物205: 5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮**

向5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物1, 3.3 g, 24.06 mmol)及亞硫酸氫鈉(7.20 g, 41.4 mmol)之混合物中依序添加(4-((2-(二甲基氨基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物204, 3.3 g, 13.79 mmol)於乙醇(26 mL)中之溶液及水(13 mL)。在微波條件(初始高吸收裝置)下在100℃下加熱兩等份反應混合物5小時。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)與二氯甲烷(2×100 mL)之間, 繼而用3:1氯仿:異丙醇(3×100 mL)進一步萃取水層。合併有機層且在減壓下蒸發。將樣品裝載於甲醇/二氯甲

烷中(且在真空烘箱中乾燥管柱)且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-50%(2 M氨之甲醇溶液)之DCM溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發。在真空烘箱中乾燥樣品, 得到標題化合物(1.75 g, 5.36 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.58$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 327$ 。

中間物206: 1-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向5-(1-(2-(二甲基胺基)乙基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物205, 1.31 g, 4.01 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定) (2.75 g, 4.41 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5夜。進一步依序添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定) (1.38 g, 2.21 mmol)及DMSO (10 mL)。在室溫下再攪拌反應混合物7夜。使反應混合物分配於10%異丙醇之二氯甲烷溶液(150 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×150 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在氮氣流下蒸發, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(758 mg, 2.337 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 325$ 。

中間物207: 5-(5-(羥基甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將(4-(甲基胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物1, 5.32 g, 29.2 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物71, 4.00 g, 29.2 mmol)及連二硫酸鈉 (15.25 g, 88 mmol)溶解於乙醇(75 mL)、水(37.5 mL)中 且經14小時回流。從而, 經由添加200 mL飽和碳酸氫鈉及200 mL乙酸乙酯分配混合物。分離有機相且用200 mL乙酸乙酯萃取水相兩次。合併有機相, 經硫酸鎂乾燥, 移除溶劑。用乙醚濕磨殘餘物且過濾, 得到呈淡黃色固體狀之

標題化合物(1.519 g, 5.64 mmol)。LCMS (系統A) :  $t_{\text{RET}} = 0.39$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 270$ 。

中間物208 : 1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向5-(5-(羥基甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物207, 1.88 g, 6.98 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定) (4.78 g, 7.68 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4夜。添加DMSO (10 mL)且在室溫下再攪拌反應混合物1夜。使反應混合物分配於二氯甲烷(100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×100 mL)之間。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在減壓下蒸發, 得到呈深棕色固體狀之標題化合物(655 mg, 2.451 mmol)。LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 268$ 。

中間物209 : (3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇

將(四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲胺(4.11 mL, 32.1 mmol)、(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2200 mg, 12.86 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(11.23 mL, 64.3 mmol)於THF (30 mL)中之溶液脫氣且在氮氣下在60℃下加熱隔夜。在減壓下移除溶劑且使殘餘物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)之間。分離有機溶離份且用乙酸乙酯(2×150 mL)再萃取水層兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最少量之二氯甲烷中, 藉由SPE (矽膠, 2×100 g)用0-70% EtOAc之環己烷溶液的梯度溶離純化。合併含有溶離份之產物且在減壓下濃縮, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(2731 mg)。LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.82$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 267$ 。

中間物210 : 5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將 (3-硝基-4-(((四氫-2*H*-嘓喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物1, 2600 mg, 9.76 mmol)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物209, 1339 mg, 9.76 mmol)及連二硫酸鈉(5100 mg, 29.3 mmol)於乙醇(30 mL)及水(15 mL)中之溶液脫氣。在80°C下在氮氣下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫, 隨後分配於3:1氯仿:異丙醇(150 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)之間。分離有機溶離份且用3:1氯仿:異丙醇(2×150 mL)再萃取水層兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最少量之10%甲醇之乙酸乙酯溶液中。將溶液裝載於兩個SPE管柱(100 g, 矽膠)上且使產物裝載於管柱上所用之溶劑蒸發。隨後用0-30% EtOH之EtOAc溶液的梯度溶離產物。合併含有溶離份之產物且在減壓下濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物(1500 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 354$ 。

中間物211: 2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛

在室溫下在氮氣下攪拌45% 2-碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(6603 mg, 10.61 mmol)及5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物210, 1500 mg, 4.24 mmol)之懸浮液3天。使反應混合物分配於3:1氯仿:異丙醇(75 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(75 mL)之間。分離有機層且用3:1氯仿:異丙醇(2×75 mL)再萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。使物質分配於3:1氯仿:異丙醇(75 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(75 mL)之間。分離有機層且用3:1氯仿:異丙醇(2×75 mL)再萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料, 在減壓下濃縮且在真空下乾燥7天, 得到呈淺粉色固體狀之標題化合物(1487 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} =$

0.70分鐘， $MH^+ = 352$ 。

中間物212：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

用碳酸鉀(551 mg, 3.98 mmol)處理2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製備實例可參見中間物211, 700 mg, 1.992 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液且攪拌反應混合物2小時。添加碘甲烷(0.149 mL, 2.390 mmol)且攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且使殘餘物分配於3:1氯仿:異丙醇(75 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(75 mL)之間。分離有機層且用3:1氯仿:異丙醇(2×75 mL)再萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份，通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將所得膠狀物溶解於最少量之10%甲醇之EtOAc溶液中且裝載於SPE管柱(50 g, 矽膠)上。用0-30% EtOH之EtOAc溶液的梯度溶離產物。合併含有溶離份之產物且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之標題化合物(451 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.73$ 分鐘， $MH^+ = 366$ 。

中間物213：(S)-(4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇

向(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2 g, 11.69 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加(S)-1-甲氧基丙-2-胺(1.851 mL, 17.53 mmol)及DIPEA(6.12 mL, 35.1 mmol)且在微波條件(初始高吸收裝置)下在120℃下加熱反應混合物30分鐘。使反應混合物分配於二氯甲烷(3×150 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-25% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色膠狀之標題化合物(1.4 g, 5.83 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.82$ 分鐘， $MH^+ = 241$ 。

中間物214：(S)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑

**-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

向1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2, 0.881 g, 5.83 mmol)及亞硫酸氫鈉(3.04 g, 17.48 mmol)之混合物中依序添加(*S*)-(4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物213, 1.4 g, 5.83 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液及水(15 mL)。在80°C下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)與乙酸乙酯(3×150 mL)之間, 繼而添加3:1氯仿:異丙醇(3×150 mL)。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠, 100 g)使用0-25% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(580 mg, 1.699 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 342$

**中間物215: (*S*)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

向(*S*)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製備實例可參見中間物214, 577 mg, 1.690 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(1157 mg, 1.859 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3夜。使反應混合物分配於10%異丙醇之二氯甲烷溶液(200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×200 mL)之間。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在減壓下蒸發, 得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(630 mg, 1.856 mmol)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.76$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 340$ 。

**中間物216: (*R*)-(4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇**

向(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(5 g, 29.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-甲氧基丙-2-胺鹽酸鹽(5.50 g, 43.8 mmol)及DIPEA

(22.96 mL, 131 mmol)且在60°C下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物分配於二氯甲烷(3×250 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠，2×100 g)使用0-25% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈橙色膠狀之標題化合物(1.7 g, 7.08 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.81$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 241$ 。

中間物217：(R)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2，0.629 g, 4.16 mmol)及亞硫酸氫鈉(2.174 g, 12.49 mmol)之混合物中依序添加(R)-(4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物216，1 g, 4.16 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液及水(15 mL)。在90°C下加熱反應混合物6小時。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)與乙酸乙酯(3×150 mL)之間，繼而添加3:1氯仿:異丙醇(3×150 mL)。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠，100 g)依序使用0-100% EtOAc之環己烷溶液的梯度及0-100%(25% EtOH之EtOAc溶液)環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(393 mg, 1.151 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 342$ 。

中間物218：(R)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向(R)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物217，390 mg, 1.142 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中逐份添加45%碘氧基苯甲

酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(782 mg, 1.257 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3夜。使反應混合物分配於3:1氯仿:IPA (200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(3×200 mL)之間。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在減壓下蒸發。將樣品溶解於3:1氯仿:IPA (200 mL)中且用飽和碳酸氫鈉水溶液(3×200 mL)洗滌。使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在減壓下蒸發，得到約70%純度之標題化合物(554 mg, 1.632 mmol, 143% 產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.76$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 340$ 。

**中間物219：(3-硝基-4-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇**

將(四氫呋喃-3-基)甲胺(1.711 mL, 16.36 mmol)溶解於THF (5 mL)中，且添加DIPEA (5.00 mL, 28.6 mmol)及(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1400 mg, 8.18 mmol)。在125°C下在微波條件下加熱反應混合物2.5小時。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。分離有機層且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份，通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最少量之DCM中且藉由SPE (矽膠, 100 g)用0-65% EtOAc之環己烷溶液的梯度溶離純化。合併最純溶離份且在減壓下濃縮，得到呈橙色膠狀之標題化合物(1719 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.78$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 253$ 。

**中間物220：5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

將(3-硝基-4-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物219, 1719 mg, 6.81 mmol)溶解於乙醇(16.00 mL)及水(8 mL)中，且添加1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2, 1145 mg, 6.81 mmol)。在氮氣下加熱反應混合物直至其達到反應溫度(80°C)為止且添加連二硫酸鈉(3559 mg, 20.44 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物

且使殘餘物分配於10% IPA/DCM (100 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)之間。分離有機層且用10% IPA/DCM (2×100 mL)萃取水性溶離份。合併有機溶離份，通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最少量之DCM中且藉由SPE (100 g，矽膠)用0-25% EtOAc之EtOAc溶液的梯度溶離純化。合併適當溶離份且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(1189 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.65$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 354$ 。

中間物221：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物220，1189 mg，3.36 mmol)溶解於DCM (20 mL)中。添加IBX (45 wt%，藉由苯甲酸及萘二甲酸穩定)(5234 mg，8.41 mmol)且攪拌反應混合物3天。使反應混合物分配於10% IPA/DCM (50 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)之間。分離有機層且用10% IPA/DCM (2×50 mL)萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份且用飽和碳酸氫鈉溶液(75 mL)洗滌。分離有機層，通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物置於真空烘箱中30分鐘，得到呈白色固體狀之標題化合物(1271 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.73$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 352$ 。

中間物222：(4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇

向(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(16 g，93 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加1,3-二甲氧基丙-2-胺(10 g，84 mmol)及DIPEA (15 mL，86 mmol)。將混合物分成七部分且在微波條件下在100°C下加熱7小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(3×500 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(750 mL)之間。合併有機層，用飽和鹽水(500 mL)洗滌且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠，100 g)使用0-80% EtOAc

之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(12.0 g, 44.4 mmol)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.85$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 271$ 。合併不太純之溶離份且蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由SPE (矽膠，100 g)使用0-50% EtOAc之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物(3.7 g, 13.69 mmol)。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.85$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 271$ 。

中間物223：5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

向(4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物222，12 g, 44.4 mmol)於乙醇(160 mL)中之溶液中添加亞硫酸氫鈉(27.5 g, 133 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2，8.39 g, 55.5 mmol)，繼而添加水。在70℃下加熱反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物至約一半體積，且使所得液體分配於3:1氯仿:異丙醇(3×300 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)之間。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。在此階段添加來自類似反應之粗物質(另外40%大小)。將樣品裝載於DCM中且藉由SPE (矽膠，3×340 g)使用0-100%(25% EtOH之EtOAc溶液)之環己烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(7.5 g, 20.19 mmol)。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 372$ 。

中間物224：1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-5-(羥基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製備實例可參見中間物223，7.5 g, 20.19 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中添加45%碘氧基苯甲酸(藉由苯甲酸及間苯二甲酸穩定)(13.82 g, 22.21 mmol)且在室溫下攪拌反應

混合物3夜。緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)，且攪拌混合物直至停止鼓泡為止。移除有機層且用3:1氯仿:異丙醇(2×400 mL)再萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到標題化合物(7.3 g，19.76 mmol)。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.81$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 370$ 。

中間物225：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物226) (600 mg，1.633 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(693 mg，1.633 mmol)溶解於DCM (5 mL)中且在氮氣下攪拌2小時。隨後添加戴斯-馬丁高碘烷(291 mg，0.544 mmol)且再攪拌混合物30分鐘。隨後添加飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)且攪拌混合物25分鐘，隨後保持靜置隔夜。向混合物中添加二氯甲烷(25 mL)且分離各相。隨後用二氯甲烷(25 mL×2)萃取水相且合併有機相。隨後用鹽水(30 mL ×2)洗滌有機相，合併有機相且經疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(550 mg，1.505 mmol，92%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.87$ 分鐘； $\text{MH}^+ 366$ 。

中間物226：5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將(3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氨基)苯基)甲醇(其製法參見中間物227，2.9 g，10.89 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2，2.469 g，16.34 mmol)及連二硫酸鈉(5.69 g，32.7 mmol)以及乙醇(35 mL)添加至燒瓶中。將混合物加熱至90℃且攪拌15分鐘。隨後添加水(35 mL)且在氮氣下攪拌混合物20小時。使混合物冷卻至室溫。隨後使混合物分配於3:1二氯甲烷:異丙

醇(100 mL)與水(100 mL)之間且分離各相。用3:1二氯甲烷:異丙醇(100 mL ×2)萃取水相且合併有機相。隨後使用疏水性玻璃料乾燥有機相且在真空中移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.99 g, 5.42 mmol, 49.7%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.77$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  368。

**中間物227: (3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇**

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.985 g, 11.60 mmol)及(四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲胺(4.44 mL, 34.7 mmol)溶解於THF (10 mL)中，且添加*N,N*-二異丙基乙胺(6.08 mL, 34.8 mmol)。在微波反應器中在120°C下加熱混合物1小時。隨後使橙色混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與飽和碳酸氫鈉(100 mL)之間。分離各相，且用乙酸乙酯(100 mL)萃取水層兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中移除溶劑。此產生呈亮橙色固體狀之標題化合物。過度高產率必定由於起始物質之錯誤稱量。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.92$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  267。

**中間物228: 2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙醛**

將戴斯-馬丁高碘烷(143 mg, 0.34 mmol)逐份添加至5-(1-乙基-5-(2-羥基乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物229, 100 mg, 0.31 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物4小時。逐份再添加一份戴斯-馬丁高碘烷(143 mg, 0.34 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加10%硫代硫酸鈉溶液(20 mL)。分離有機相且用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水相。用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗滌經合併之萃取物，乾燥且蒸發。殘餘標題化合物(99 mg, 0.305 mmol, 100%產率)不經進一步純化即用於下一步驟中。假定產率為100%。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘;  $\text{M}+18^+$  344。

中間物229：5-(1-乙基-5-(2-羥基乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

在80℃下加熱5-(1-乙基-5-羥基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物230，600 mg，2.12 mmol)、2-溴乙醇(291 mg，165  $\mu$ L，2.33 mmol)及碳酸鉀(878 mg，6.35 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物3天。使反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(25 mL)與水(15 mL)之間。分離有機相，乾燥且蒸發。層析[0-10%乙醇/乙酸乙酯]殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(105 mg，0.321 mmol，15.15%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘； $\text{MH}^+$  328。

中間物230：5-(1-乙基-5-羥基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將連二硫酸鈉(2.72 g，15.64 mmol)添加至4-(乙基胺基)-3-硝基酚(其製法參見中間物231，950 mg，5.21 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2，985 mg，6.52 mmol)於乙醇(20 mL)及水(10 mL)中之混合物中。在80℃攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且蒸發乙醇。將乙酸乙酯(100 mL)及飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(50 mL)添加至殘餘物中。形成固體。濾出固體且乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物(1.2 g，4.24 mmol，81%產率)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.46$ 分鐘； $\text{MH}^+$  284。

中間物231：4-(乙基胺基)-3-硝基酚及中間物232：3-硝基-4-(((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)胺基)酚

在室溫下攪拌4-胺基-3-硝基酚(5.06 g，32.9 mmol)、四氫-2*H*-嘧喃-4-甲醛(3.0 g，26.3 mmol)及乙酸(1.97 g，1.88 mL，32.9 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物1小時。經5分鐘添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.71 g，79 mmol)。完全添加後，在室溫下攪拌反應混合物24小

時。小心添加飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 mL)(氣體釋放)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。分離有機相。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取水相。乾燥經合併之有機相且蒸發。層析[0-15%乙醇/乙酸乙酯]殘餘物，得到：呈橙色固體狀之4-(乙基胺基)-3-硝基酚(950 mg，5.21 mmol，19.84%產率)(來自藉由三乙醯氧基硼氫化物與起始物質反應所形成之乙醯苯胺還原的意外產物)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.87分鐘；MH<sup>+</sup> 183。以及呈橙色固體狀之N31507-32-A3 3-硝基-4-(((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)胺基)酚(450 mg，1.784 mmol，6.79%產率)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.85分鐘；MH<sup>+</sup> 253。

中間物233：*(R)*-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

向*(R)*-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物234，500 mg，1.527 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(648 mg，1.527 mmol)中添加二氯甲烷(DCM)(20 mL)。在氮氣下攪拌混合物20小時；LCMS展示剩餘起始物質，故添加戴斯-馬丁高碘烷(65 mg，0.157 mmol)且攪拌混合物3小時。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉(100 mL)且攪拌30分鐘。隨後添加二氯甲烷(80 mL)且分離各相。隨後用二氯甲烷(100 mL ×2)萃取水相。隨後用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機相，隨後使用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑，得到呈黃色固體狀之標題化合物(460 mg，1.414 mmol，93%)。LCMS (系統A)：t<sub>RET</sub> = 0.65分鐘；MH<sup>+</sup> 326。

中間物234：*(R)*-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將*(R)*-2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)丙-1-醇(其製法參見中間物235，1.902 g，8.41 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-

3-甲醛(其製法參見中間物2, 1.906 g, 12.61 mmol)溶解於乙醇(30 mL)及水(15 mL)中且加熱至90℃後維持15分鐘。隨後添加連二硫酸鈉(4.39 g, 25.2 mmol)且在氮氣下攪拌混合物20小時。隨後使混合物冷卻至室溫。隨後使混合物分配於2:1二氯甲烷:異丙醇(75 mL)與水(70 mL)之間。分離各相且用2:1二氯甲烷:異丙醇(75 mL×2)萃取水相。隨後經疏水性玻璃料乾燥有機相, 接著在真空中移除溶劑。此得到黃色油狀物, 將其溶解於二氯甲烷中且裝載於SNAP 100 g矽膠管柱上。其藉由操作0%-30%乙醇/乙酸乙酯之梯度溶離。合併適當溶離份且在真空中移除溶劑, 得到呈白色固體狀之標題化合物(1.139 g, 3.48 mmol, 41.4%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.58$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  328。

中間物235: (*R*)-2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)丙-1-醇

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.5 g, 8.77 mmol)及(*R*)-2-胺基丙-1-醇(2.047 mL, 26.3 mmol)溶解於四氫呋喃(THF) (5 mL)中且添加N,N-二異丙基乙胺(4.59 mL, 26.3 mmol)。隨後在微波反應器中在120℃下加熱混合物1小時。隨後使橙色混合物分配於乙酸乙酯(80 mL)與飽和碳酸氫鈉(80 mL)之間且分離各相。隨後用乙酸乙酯(80 mL×2)萃取水相且合併有機相。隨後使用疏水性玻璃料乾燥有機相且在真空中移除溶劑, 得到呈橙色/紅色固體狀之標題化合物(1.904 g, 8.41 mmol, 96%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  227。

中間物236: (*S*)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將(*S*)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物237, 808 mg, 2.468 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(1047 mg, 2.468 mmol)溶解於DCM (30 mL)中且攪拌混合物3小時。添加戴斯-馬丁高碘烷(104.7 mg, 0.247 mmol)。隨後攪拌混合物隔夜, 接著添加氫氧化鈉溶液(2 M, 5 mL)及

飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)且攪拌混合物3小時。隨後向混合物中添加二氯甲烷(60 mL)及水(60 mL)，且分離各相。隨後用二氯甲烷(60 mL)萃取水相三次且合併有機相。隨後使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機相，接著在真空中移除溶劑。此得到呈黃色固體狀之標題化合物(592 mg, 1.82 mmol, 74%)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.64$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  326。

中間物237: (S)-5-(5-(羥基甲基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將(S)-2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)丙-1-醇(其製法參見中間物238, 1.8 g, 7.96 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 1.323 g, 8.75 mmol)及連二硫酸鈉(4.16 g, 23.87 mmol)溶解於乙醇(30 mL)及水(15 mL)中且加熱混合物至90℃後維持20小時。隨後使混合物分配於二氯甲烷:異丙醇(2:1; 100 mL)與水(100 mL)之間且分離各相。隨後用二氯甲烷:異丙醇(2:1; 100 mL)萃取水相，合併有機相且乾燥。隨後在真空中移除溶劑。隨後將殘餘物溶解於二氯甲烷中且裝載於Biotage SNAP 100 g矽膠管柱上且使用0%-25%乙醇/乙酸乙酯之梯度溶離。隨後合併適當溶離份且在真空中移除溶劑。此得到呈白色固體狀之標題化合物(808 mg, 2.468 mmol, 31.0%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.40$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  328。

中間物238: (S)-2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)丙-1-醇

將4-氟-3-(硝基苯基)甲醇(2 g, 11.69 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中且添加DIPEA (6.12 mL, 35.1 mmol)及(S)-2-胺基丙-1-醇(2.73 mL, 35.1 mmol)。在微波反應器中加熱此混合物至120℃後維持1小時。隨後使橙色混合物分配於乙酸乙酯(80 mL)與飽和碳酸氫鈉(80 mL)之間。隨後分離各相，接著用乙酸乙酯(80 mL)萃取水相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中移除溶劑。向油狀

物中添加環己烷且保持混合物靜置16小時。隨後攪拌混合物2.5小時，接著傾析溶劑。隨後將混合物溶解於二氯甲烷/甲醇中，接著在真空中移除溶劑。此得到呈紅色/橙色油狀之標題化合物(1.8 g, 7.96 mmol, 68.1%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  328。

中間物239: 2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙醛

將戴斯-馬丁高碘烷(1.12 g, 2.64 mmol)逐份添加至5-(6-(2-羥基乙氧基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物240, 700 mg, 1.76 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌溶液中。完全添加後，在室溫下攪拌反應混合物24小時。添加10%硫代硫酸鈉水溶液(25 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相。用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水相。用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(20 mL)洗滌經合併之有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈淺棕色油狀之標題化合物(696 mg, 1.761 mmol, 100%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘;  $\text{M}+18^+$  414。

中間物240: 5-(6-(2-羥基乙氧基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

在110°C下攪拌5-(6-羥基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物241, 2.0 g, 5.66 mmol)、2-溴乙醇(778 mg, 442  $\mu\text{L}$ , 6.22 mmol)及碳酸鉀(2.346 g, 16.98 mmol)於無水DMF (15 mL)中之混合物24小時。冷卻反應混合物至室溫，隨後分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(50 mL)之間。分離有機相且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取水相。乾燥經合併之有機相且蒸發。層析[5-25%乙醇/乙酸乙酯]殘餘物，得到呈無色固體狀之標題化合物(720 mg, 1.811 mmol, 32.0%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  398。

中間物241：5-(6-羥基-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將連二硫酸鈉(7.04 g, 40.4 mmol)逐份添加至4-硝基-3-(((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)胺基)酚(其製法參見中間物242, 3.4 g, 13.48 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 2.45 g, 16.21 mmol)於乙醇(50 mL)及水(25 mL)中之攪拌混合物中。完全添加後, 使反應混合物回流4小時。冷卻反應混合物且蒸發乙醇。使殘餘物分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(50 mL)之間。分離有機相且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取水相。乾燥經合併之有機相且蒸發。層析[5-20%乙醇/乙酸乙酯]殘餘物, 得到呈無色固體狀之標題化合物(3.77 g, 10.67 mmol, 79%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  354。

中間物242：4-硝基-3-(((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)胺基)酚

使3-氟-4-硝基酚(3.0 g, 19.1 mmol)、(四氫-2H-嘧啶-4-基)甲胺(3.30 g, 28.6 mmol)及二異丙基乙胺(3.70 g, 5.0 mL, 28.6 mmol)之於二噁烷(50 mL)中混合物回流3小時。冷卻反應混合物至室溫且蒸發溶劑。層析[50-75%乙酸乙酯/環己烷]殘餘物, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(3.42 g, 13.56 mmol, 71.0%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.86$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  253。

中間物243：5-(1-(2-羥基乙基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

將1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 1.726 g, 11.42 mmol)、2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)乙醇(其製法參見中間物244, 2.203 g, 10.38 mmol)及連二硫酸鈉(5.42 g, 31.1 mmol)溶解於乙醇(30 mL)及水(15 mL)中且在90°C下攪拌48小時。隨後使混合物冷卻至室溫, 接著添加3:1 DCM/異丙醇(100 mL)及

水(100 mL)。離各相，隨後用3:1 DCM/異丙醇(100 mL)萃取水相兩次。合併有機相，隨後使用疏水性玻璃料乾燥，接著在真空中移除溶劑。隨後將所產生之黃色殘餘物裝載於Biotage SNAP 100 g矽膠管柱上，接著用0%-25%乙醇/乙酸乙酯溶離。合併適當溶離份且在真空中移除溶劑。此得到呈白色固體狀之標題化合物(975 mg, 3.11 mmol, 30.0%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  314。

**中間物244: 2-((4-(羥基甲基)-2-硝基苯基)胺基)乙醇**

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2 g, 11.69 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中，隨後添加2-胺基乙醇(2.120 mL, 35.1 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(6.12 mL, 35.1 mmol)。在微波反應器中在120°C下加熱此混合物1小時。LCMS分析展示存在起始物質，且於微波反應器中在120°C下加熱樣品30分鐘。隨後使混合物分配於乙酸乙酯(75 mL)與飽和碳酸氫鈉(75 mL)之間且分離各相。隨後用乙酸乙酯(75 mL)萃取水相兩次，合併有機相且保留。隨後用異丙醇/二氯甲烷之1:1混合物(75 mL)萃取水相且將有機相與先前有機相合併。經疏水性玻璃料乾燥有機相且在真空中移除溶劑。此得到呈橙色/紅色固體狀之標題化合物(2.203 g, 10.38 mmol, 89%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  213。

**中間物245: 2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

向5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物246, 1046 mg, 2.96 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(1255 mg, 2.96 mmol)中添加二氯甲烷(20 mL)且攪拌混合物20小時。棕色混合物之LCMS分析展示存在起始物質，因此添加戴斯-馬丁高碘烷(126 mg, 0.296 mmol)且攪拌混合物3小時。向混合物中添加飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)及二氯甲烷(80

mL)且分離各相。隨後用二氯甲烷(100 mL)萃取有機相兩次且合併有機相。隨後用鹽水(100 mL)洗滌有機相，隨後使用疏水性玻璃料乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之粗標題化合物(1.2 g, 3.41 mmol, 115%產率)，其中存在一些剩餘戴斯-馬丁高碘烷殘餘物。未嘗試純化，因為產物為中間物。出現呈淡棕色固體狀之化合物。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.76$ 分鐘； $\text{MH}^+$  352。

中間物246：5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

將(3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製法參見中間物227, 2.7 g, 10.14 mmol)及5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1, 1.808 g, 13.18 mmol)溶解於乙醇(35 mL)及水(35.0 mL)中且加熱至90°C。隨後添加連二硫酸鈉(5.30 g, 30.4 mmol)且攪拌混合物20小時。使混合物冷卻至室溫，隨後分配於3:1二氯甲烷:異丙醇(160 mL)與碳酸氫鈉(160 mL)之間，且分離各相。隨後用3:1二氯甲烷:異丙醇(160 mL)萃取有機相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中移除溶劑。此得到黃色殘餘物，在持續於空氣中靜置後固化。嘗試將樣品溶解於25%乙醇/乙酸乙酯中，然而，該固體極其不溶。因此，將混合物在重力下過濾且用25%乙醇/乙酸乙酯洗滌殘餘物。在空氣中乾燥固體，隨後進一步在真空烘箱中在40°C下乾燥1小時，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.05 g, 2.97 mmol, 29.3%產率)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.52$ 分鐘； $\text{MH}^+$  354。

中間物247：(S)-2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙醛

將戴斯-馬丁高碘烷(320 mg, 0.75 mmol)逐份添加至(S)-5-(5-(2-羥基乙氧基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啖-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物248, 140 mg, 0.38 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加10%硫代硫酸鈉溶液(20 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相。用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水相。用飽和NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)洗滌經合併之有機相, 乾燥且蒸發, 得到呈無色膠狀之標題化合物(139 mg, 0.377 mmol, 100%產率)。假定定量產率, 不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘;  $M+18^+$  388。

中間物248: (S)-5-(5-(2-羥基乙氧基)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啖-2(1*H*)-酮

在130°C下攪拌(S)-5-(5-(2-羥基-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啖-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物249, 1.25 g, 3.82 mmol)、2-溴乙醇(525 mg, 298  $\mu$ L, 4.2 mmol)及碳酸鉀(1.58 g, 11.45 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物48小時。冷卻反應混合物且蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(50 mL)中且經由『矽藻土』過濾。自濾液蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析[10-25%乙醇/乙酸乙酯]純化殘餘物, 得到呈黃色膠狀之標題化合物(140 mg, 0.377 mmol, 9.87%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘;  $MH^+$  372。

中間物249: (S)-5-(5-(2-羥基-1-(1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啖-2(1*H*)-酮

用經5分鐘逐份添加之連二硫酸鈉(3.00 g, 17.24 mmol)處理(S)-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基酚(其製法參見中間物250, 1.3 g, 5.75 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啖-3-甲醛(其製法參見中間物2, N-Me吡啖酮醛, 1.04 g, 6.90 mmol)於乙醇(30 mL)及水(15 mL)中之溶液。完全添加後, 使反應混合物回流4小時。使反應混合物冷卻至室溫。蒸發乙醇。使殘餘物分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(25 mL)之間。分離有機相。用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取水相。乾燥經合併

之有機相且蒸發。層析[5-20%乙醇/乙酸乙酯]殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.27 g, 3.88 mmol, 67.5%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.46$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  328。

中間物250: (*S*)-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-3-硝基酚

使4-氟-3-硝基酚(1.0 g, 6.37 mmol)、(*S*)-1-甲氧基丙-2-胺(1.13 g, 1.35 mL, 12.73 mmol)及二異丙基乙胺(1.65 g, 2.22 mL, 12.73 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物回流2小時。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於*N*-甲基-2-吡咯啉酮(10 mL)中。於微波中在180°C下加熱混合物4小時。使經冷卻之反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(25 mL)之間。分離有機相，用水(2×25 mL)洗滌，乾燥且蒸發。層析[10-40%乙酸乙酯/環己烷]殘餘物，得到呈橙色固體狀之標題化合物(1.31 g, 5.79 mmol, 91%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.89$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  227。

中間物251: 2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(對映異構體1，未知構型之單一對映異構體)

將戴斯-馬丁高碘烷(625 mg, 1.47 mmol)逐份添加至5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(對映異構體1，其製法參見中間物252, 250 mg, 0.74 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加10%硫代硫酸鈉溶液(20 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相。用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水相。用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(10 mL)洗滌經合併之有機相，乾燥且蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(249 mg, 0.737 mmol, 100%產率)。假定定量產率。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  338。

中間物252: 5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(對映異構體1)及中間物253: 5-(5-(羥基

甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(對映異構體2)

中間物254之對掌性分離：

分析方法：將約0.5 mg溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20  $\mu$ l注射於管柱上(40% EtOH/庚烷， $f=1.0$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100，管柱4.6 mmid $\times$ 25 cm Chiralpak IA)

製備方法：將約2.25 g溶解於12 mL EtOH+熱注射液中；將2 mL溶液注射於管柱上(40% EtOH/庚烷， $f=30$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100，管柱30 mm $\times$ 25 cm Chiralpak IA)

中間物252 (對映異構體1)  $R_t = 11.5$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

中間物253 (對映異構體2)  $R_t = 16.5$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

中間物254：5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

將連二硫酸鈉(7.66 g，44.0 mmol)以三個單份添加至(3-硝基-4-(((四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製法參見中間物219，3.7 g，14.67 mmol)及5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1，2.51 g，15.56 mmol)於乙醇(60 mL)及水(30 mL)中之懸浮液中。在80 $^{\circ}$ C下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且蒸發乙醇。使混合物分配於DCM:iPrOH 3:1 (150 mL)與NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)之間。用DCM:iPrOH 3:1 (3 $\times$ 150 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且蒸發，得到淡黃色油狀物。將樣品裝載於20% MeOH/DCM中且藉由層析(Biotage SP4)於SNAP 100 g矽膠管柱上使用10-20% MeOH/DCM梯度純化。合併適當溶離份且乾燥，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.37 g，6.98 mmol，48%)。LCMS (系統C)： $t_{RET} = 0.42$ 分鐘；MH<sup>+</sup> 340。

中間物255：2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-

**基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛(對映異構體2)**

將戴斯-馬丁高碘烷(625 mg, 1.47 mmol)逐份添加至5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(對映異構體2, 其製法參見中間物253, 250 mg, 0.74 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加10%硫代硫酸鈉溶液(20 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相。用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水相。用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)洗滌經合併之有機相, 乾燥且蒸發, 得到呈無色膠狀之標題化合物(249 mg, 0.737 mmol, 100%產率)。假定定量產率。不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘; MH<sup>+</sup> 338。

**中間物256: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

將5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物257, 2.153 g, 6.31 mmol)溶解於二氯甲烷 (15 mL)中, 隨後添加戴斯-馬丁高碘烷(2.67 g, 6.31 mmol)。在氮氣下攪拌混合物1小時。向混合物中添加碳酸氫鈉(200 mL)及二氯甲烷(200 mL)。攪拌此混合物1.5小時, 隨後嘗試相分離。保留來自分離之有機相。添加2 M HCl (100 mL)。分離有機相, 使用疏水性玻璃料乾燥且在真空中移除溶劑。此得到棕色殘餘物, 即粗標題化合物。LC-MS純度為約45%。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.73$ 分鐘; MH<sup>+</sup> 340。

**中間物257: 5-(5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮**

將(4-((2-甲氧基丙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇(其製法參見中間物258, 2.8152 g, 11.72 mmol)及1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物2, 1.948 g, 12.89 mmol)溶解於乙醇(50 mL)

及水(25 mL)中且在氮氣下加熱至90℃後維持1小時。隨後添加連二硫酸鈉(8.16 g, 46.9 mmol)且在90℃下在氮氣下攪拌混合物1.5小時。隨後使混合物分配於飽和碳酸氫鈉(100 mL)與3:1二氯甲烷:異丙醇(100 mL)之間且分離各相。隨後用3:1二氯甲烷:異丙醇(100 mL)萃取水相兩次，合併有機相，隨後經疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑，留下黃色殘餘物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，分成兩份且裝載於兩個Biotage SNAP 100 g矽膠管柱上。各管柱藉由操作0%-25%乙醇/乙酸乙酯之梯度溶離。隨後合併適當溶離份且在真空中移除溶劑。此得到呈棕色固體狀之標題化合物(2.1253 g, 6.23 mmol, 53.1%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.48$ 分鐘;  $\text{MH}^+ 342$ 。

**中間物258: (4-((2-甲氧基丙基)胺基)-3-硝基苯基)甲醇**

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2.72 g, 15.89 mmol)、2-甲氧基丙-1-胺鹽酸鹽(2.99 g, 23.84 mmol)及二異丙基乙胺(13.88 mL, 79 mmol)添加至四氫呋喃(10 mL)中且分成兩等份。將各份置於20 mL微波小瓶中且在微波反應器中加熱至120℃後維持1小時。起始物質仍存在，因此於微波反應器中在120℃下加熱樣品30分鐘。合併混合物且分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉(150 mL)之間。隨後用乙酸乙酯(150 mL)萃取水相兩次，合併有機相且使用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑，得到紅色油狀物。將油狀物溶解於二氯甲烷中且裝載於兩個Biotage SNAP 100 g矽膠管柱上。各管柱藉由使用10%-50%乙酸乙酯/環己烷之梯度溶離。合併適當溶離份，得到呈橙色固體狀之標題化合物(2.8152 g, 11.72 mmol, 73.7%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.82$ 分鐘;  $\text{MH}^+ 241$ 。

**中間物259: 5-(5-羥基-1-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

在氮氣下於乙醇(64.8 mL)中攪拌3-硝基-4-(((四氫-2H-呋喃-4-基)

甲基)胺基)酚(其製法參見中間物232, 3.68 g, 14.59 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1, 2.205 g, 14.59 mmol)及亞硫酸氫鈉(7.62 g, 43.8 mmol)。添加水(32.4 mL)且在90°C下在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且在減壓下濃縮至其體積之1/3。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。經相分離器乾燥有機相且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-25% EtOH之乙酸乙酯溶液溶離純化紅色固體。在減壓下濃縮溶離份, 得到標題化合物(3.48 g)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.67$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 354$ 。

**中間物260: 5-(5-(2-羥基乙氧基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

在120°C下在氮氣下攪拌5-(5-(2-羥基乙氧基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物259, 0.75 g, 2.122 mmol)、2-溴乙醇(0.318 g, 2.55 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.880 g, 6.37 mmol)於無水DMF (7.07 mL)中之溶液。18小時後, 添加2-溴乙醇(0.318 g, 2.55 mmol)且在120°C下攪拌反應混合物7小時。使混合物冷卻至室溫。添加水及乙酸乙酯且分離各層。用水洗滌有機相, 經由疏水性玻璃料乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析用5-25%乙醇之乙酸乙酯溶液溶離純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(0.18 g)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 398$ 。

**中間物261: 2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙醛**

在氮氣氛圍下將5-(5-(2-羥基乙氧基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物260, 0.18 g, 0.453 mmol)溶解於DCM (8 mL)中。添加戴斯-馬丁高碘烷(0.288 g, 0.679 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加硫

代硫酸鈉飽和溶液(20 mL)且在室溫下攪拌混合物15分鐘。用DCM稀釋混合物，且分離各層。用DCM萃取水相。合併有機相且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經由相分離器乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物。對粗物質進行進一步實驗。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.65$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 396$ 。

**中間物262：**(2*S*,3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙醯胺基)-3-羥基丁酸異丙酯

在室溫下攪拌2-(4-氟-3-硝基苯基)乙酸(2 g, 10.04 mmol)、(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯、4-甲基苯磺酸鹽(其製法參見中間物31, 4.02 g, 12.05 mmol)、吡啶(2.437 mL, 30.1 mmol)及正丙基膦酸酐環狀三聚體(8.88 mL, 15.07 mmol)於乙酸乙酯(45 mL)中之溶液隔夜。添加吡啶(2.437 mL, 30.1 mmol)且在室溫下進一步攪拌反應混合物18小時。用水稀釋反應混合物。分離各層。用乙酸乙酯萃取水相。依序用鹽水及水洗滌有機相，經相分離器乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析用0-10%乙醇之乙酸乙酯溶液溶離純化殘餘物。濃縮溶離份，得到標題化合物(31%產率)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.90$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 343$ 。

以類似於中間物262之方式製備以下中間物：

**中間物263：**(2*S*,3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙醯胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自市售起始物質)，系統B，0.96分鐘， $\text{MH}^+ = 355$ 。

**中間物264：**(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(2-(3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)乙醯胺基)丁酸異丙酯

在60°C下在氮氣下攪拌(2*S*,3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙醯胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見中間物262, 1.51 g, 4.41 mmol)、DIPEA (2.311 mL, 13.23 mmol)及(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺(0.762 g, 6.62 mmol)於THF (40 mL)中之溶液隔夜。添加DIPEA (2.311 mL,

13.23 mmol)及(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺(0.2mL)且在60°C下加熱反應混合物兩小時。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。經相分離器乾燥有機相且濃縮，得到橙色油狀物。藉由急驟管柱層析用25-100%乙酸乙酯之環己烷溶液溶離純化油狀物。濃縮溶離份，得到標題化合物(58%產率)。

LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.95$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 438$ 。

以類似於中間物264之方式製備以下中間物：

中間物265 : (2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(2-(3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)乙醯胺基)丁酸第三丁酯(製備自：中間物263)，系統B，1.00分鐘， $\text{MH}^+ = 452$ 。

中間物266 : 1,3-二甲基-5-(5-(環氧乙烷-2-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮

在65°C下在氮氣下於乙腈(2.72 mL)及水(0.014 mL)中攪拌2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物116，0.100 g，0.274 mmol)、碘化三甲基銻(0.057 g，0.279 mmol)及氫氧化鉀(0.092 g，1.642 mmol) 4小時。冷卻反應物至室溫，用乙酸乙酯及水稀釋。用碳酸氫鈉洗滌有機相。隨後經相分離器乾燥有機相且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(49%產率)。LCMS (系統B) :  $t_{\text{RET}} = 0.79$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 389$ 。

中間物267 : (*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-(((2*S*,3*R*)-3-羥基-1-異丙氧基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將三乙醯氧基硼氫化鈉(68 mg，0.33 mmol)添加至(*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-甲醯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物126，100 mg，0.22 mmol)及(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽(其製法參

見中間物31，86 mg，0.26 mmol)之攪拌溶液中。攪拌所得懸浮液隔夜。再添加(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽(86 mg，0.26 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(68 mg，0.33 mmol)且攪拌懸浮液2小時。用MeOH溶解反應混合物且裝載於5 g SCX柱上。依序用MeOH及2 M氨之甲醇溶液溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到無色膠狀物，且藉由MDAP (方法B)純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(29 mg)。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 610$ 。

中間物268：(*R*)-3-(((6-((((2*S*,3*R*)-1-(第三丁氧基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將三乙醯氧基硼氫化鈉(46 mg，0.22 mmol)添加至(*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-甲醯基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物126，50 mg，0.11 mmol)及(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯·HCl (28 mg，0.13 mmol)之攪拌溶液中。攪拌反應混合物隔夜。添加(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(28 mg，0.13 mmol)，攪拌所得懸浮液2小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (46 mg，0.22 mmol)。攪拌所得懸浮液1小時。用MeOH溶解懸浮液且裝載於5 g SCX柱上。依序用MeOH及2 M氨之甲醇溶液溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到無色膠狀物，且藉由MDAP (方法B)純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(20 mg)。

LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.69$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 624$ 。

中間物269：(*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-((((*S*)-1-異丙氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將(*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-甲醯基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物128, 70 mg, 0.151 mmol)溶解於DCM (3 mL)中且添加(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽(其製法參見中間物65, N31501-74-A2, 100 mg, 0.301 mmol)。在氮氣流下攪拌懸浮液1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(63.9 mg, 0.301 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物23小時。添加(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸異丙酯4-甲基苯磺酸鹽(49.9 mg, 0.151 mmol)且攪拌30分鐘, 隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(31.9 mg, 0.151 mmol)。在室溫下攪拌混合物3.5小時。用DCM (20 mL)稀釋反應混合物且添加NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)。用DCM (3×20 mL)萃取經分離水相。使經合併之有機相通過疏水性玻璃料且蒸發, 得到呈黃色固體狀之粗產物(124 mg)。將樣品溶解於MeOH 2 mL中且藉由MDAP (方法B)純化。乾燥溶劑, 得到呈黃橙色固體狀之標題化合物(65 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 1.30$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 608$ 。

中間物270: (*S*)-3-((5-(((1-(環戊基氧基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向微波小瓶中饋入(*S*)-3-(((4-(((1-(環戊基氧基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物271, 355 mg, 0.684 mmol)、THF (12 mL)、5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製法參見中間物1, 94 mg, 0.684 mmol)及亞硫酸氫鈉(417 mg, 2.396 mmol)於水(3 mL)中之溶液。將小瓶加蓋且於微波中使用初始標準設置加熱混合物至100°C後維持5小時。在真空中移除有機溶劑且用乙醇(12 mL)置換。將小瓶加蓋且於微波中加熱混合物至100°C後維持總共5小時。用EtOAc及水稀釋混合物, 混合各層且分離, 隨後使有機相通過疏水性玻璃料且在真

空中濃縮，得到黃色油狀物。將油狀物裝載於二氯甲烷中且藉由 Biotage SP4 SNAP 25 g 矽膠使用 15 CV 之 0-100% 乙酸乙酯-環己烷繼而 15 CV 之 0-20% MeOH-DCM 的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物 (60 mg, 0.099 mmol, 14.47% 產率)。LCMS (系統 A) :  $t_{\text{RET}} = 0.88$  分鐘 ;  $\text{MH}^+$  606。

中間物 271 : (S)-3-(((4-(((1-(環戊基氧基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)甲基)-2-硝基苯基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向圓底燒瓶中饋入 (S)-2-((4-氟-3-硝基苯甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯 (其製法參見中間物 137, 230 mg, 0.653 mmol)、乙腈 (10 mL)、碳酸鉀 (180 mg, 1.305 mmol) 及 3-(胺基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 (146 mg, 0.783 mmol)。裝配空氣冷凝器且在氮氣層下使混合物升溫至 80°C 後維持 1 週。用水及乙酸乙酯稀釋混合物，混合各層且分離，隨後用鹽水洗滌有機相。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮，得到橙色油狀物。將油狀物裝載於二氯甲烷中且藉由 Biotage SP4 SNAP 25 g 矽膠 (Si) 使用 15 CV 之 0-40% 乙酸乙酯-環己烷的梯度純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈橙色油狀之標題化合物 (355 mg, 0.684 mmol, 105% 產率)。LCMS (系統 A) :  $t_{\text{RET}} = 1.07$  分鐘 ;  $\text{MH}^+$  519。

中間物 272 : (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(((S)-1-異丙氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (其製備實例可參見中間物 130, 500 mg, 1.076 mmol) 添加至 (S)-2-胺基-3-甲基丁酸異丙酯苯基甲烷磺酸鹽 (其製法參見中間物 65, 713 mg, 2.153 mmol) 於二氯甲烷 (DCM) (10 mL) 中之溶液中。攪拌所得溶液隔夜且添加三乙醯

氧基硼氫化鈉(684 mg, 3.23 mmol)。攪拌所得懸浮液1小時。添加 MeOH (10 mL)且將所得溶液裝載於10 g SCX柱上。依序用MeOH (50 mL)及2 M氨之甲醇溶液(50 mL)溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到棕色膠狀物。將膠狀物溶解於DCM中且藉由矽膠層析用 DCM:2 M氨之甲醇溶液(0-5%)溶離純化。在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到標題化合物。反應之總產率為28%。LCMS (系統C):  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 608$ 。

中間物273：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物90, 931 mg, 3.29 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM) (52 mL)中。向攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(2249 mg, 3.61 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物2.5小時，隨後將1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3(1H)-酮(1394 mg, 3.29 mmol)逐份添加至攪拌溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後使溶液分配於飽和碳酸氫鈉(200 mL)與二氯甲烷(100 mL)之間，分離各相且用二氯甲烷(100 mL×2)萃取水相兩次。隨後合併有機相，使用疏水性玻璃料乾燥且在真空下移除溶劑。向殘餘物中依序添加數毫升二氯甲烷及數毫升2 M NaOH且攪拌溶液15分鐘。隨後使混合物分配於二氯甲烷(50 mL)與飽和碳酸氫鈉(50 mL)之間且小心經分離相以免任一沈澱固體進入有機相。隨後用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水相兩次且合併有機相。隨後用疏水性玻璃料乾燥溶液且在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(438 mg, 1.557 mmol, 47.4%產率)。藉由過濾分離所沈澱固體且在抽吸下乾燥，得到另一批呈淡棕色固體狀之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(200

mg, 0.710 mmol, 21.6%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.66$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 282$ 。

中間物274:1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物91, 722 mg, 2.319 mmol)溶解於二氯甲烷 (DCM) (5 mL)中, 隨後應1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3(1H)-酮(983 mg, 2.319 mmol)處理。在氮氣下攪拌溶液1小時, 隨後添加2 M NaOH (15 mL)且攪拌溶液直至混合物變透明為止(15分鐘)。隨後使混合物分配於二氯甲烷(150 mL)與飽和碳酸氫鈉(150 mL)之間且分離各相。隨後用飽和碳酸氫鈉(150 mL×2)萃取水層且合併有機相。隨後使用疏水性玻璃料乾燥有機層且在真空中移除溶劑。隨後使用自動層析使用以下方法純化殘餘物: 2份管柱體積之100%乙酸乙酯, 15份管柱體積之0%-25%乙醇之乙酸乙酯溶液, 隨後2份管柱體積之25%乙醇之乙酸乙酯溶液。隨後合併適當溶離份且在真空中移除溶劑, 得到呈白色固體狀之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(718.7 mg, 2.323 mmol, 100%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.70$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 310$ 。

中間物275 : 2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

於丙酮/乾冰浴液中冷卻乙二醯氯(0.124 mL, 1.411 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液至 $-78^\circ\text{C}$ 。向其中添加DMSO (0.213 mL, 3.01 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液且在 $-78^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物10分鐘。添加5-(5-(羥基甲基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(400 mg, 1.086 mmol, 其製法參見中間物150)於二氯甲烷(5 mL)中之懸浮液且在 $-78^\circ\text{C}$ 下攪拌反應混合物2小時。隨後

添加三乙胺(1.059 ml, 7.60 mmol)且使反應混合物升溫至室溫。在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。使反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)與DCM (40 mL)之間且分離各層。依序用DCM (3×40 mL)及25%甲醇之DCM溶液(2×40 mL)萃取水層。合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到無色膠狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由Biotage SP4 SNAP 25 g矽膠，使用20管柱體積之0-20%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之20%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併純溶離份且在減壓下蒸發，得到無色膠狀物。分別合併含有產物之不太純溶離份且在減壓下移除溶劑。將此不純粗樣品裝載於二氯甲烷中，且藉由Biotage SP4 SNAP 25 g矽膠，使用20管柱體積之4-16%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度，繼而保持在5份管柱體積之16%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液下來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發。將其與來自先前操作之純樣品組合，得到呈淡黃色固體狀之粗產物2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(137.8 mg, 0.376 mmol, 34.6%產率)。將樣品裝載於二氯甲烷/甲醇中，且藉由Biotage SP4 SNAP 25 g矽膠，使用20管柱體積之10-25%甲醇-氯仿之梯度，繼而保持在5份管柱體積之25%甲醇-氯仿下來再純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物(53.6 mg, 0.146 mmol, 13.47%產率)。LCMS (系統B):  $t_{RET} = 0.65$ 分鐘， $MH^+ = 367$ 。

#### 中間物276: (S)-2-胺基-3-羥基丙酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽

在室溫下向(S)-2-胺基-3-羥基丙酸(15 g, 143 mmol)於環己烷(150 mL)中之懸浮液中添加環戊醇(98 g, 1142 mmol)及4-甲基苯磺酸(32.0 g, 186 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物24小時。在真空中蒸發反應混合物，得到呈棕色油狀之粗產物。使棕色油狀物冷卻且過濾

所得晶體，用EtOAc (50 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-胺基-3-羥基丙酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(38 g, 110 mmol, 77%產率)。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$ (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 8.28 (3H, br. s.), 7.47 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.11 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 5.55 (1H, br. s.), 5.19 (1H, t, *J*=5.7 Hz), 3.81 (1H, dd, *J*=11.4, 3.8 Hz), 3.73 (1H, dd, *J*=11.4, 2.8 Hz), 2.29 (3H, s), 1.93-1.78 (2H, m), 1.67 (4H, d, *J*=5.6 Hz), 1.63-1.50 (2H, m)。

**中間物277: (*S*)-2-胺基丙酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽**

向圓底燒瓶中饋入(*S*)-2-胺基丙酸(20 g, 224 mmol)、環己烷(101 mL)、對甲苯磺酸單水合物(55.5 g, 292 mmol)及環戊醇(166 mL, 1836 mmol)。裝配迪恩-斯塔克冷凝器且在110°C下攪拌混合物48小時。冷卻反應混合物至室溫，隨後在真空中蒸發溶劑，得到呈棕色液體狀之粗產物。將粗產物溶解於最少量之熱EtOAc (20 mL)中。使溶液冷卻且過濾所得晶體，用少量EtOAc (10 mL×3)洗滌且於真空油中乾燥，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-胺基丙酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(58 g, 174 mmol, 78%產率)。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$ (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 8.23 (3H, br. s.), 7.47 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 5.18 (1H, t, *J*=5.9 Hz), 4.05 (1H, q, *J*=6.7 Hz), 2.29 (3H, s), 1.92-1.79 (2H, m), 1.72-1.53 (6H, m), 1.36 (3H, d, *J*=7.3 Hz)。

**中間物278: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-羥基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛**

向5-(1-(2-羥基乙基)-5-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物243, 975 mg, 3.11 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(660 mg, 1.556 mmol)中添加二氯甲烷(40 mL)。攪拌混合物1.5小時，隨後添加戴斯-馬丁高碘烷(660 mg, 1.556 mmol)。再攪拌混合物18小時。添加戴斯-馬丁高碘烷(66 mg, 0.156 mmol)且攪拌2小時。添加戴斯-馬丁高碘烷(66 mg, 0.156 mmol)且攪拌2小

時。隨後添加戴斯-馬丁高碘烷(75 mg, 0.38 mmol)且攪拌混合物2小時。向混合物中添加2 M氫氧化鈉水溶液(20 mL)且攪拌混合物10分鐘直至混合物變透明為止。隨後添加水(20 mL)及二氯甲烷(60 mL)且分離各相。隨後用二氯甲烷(100 mL×2)萃取水相，合併有機相且使用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空中移除溶劑。此得到灰白色固體2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-羥基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(675 mg, 2.168 mmol, 69.7%產率)。LCMS (系統A):  $t_{\text{RET}} = 0.53$ 分鐘;  $\text{MH}^+ 312$ 。

**中間物279: (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙-2-基酯**

在室溫下攪拌(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(1.0 g, 4.60 mmol)、二異丙基乙胺(1.19 g, 1.608 mL, 9.21 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(HOBt) (846 mg, 5.52 mmol)、EDC (1.06 g, 5.53 mmol)及(R)-1-甲氧基丙-2-醇(1.037 g, 1.127 mL, 11.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(15 mL)與飽和 $\text{NaHCO}_3$ (15 mL)之間。用1 M鹽酸(15 mL)、水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且在減壓下蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(1.2 g, 90%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (m, 3 H), 0.96 (m, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 1.45 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.13 (m, 1H)。

**中間物280: (S)-2-胺基-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽**

將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙-2-基酯(其製法參見中間物279, 1.15 g, 3.97 mmol)溶解於乙酸乙酯(2 mL)中。用4 M鹽酸之二噁烷溶液(2 mL)處理溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑，得到呈無色膠狀之標題化合物(425 mg, 47.4%產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (m, 6 H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H),

2.47 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.95(m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 8.79 (m, 3H)。

**中間物281：(S)-2-胺基戊酸環戊酯鹽酸鹽**

將(S)-2-胺基戊酸(2.5 g, 21.34 mmol)添加至環戊醇(30 mL)中且使用乾冰/丙酮浴使懸浮液達到-5℃。在此溫度下攪拌十分鐘後，逐滴添加亞硫醯氯(3.58 mL, 49.1 mmol)。保持懸浮液攪拌且使其升溫至室溫。隨後在此溫度下攪拌18小時。使反應混合物升溫至60℃且在此溫度下攪拌24小時。在減壓下濃縮反應混合物。使產物自乙酸乙酯再結晶，過濾，洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之標題產物(2.62 g, 86%產率)。<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO):  $\delta$  0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.31 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.67 (m, 8 H), 1.86 (m, 2 H), 3.91(m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 8.49 (m, 3H)。

**中間物282：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯**

在室溫下攪拌(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二異丙基乙胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(2.12 g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol)及(S)-四氫呋喃-3-醇(5.07 g, 3.91 mL, 57.5 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉(50 mL)之間。用1 M鹽酸(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相。乾燥有機相且蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物(2.73 g, 9.50 mmol, 83%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.90 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H) 0.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 2.01-2.09 (m, 1 H) 2.10-2.24 (m, 2 H) 3.80 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1 H) 3.83-3.97 (m, 3 H) 5.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H) 5.27-5.43 (m, 1 H)。

**中間物283：(S)-2-胺基-3-甲基丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽**

用4 M鹽酸之二噁烷溶液(5 mL)處理(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(其製備實例可參見中間物282, 2.73 g, 9.50 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物24小時。蒸發溶劑。嘗試用乙醚濕磨未產生固體。蒸發溶劑, 得到呈無色油狀之標題化合物(1.98 g, 8.85 mmol, 93%產率)。在室溫下靜置數天後樣品固化。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  0.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H) 1.00 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) 1.94-2.02 (m, 1 H) 2.13-2.25 (m, 2 H) 3.71-3.84 (m, 5 H) 5.33-5.37 (m, 1 H) 8.70 (br.s., 3 H)。

中間物284: (*S*)-3-(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-咪唑-4-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸

將固體(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(1*H*-咪唑-4-基)丙酸(48.27 g, 189 mmol)溶解於碳酸氫鈉(15.89 g, 189 mmol)於水(200 mL)及1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中, 在0°C下添加二碳酸二第三丁酯(43.9 mL, 189 mmol)。在25°C下攪拌反應混合物隔夜。蒸發反應混合物且使殘餘物分配於水(500 mL)與乙醚(500 mL)之間。隨後向水相中添加飽和KHSO<sub>4</sub>以調節pH=4, 用乙酸乙酯(3×500 mL)及飽和鹽水(500 mL)萃取, 經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發, 得到呈白色固體狀之標題化合物(40 g, 113 mmol, 60%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.38, 1.60 (2 x s, total 18 H) 3.16, 3.25 (2 x m, total 2 H) 4.48 (m, 1 H) 5.54 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)。

中間物285: (*S*)-4-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(環戊基氧基)-3-側氧基丙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸第三丁酯

向(*S*)-3-(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-咪唑-4-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(其製備實例可參見中間物284, 40 g, 1126 mmol)及環戊醇(97 g, 1126 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DCC (232 g, 1126 mmol)及DMAP (13.75 g, 113 mmol)。在25°C下攪拌反應混

合物隔夜。經由分液漏斗過濾反應物，用二氯甲烷(DCM)(200 mL)沖洗且收集濾液。用水(200 mL)、飽和鹽水(200 mL)洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發，得到粗產物。將粗產物添加至矽膠管柱且用 Hex/EtOAc=4:1 溶離。收集之溶離份：呈棕色油狀之標題化合物(36 g, 851 mmol, 75.6%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.45 (s, 9 H) 1.59-1.71 (m, 11 H), 1.8 (m, 6 H) 3.05 (d, 2 H) 4.52 (m, 1 H) 5.21 (m, 1 H) 5.70 (d, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

**中間物286：(S)-2-胺基-3-(1*H*-咪唑-4-基)丙酸環戊酯二鹽酸鹽**

向固體(S)-4-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(環戊基氧基)-3-側氧基丙基)-1*H*-咪唑-1-甲酸第三丁酯(其製備實例可參見中間物285, 36 g, 52.7 mmol)中添加4 M鹽酸之乙酸乙酯溶液(400 ml, 1600 mmol)。在25°C下攪拌反應混合物24小時。再添加鹽酸之二噁烷溶液(400 mL)且在25°C下攪拌反應混合物24小時。過濾反應混合物，經由分液漏斗過濾所得固體，用乙酸乙酯(25 mL)沖洗且收集到呈白色固體狀之標題化合物(14.3 g)，假定其為兩種HCl鹽。在真空中蒸發濾液，得到粗產物。用乙酸乙酯(50 mL)濕磨粗產物。經由分液漏斗過濾所得固體，用乙酸乙酯(25 mL)沖洗且收集呈橙色固體狀之標題化合物(7.7 g)，假定其為雙鹽酸鹽。<sup>1</sup>H NMR (MeOD):  $\delta$  1.61-1.78 (m, 6 H) 1.95-1.95 (m, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 4.43 (m, 1 H) 5.30-5.33 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H)。

**中間物287：(2*R*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽**

將乙醯氯(17.91 mL, 252 mmol)逐滴添加至丙-2-醇(120 mL, 1557 mmol)中，同時於冰浴中冷卻，隨後在室溫下攪拌混合物30分鐘。此後，將(2*R*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸(10 g, 84 mmol)添加至反應混合物中，隨後在80°C下加熱反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物且使所得殘餘物與甲苯(2×50 mL)共沸，隨後用乙醚(50 mL)濕

磨且乾燥，得到呈白色半固體狀之標題化合物(2*R*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(8 g, 48.2%產率)。LCMS (系統G):  $t_{\text{RET}} = 1.37$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  162

**中間物288: (2*S*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽**

將乙醯氯(4.48 mL, 63.0 mmol)逐滴添加至iPrOH (30.0 mL, 389 mmol)中，同時在冰浴中冷卻，隨後在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著添加(2*S*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸(2.5 g, 20.99 mmol)。隨後加熱混合物至80°C，得到白色濃稠懸浮液，進一步加熱後變澄清，得到透明無色溶液。將其加熱隔夜。冷卻反應混合物且在真空中蒸發，得到白色固體，使殘餘物與甲苯(20 mL)共沸，隨後用乙醚(20 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之粗標題化合物(2*S*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(2.69 g, 65%產率)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  5.27-5.46 (m, 1H), 4.38-4.59 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 1.29-1.60 (m, 13H (來自所需化合物之9H，加上重疊之異丙醇雜質))。藉由NMR，總純度為66%。

**中間物289: (2*R*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽**

將乙醯氯(448  $\mu\text{L}$ , 6.30 mmol)逐滴添加至iPrOH (2999  $\mu\text{L}$ , 38.9 mmol)，同時於冰浴中冷卻，隨後在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著添加(2*R*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(250 mg, 2.099 mmol)。隨後加熱混合物至80°C，得到白色濃稠懸浮液，進一步加熱後變澄清，得到透明無色溶液。將其加熱度過週末。冷卻反應混合物且在真空中蒸發，得到白色固體，使殘餘物與甲苯(20 mL)共沸，隨後用乙醚(20 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之標題化合物(2*R*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(169.9 mg, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿- $\text{d}$ )  $\delta$  8.35 (br. s., 3H), 5.18 (td,  $J=6.24$ ,

12.47 Hz, 1H), 4.48-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.38 (d,  $J=6.60$  Hz, 3H), 1.33 (d,  $J=6.36$  Hz, 6H)。

**中間物290：2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽**

將乙醯氯(35.8 ml, 504 mmol)逐滴添加至丙-2-醇(240 ml, 3115 mmol)中，同時於冰浴中冷卻，隨後在室溫下攪拌混合物30分鐘。之後，將2-胺基-3-羥基丁酸(20 g, 168 mmol)添加至反應混合物中，隨後在80°C下加熱反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物且使所得殘餘物與甲苯(2×100 mL)共沸，隨後用乙醚(100 mL)濕磨且乾燥，得到呈白色半固體狀之標題化合物2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(24 g, 121 mmol, 72.3%產率)。LCMS (系統G)： $t_{RET} = 1.39$ 分鐘； $MH^+$  162。

**中間物291：5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-5-(環氧乙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

在室溫下在氮氣下攪拌1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製備實例可參見中間物224, 2.0 g, 5.41 mmol)、碘化三甲基銻(1.127 g, 5.52 mmol)及氫氧化鉀(1.823 g, 32.5 mmol)於乙腈(20 mL)/水(0.5 mL)中之溶液。隨後在65°C下攪拌反應混合物2小時。隨後用水(20 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥( $Na_2SO_4$ )，過濾且濃縮，得到標題產物5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-5-(環氧乙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(2.0 g, 產率92%)。粗產物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。LCMS (系統H)： $t_{RET} = 4.31$ 分鐘； $MH^+$  384。

**中間物292：1,3-二甲基-5-(5-(環氧乙烷-2-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮**

在室溫下，向於室溫及氮氣下攪拌之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-

1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物116, 1 g, 2.62 mmol)、碘化三甲基銻(0.536 g, 2.62 mmol)於乙腈(15 mL)及水(0.075 mL)中之溶液中一次添加全量純氫氧化鉀(0.884 g, 15.75 mmol)。在65°C下攪拌反應混合物3小時。用EtOAc (50 mL)稀釋反應物且使反應混合物通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮濾液, 得到粗殘餘物。用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)及EtOAc (100 mL)稀釋粗殘餘物。分離水層且用EtOAc (2×200 mL)再萃取。用水(50 mL)及鹽水溶液(50 mL)洗滌經合併之有機相。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層, 過濾且濃縮濾液, 得到呈淺黃色固體狀之粗標題化合物1,3-二甲基-5-(5-(環氧乙烷-2-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(900 mg, 62.3%產率)。粗產物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。LCMS (系統H):  $t_{\text{RET}} = 3.28$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  380。

**中間物77: (3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)苯基)甲醇**

將(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(5.23 mL, 40.9 mmol)、(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(3.5 g, 20.45 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(17.86 mL, 102 mmol)於四氫呋喃(THF)(10 mL)中之溶液脫氣且在60°C下在氮氣下加熱5小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)之間。分離有機溶離份且用乙酸乙酯(2×150 mL)再萃取水性溶離份兩次。合併有機溶離份, 通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於最少量之乙酸乙酯中且裝載於矽膠管柱(100 g, SPE)上。用0-60%乙酸乙酯之環己烷溶液的梯度溶離產物。合併含有溶離份之產物且在減壓下濃縮, 得到呈橙色固體狀之標題化合物(4957 mg, 91%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.79$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  267。

**中間物96: 5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮**

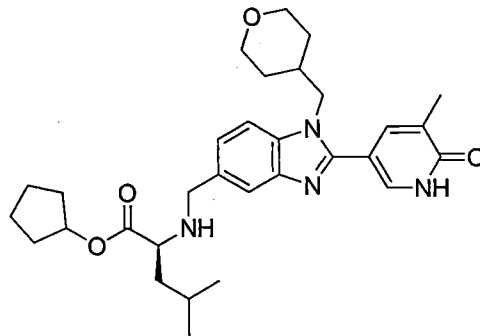
向(3-硝基-4-(((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(其製備實例可參見中間物77, 2.05 g, 7.70 mmol)於乙醇(60 mL)中之溶液中依序添加1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2, 1.455 g, 7.70 mmol)、亞硫酸氫鈉(4.76 g, 23.09 mmol)及水。在90℃下加熱反應混合物2天。在減壓下濃縮反應混合物至約一半體積, 且使所得液體分配於3:1氯仿:異丙醇(3×150 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)之間。合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中, 且藉由Biotage SP4 SNAP 100 g矽膠, 使用10份管柱體積之0-25%環己烷-(25%乙醇之乙酸乙酯溶液)的梯度, 繼而保持在5份管柱體積之25%環己烷-(25%乙醇之乙酸乙酯溶液)下, 繼而10份管柱體積之0-100%環己烷-(25%乙醇之乙酸乙酯溶液)的梯度, 接著10份管柱體積之25%乙醇之乙酸乙酯溶液來純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到呈灰白色泡沫狀之所要產物5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(1.22 g, 3.32 mmol, 43.1%產率)。  
**LCMS (系統B):**  $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  368。

中間物116: 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製備實例可參見中間物96, 7 g, 19.05 mmol)溶解於二氯甲烷(DCM) (200 mL)中且添加二氧化錳 (6.62 g, 76 mmol), 在回流下加熱混合物2小時, 隨後過濾混合物且用DCM洗滌固體。在真空中蒸發濾液, 得到呈淡黃色泡沫狀之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(6.6 g, 18.06 mmol, 95%產率)。  
**LCMS (系統J):**  $t_{\text{RET}} = 0.75$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  366。

實例製備

實例1：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯

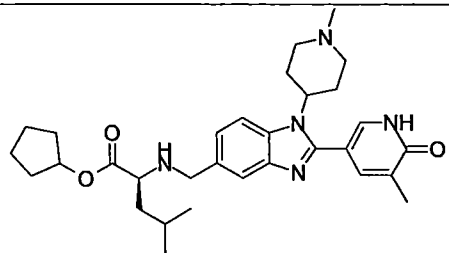


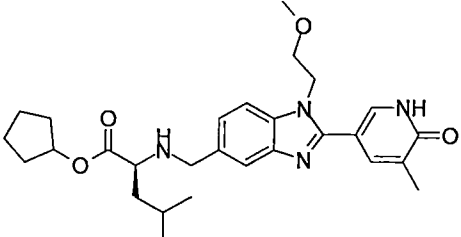
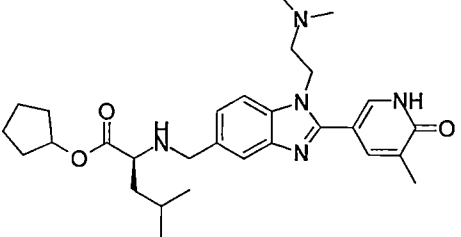
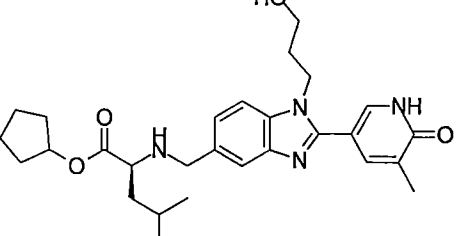
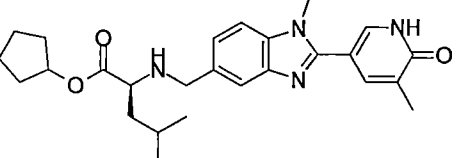
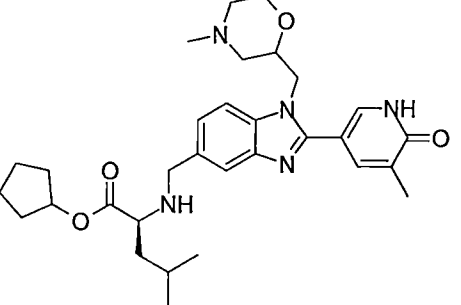
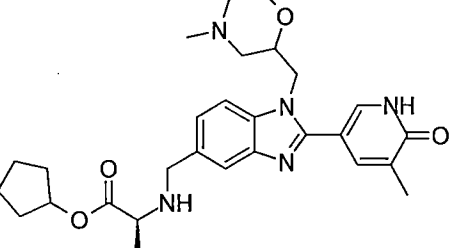
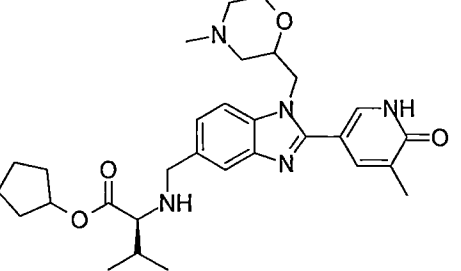
向圓底燒瓶中饋入5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物1, 203 mg, 1.482 mmol)、亞硫酸氫鈉(821 mg, 4.72 mmol)、水(10 mL)及(S)-環戊基-4-甲基-2-((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯甲基)胺基)戊酸酯(對於實例製備, 參見中間物182, 603 mg, 1.347 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液。裝配冷凝器且在100°C下回流漿液隔夜。用水及EtOAc稀釋混合物, 混合各層且分離, 隨後使有機層通過疏水性玻璃料且在真空中濃縮, 得到黃色油狀物。將樣品裝載於二氯甲烷中, 且藉由矽膠管柱層析, 使用15份管柱體積之0-100%乙酸乙酯-環己烷繼而15份管柱體積之0-10% 2 M氨之甲醇溶液-二氯甲烷的梯度來純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發, 得到呈無色油狀之標題化合物(140 mg), 其在高真空下固化。LCMS (系統A):  $t_{RET} = 0.78$ 分鐘;  $MH^+ = 535$ 。

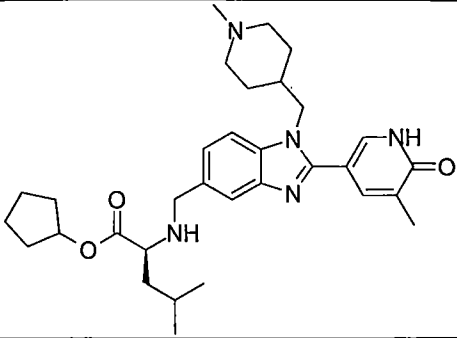
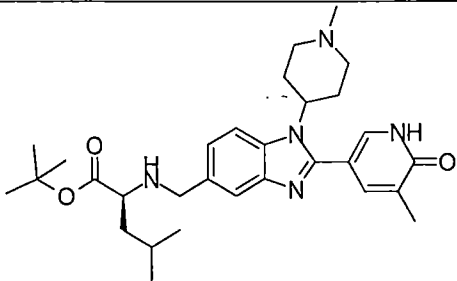
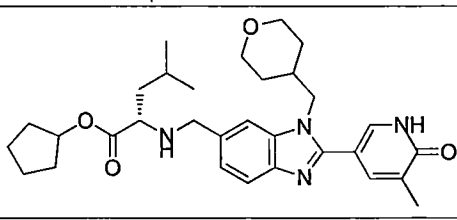
以類似於實例1之方式製備以下實例：

(在表中, 提供各實例之所用LCMS系統之細節、滯留時間( $t_{RET}$ )、 $MH^+$ 、反應產率及%產率)。

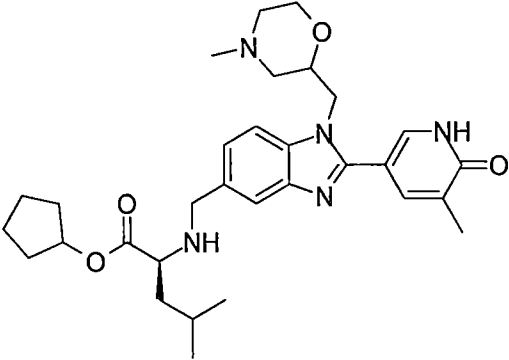
實例2：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物181), 系統B, 1.10分鐘,  $MH^+ = 534$ , 產量：38 mg, 12%



|                                                                                                                                                                                |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例3：(S)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物184)，系統A，0.82分鐘，<math>MH^+</math> = 495，產量：206 mg，48%</p>                |    |
| <p>實例4：(S)-2-(((1-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物185)，系統A，0.69分鐘，<math>MH^+</math> = 508，產量：240 mg，37%</p>            |    |
| <p>實例5：(S)-2-(((1-(3-羥基丙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物186)，系統A，0.75分鐘，<math>MH^+</math> = 495，產量：120 mg，22%</p>                 |    |
| <p>實例6：(S)-4-甲基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物187)，系統A，0.73分鐘，<math>MH^+</math> = 451，產量：35 mg，33%</p>                        |   |
| <p>實例7：(2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物143)，系統A，0.65分鐘，<math>MH^+</math> = 550，產量：290 mg，35%</p> |  |
| <p>實例8：(2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物145)，系統B，0.89分鐘，<math>MH^+</math> = 508，產量：119 mg，15%</p>      |  |
| <p>實例9：(2<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物147)，系統B，1.06分鐘，<math>MH^+</math> = 536，產量：348 mg，38%</p> |  |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例10：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物149)，系統B，1.14分鐘，MH<sup>+</sup> = 548，產量：237 mg，34%</p>         |  |
| <p>實例11：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸第三丁酯(製備自：中間物189)，系統B，1.07分鐘，MH<sup>+</sup> = 522，產量：36 mg，25%</p>             |  |
| <p>實例12：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物190)，系統B，1.14分鐘，MH<sup>+</sup> = 535，產量：74 mg，25%</p> |  |

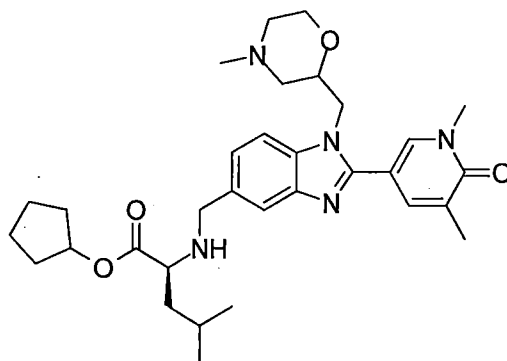
實例7a及7b：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*R*)-4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯及(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯



將實例7(95 mg)溶解於乙醇(2mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak AD-H 5 μm粒子，移動相：庚烷/乙醇)(N20771-72)純化。在真空中濃縮含有純異構體1之經合併溶離份且使用甲醇及二氯甲烷之混合物將固體殘餘物轉移至經稱量燒瓶，將該甲醇及二氯甲烷之混合物在真空中移除。在真空烘箱中在45°C下乾燥該物質4小時且在環境

溫度下24小時，得到呈無色固體狀之純異構體1 (實例7a)(39.8 mg)。HPLC-UV：RT 16.73分鐘，約99.7%異構純度，藉由在280 nM下之HPLC面積獲得。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.11$ 分鐘， $MH^+ = 550$ 。在真空中濃縮含有純異構體2之經合併溶離份且使用甲醇及二氯甲烷之混合物將固體殘餘物轉移至經稱量燒瓶，將該甲醇及二氯甲烷之混合物在真空中移除。在真空烘箱中在45°C下乾燥該物質4小時且在環境溫度下24小時，得到呈無色固體狀之苯并咪唑之純異構體2 (實例7b)(41.2 mg)。HPLC-UV：RT 21.09分鐘，約99.4%異構純度，藉由在280 nM下之HPLC面積獲得。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.12$ 分鐘， $MH^+ = 550$ 。

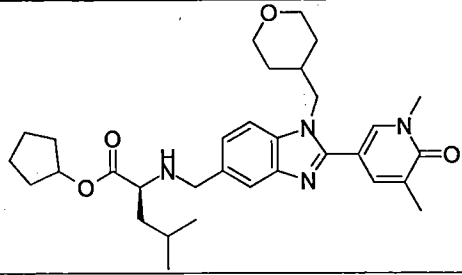
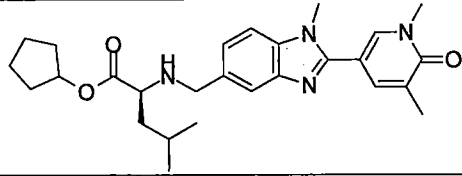
實例13：(2*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯



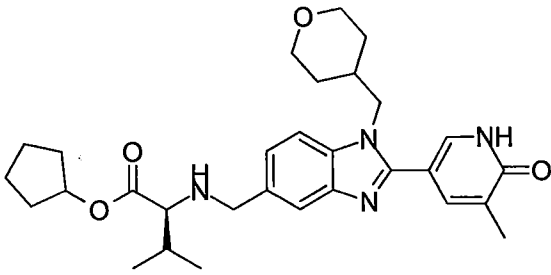
將1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(其製備實例可參見中間物2，196 mg，1.297 mmol)及連二硫酸鈉(677 mg，3.89 mmol)添加至(2*S*)-4-甲基-2-((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯甲基)胺基)戊酸環戊酯(其製法參見中間物143，600 mg，1.297 mmol)於乙醇(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中且藉由微波照射加熱反應混合物至100°C後維持5小時。使反應混合物分配於DCM (40 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)之間且分離各層。用DCM (3×40 mL)萃取水層，使用疏水性玻璃料乾燥經合併之有機層且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層

析使用10份管柱體積之0-10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液繼而5份管柱體積之10%二氯甲烷-2 M氨之甲醇溶液的梯度純化粗樣品。合併適當溶離份且在減壓下蒸發。藉由MDAP (方法B)純化此粗樣品。合併適當溶離份且在減壓下蒸發溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (202 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.16$ 分鐘； $MH^+ = 564$ 。

以類似於實例13之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例14：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物182)，系統A，0.85分鐘，<math>MH^+ = 548</math>，產量140 mg，27%</p> |   |
| <p><b>實例15：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物187)，系統A，0.77分鐘，<math>MH^+ = 465</math>，產量33 mg，30%</p>                         |  |

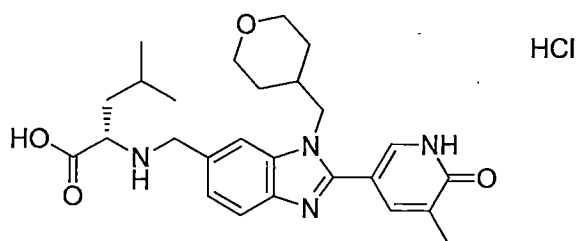
**實例16：**(*S*)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯



在室溫下在氮氣下攪拌2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛(200 mg，0.569 mmol，中間物151)及(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸環戊酯4-甲基苯磺酸鹽(407 mg，1.138 mmol，中間物24)於DCM (10 mL)中之懸浮液。15分鐘後，達成部分溶解且向其中添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(241 mg，1.138 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物分配於DCM (30 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL)之間且分離各

層。用DCM (3×30 mL)洗滌水層，合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發，得到白色固體。將粗樣品溶解於DMSO (3×1 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物(196.1 mg, 0.377 mmol, 66.2%產率)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.11$ 分鐘， $MH^+ = 521$ 。

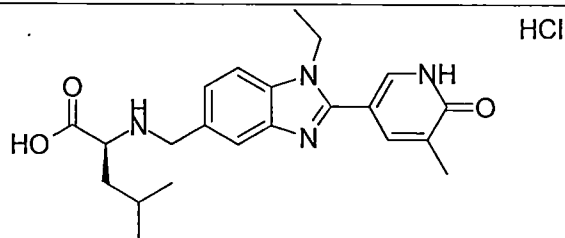
**實例 17：**(*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)戊酸鹽酸鹽

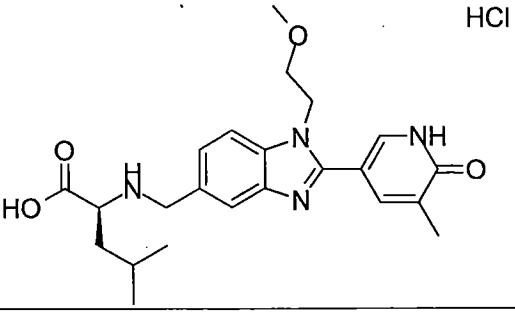
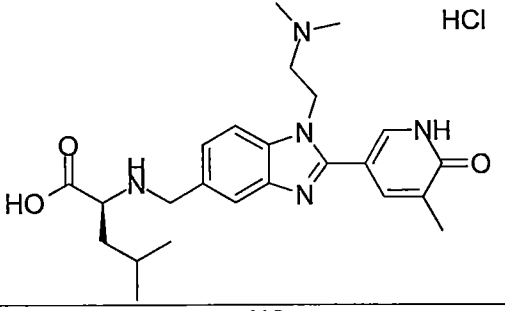
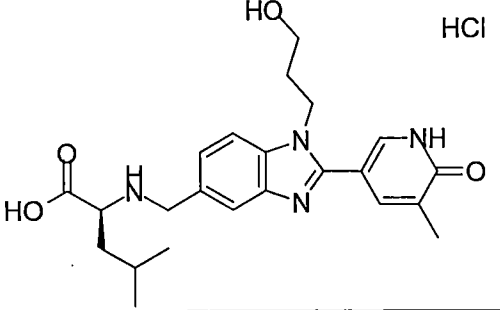
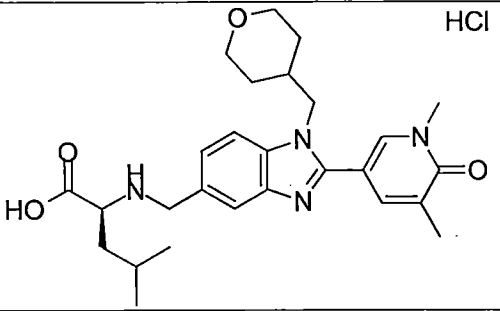
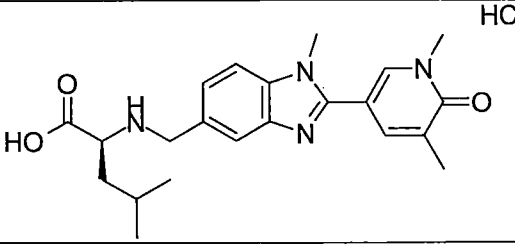
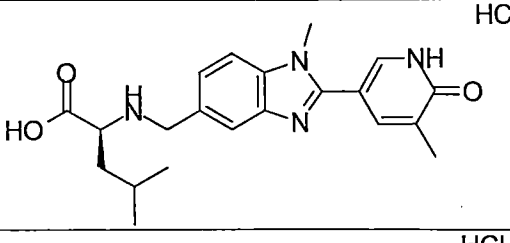
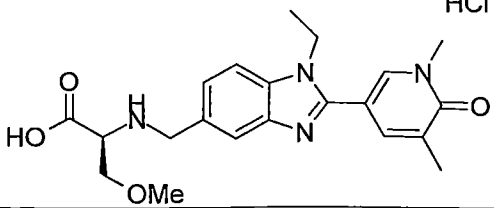


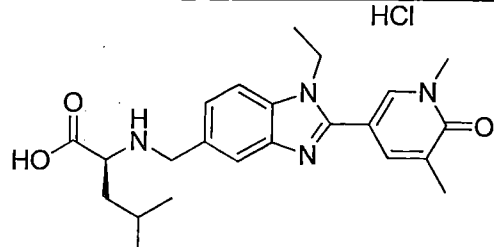
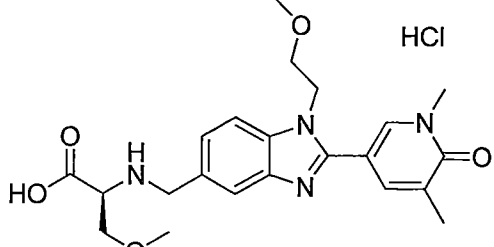
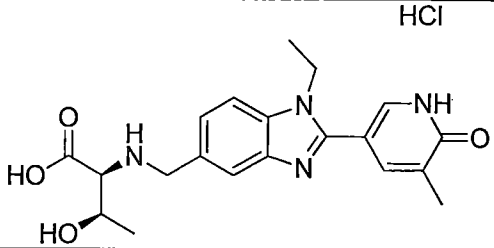
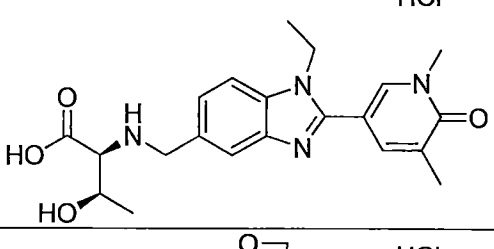
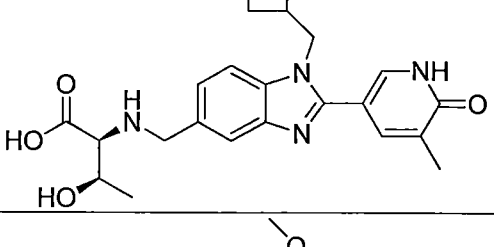
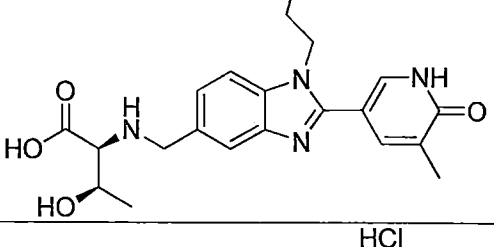
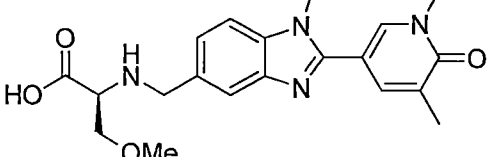
向(*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(其製法參見實例12, 35 mg, 0.065 mmol)於甲醇(2 mL)及THF (2 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鋰水溶液(0.196 mL, 0.196 mmol)，且在50℃下加熱反應混合物隔夜。在氮氣流下蒸發反應混合物。將樣品溶解於2 M鹽酸水溶液(0.1 mL)及甲醇(0.9 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在氮氣流下蒸發溶劑，得到白色膠狀物。將樣品懸浮於四氫呋喃(1 mL)中且添加2 M鹽酸水溶液(0.5 mL)，得到透明溶液。在氮氣流下蒸發混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(22 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.55$ 分鐘； $MH^+ 467$ 。

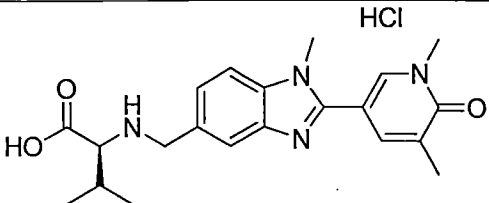
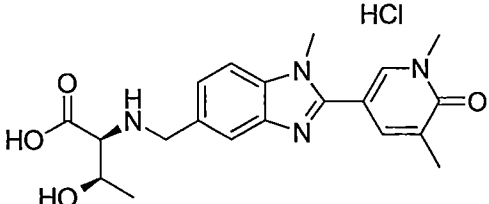
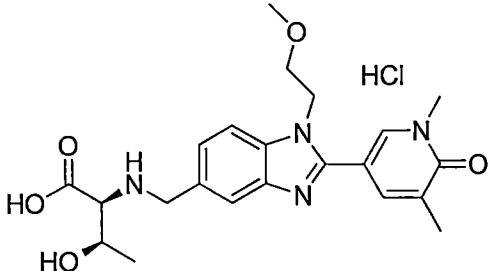
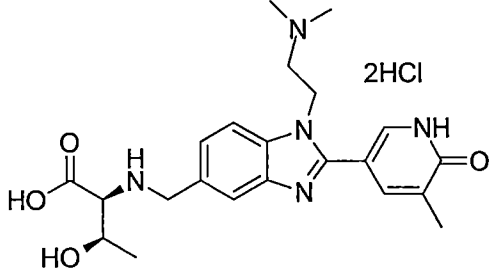
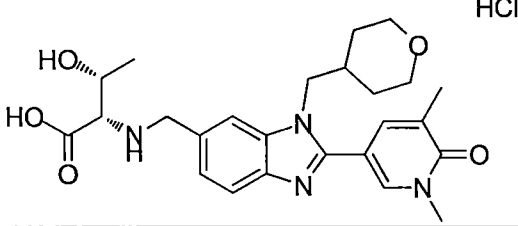
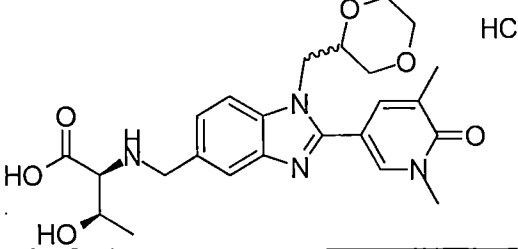
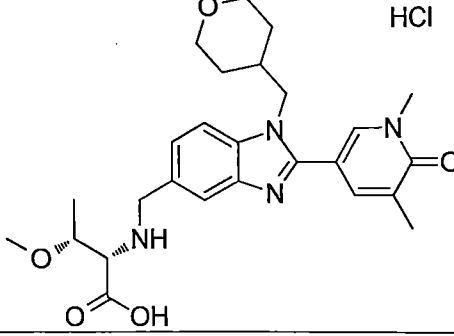
以類似於實例17之方式製備以下實例：

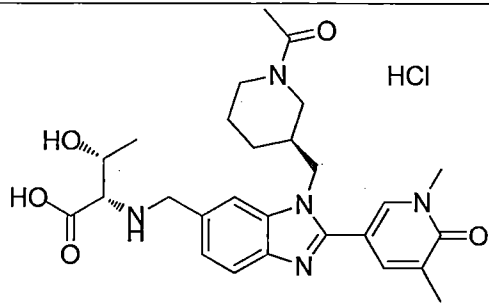
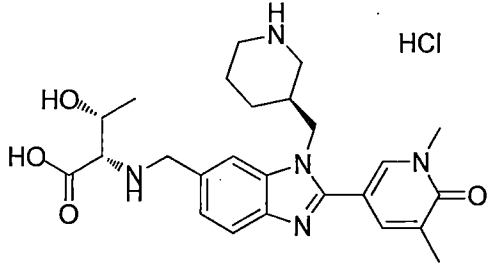
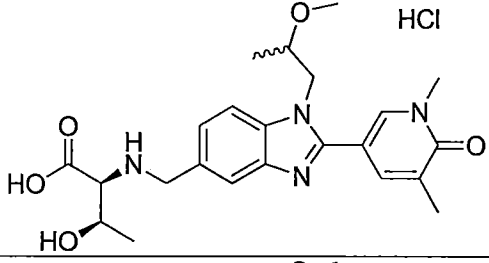
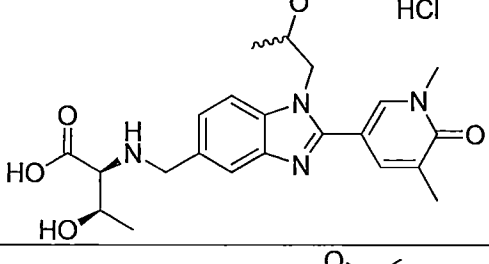
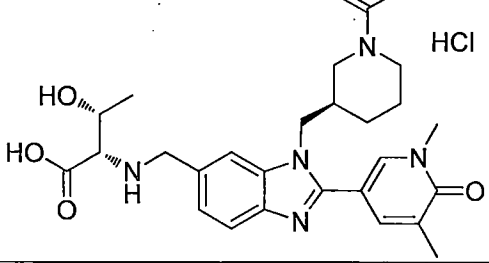
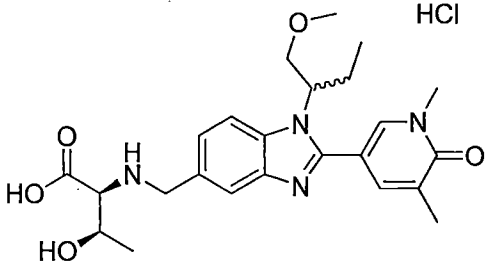
**實例18：**(*S*)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例151)，系統B，0.58分鐘， $MH^+ = 397$ ，產量88 mg, 23%

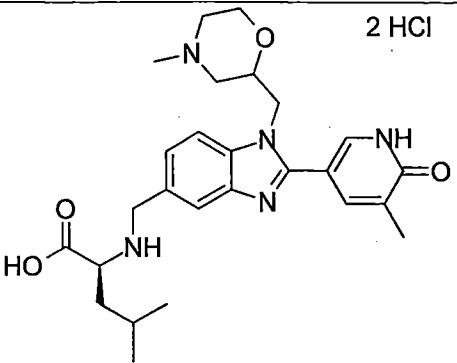
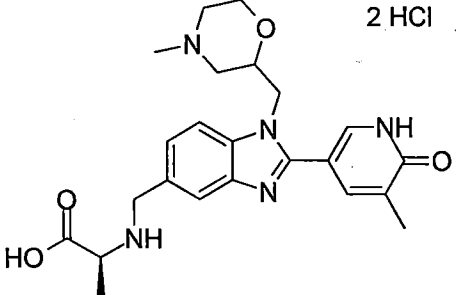
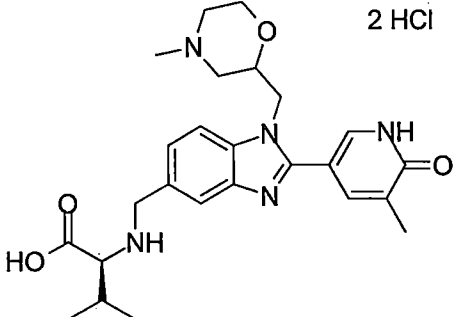
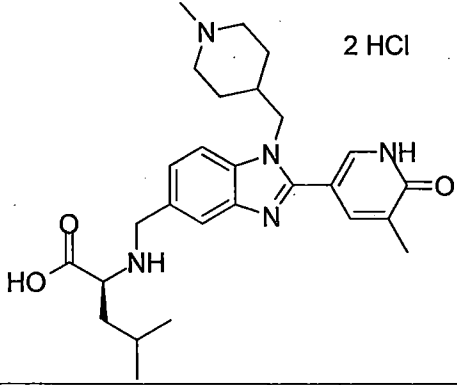
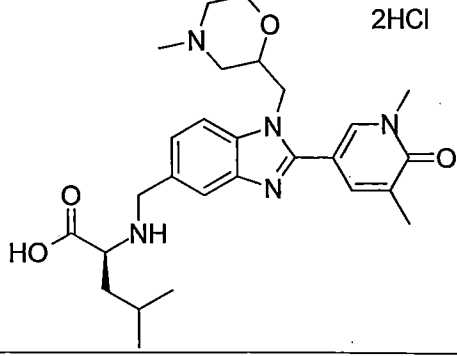


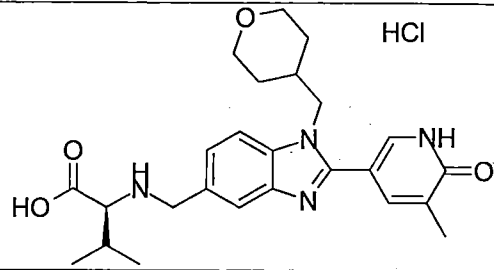
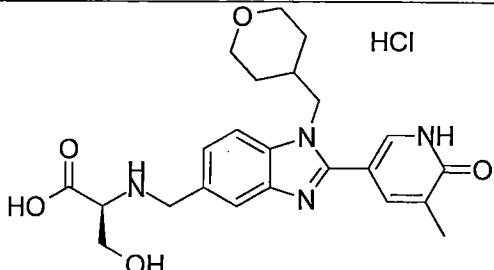
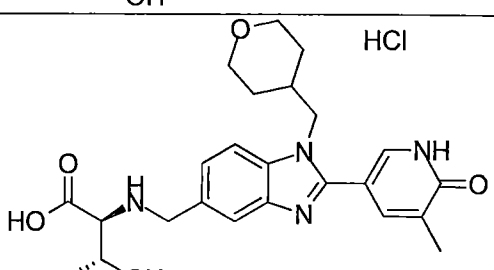
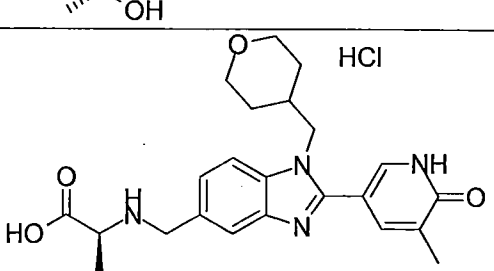
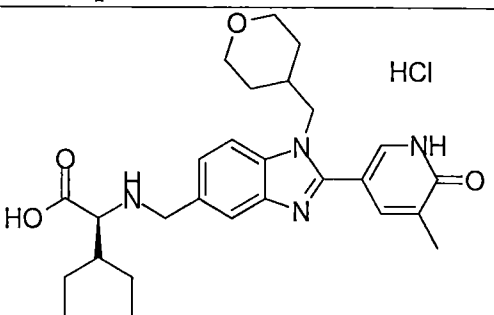
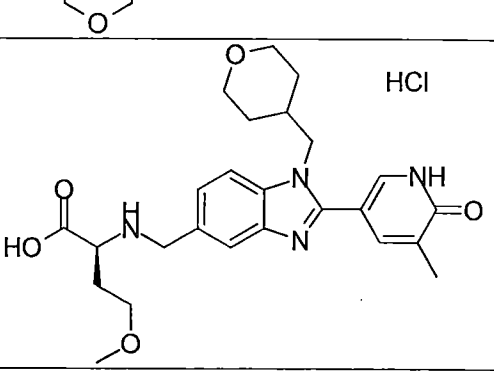
|                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例19：</b> (<i>S</i>)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例3)，系統A，0.48分鐘，<math>MH^+ = 427</math>，產量：29 mg，89%</p>                     |    |
| <p><b>實例20：</b> (<i>S</i>)-2-(((1-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例4)，系統A，0.38分鐘，<math>MH^+ = 440</math>，產量：35 mg，107%(吸濕產物)</p>          |    |
| <p><b>實例21：</b> (<i>S</i>)-2-(((1-(3-羥基丙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例5)，系統A，0.42分鐘，<math>MH^+ = 427</math>，產量：28 mg，100%</p>                     |   |
| <p><b>實例22：</b> (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例14)，系統A，0.52分鐘，<math>MH^+ = 481</math>，產量：19 mg，67%</p> |  |
| <p><b>實例23：</b> (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例15)，系統A，0.45分鐘，<math>MH^+ = 397</math>，產量：8.7 mg，93%</p>                       |  |
| <p><b>實例24：</b> (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸鹽酸鹽(製備自：實例6)，系統A，0.42分鐘，<math>MH^+ = 383</math>，產量：4.6 mg，50%</p>                           |  |
| <p><b>實例25：</b> (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸鹽酸鹽(製備自：實例195)，系統A，0.43分鐘，<math>MH^+ = 399</math>，產量：12 mg，31%</p>                      |  |

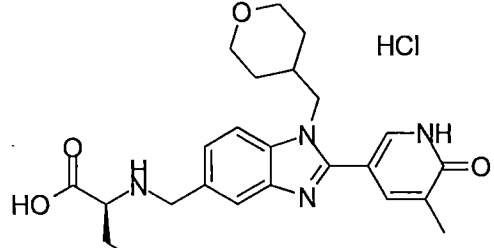
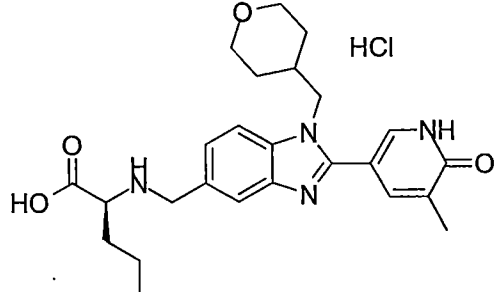
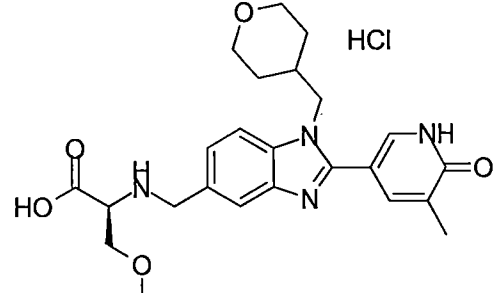
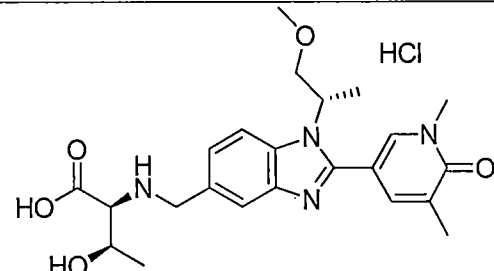
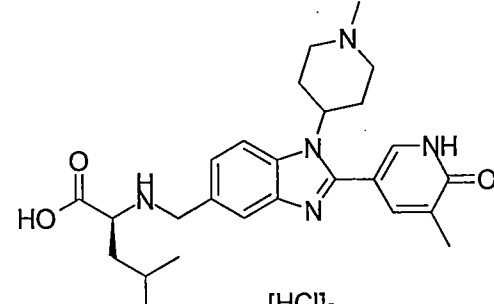
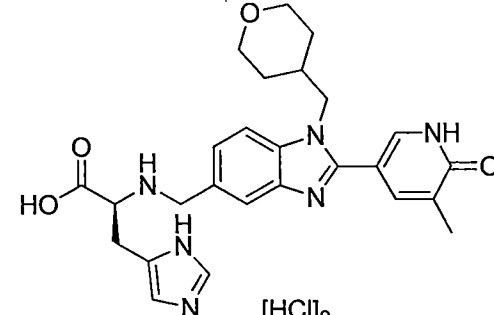
|                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 實例26：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸鹽酸鹽(製備自：實例198)，系統A，0.50分鐘，MH <sup>+</sup> = 411，產量：21 mg，54%                                |    |
| 實例27：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸鹽酸鹽(製備自：實例201)，系統A，0.45分鐘，MH <sup>+</sup> = 429，產量：22 mg，55%                        |    |
| 實例28：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例95)，系統A，0.38分鐘，MH <sup>+</sup> = 385，產量：14 mg，38%              |    |
| 實例29：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例199)，系統A，0.40分鐘，MH <sup>+</sup> = 399，產量：16 mg，44%          |   |
| 實例30：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽酸鹽(製備自：實例200)，系統A，0.37分鐘，MH <sup>+</sup> = 427，產量：11 mg，27% |  |
| 實例31：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羥基-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽酸鹽(製備自：實例197)，系統A，0.39分鐘，MH <sup>+</sup> = 415，產量：16 mg，41%      |  |
| 實例32：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸鹽酸鹽(製備自：實例300)，系統A，0.37分鐘，MH <sup>+</sup> = 385，產量：7.1 mg，20%                              |  |

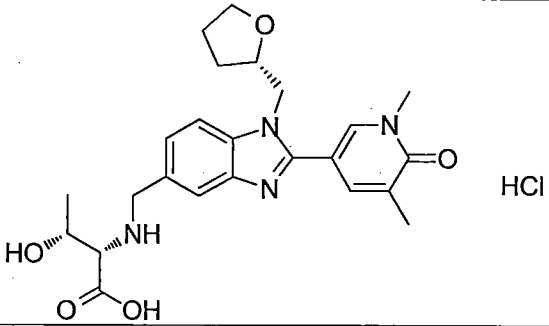
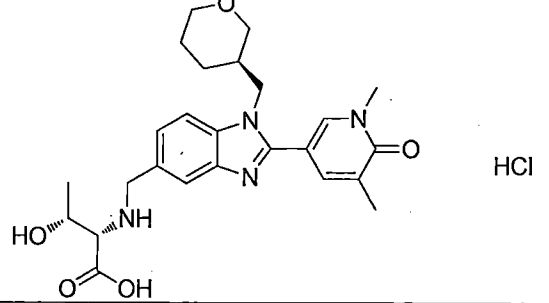
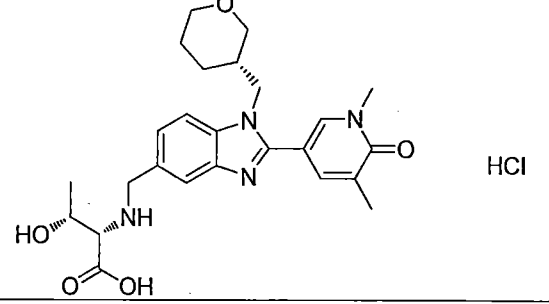
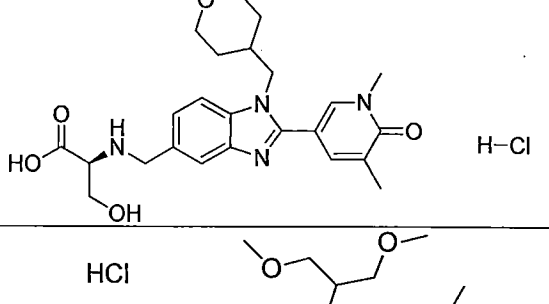
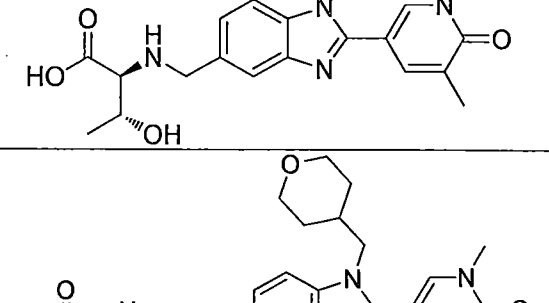
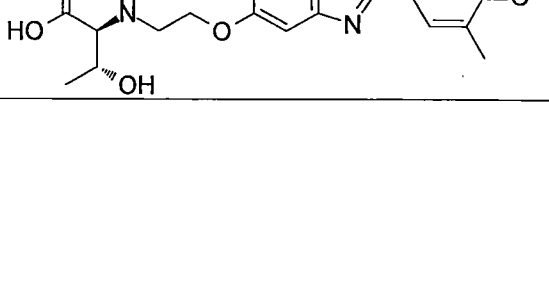
|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 實例33：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例285)，系統A，0.38分鐘，MH <sup>+</sup> = 383，產量：3.2 mg，9%                                                 |    |
| 實例34：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例155)，系統A，0.34分鐘，MH <sup>+</sup> = 385，產量：1.7 mg，5%                           |    |
| 實例35：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例204)，系統A，0.39分鐘，MH <sup>+</sup> = 429，產量：10 mg，25%                    |    |
| 實例36：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸二鹽酸鹽(製備自：實例203)，系統A，0.29分鐘，MH <sup>+</sup> = 428，產量：6 mg，13%                   |   |
| 實例37：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例105)，系統J，0.52分鐘，MH <sup>+</sup> = 469，產量：58 mg，62%  |  |
| 實例38：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例109a)，系統B，0.49分鐘，MH <sup>+</sup> = 469，產量：30 mg，48%           |  |
| 實例39：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例114)，系統J，0.54分鐘，MH <sup>+</sup> = 469，產量：81 mg，46% |  |

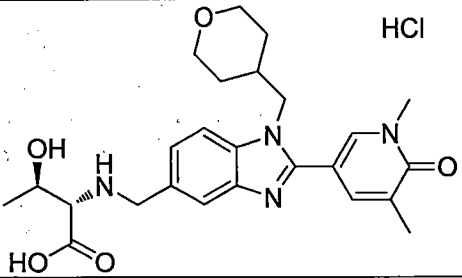
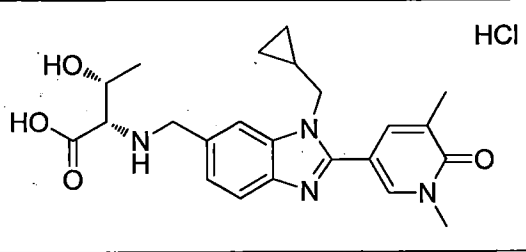
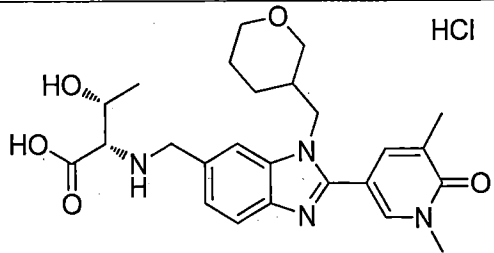
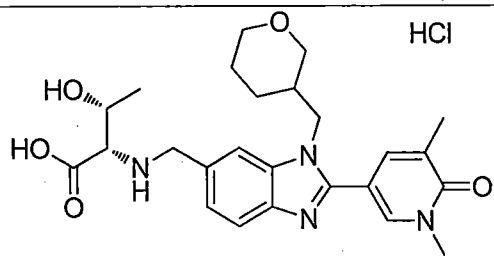
|                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例40：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例124)，系統J，0.52分鐘，MH<sup>+</sup> = 510，產量：21 mg，77%</p>        |    |
| <p>實例41：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-哌啶-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例124)，系統J，0.49分鐘，MH<sup>+</sup> = 468，產量：6 mg，22%</p>                |    |
| <p>實例42a：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(標記位置未知構型之單一非對映異構體，異構體1)(製備自：實例271b)，系統J，0.55分鐘，MH<sup>+</sup> = 443，產量：65 mg，50%</p> |    |
| <p>實例42b：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(標記位置未知構型之單一非對映異構體，異構體2)(製備自：實例271a)，系統J，0.55分鐘，MH<sup>+</sup> = 443，產量：50 mg，38%</p> |   |
| <p>實例43：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例128)，系統J，0.51分鐘，MH<sup>+</sup> = 510，產量：10 mg，51%</p>        |  |
| <p>實例44：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(標記位置未知構型之單一非對映異構體)(製備自：實例131a)，系統I，0.48分鐘，MH<sup>+</sup> = 457，產量：13 mg，67%</p>    |  |

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例45：(2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸雙鹽酸鹽(製備自：實例7)，系統B，0.56分鐘，MH<sup>+</sup> = 482，產量：50 mg，50%</p>     |    |
| <p>實例46：(2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸雙鹽酸鹽(製備自：實例8)，系統B，0.48分鐘，MH<sup>+</sup> = 440，產量：32 mg，57%</p>          |    |
| <p>實例47：(2<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸雙鹽酸鹽(製備自：實例9)，系統B，0.52分鐘，MH<sup>+</sup> = 468，產量：82 mg，82%</p>     |   |
| <p>實例48：(<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸雙鹽酸鹽(製備自：實例10)，系統B，0.57分鐘，MH<sup>+</sup> = 480，產量：56 mg，56%</p>     |  |
| <p>實例49：(2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸雙鹽酸鹽(製備自：實例13)，系統B，0.58分鐘，MH<sup>+</sup> = 496，產量：56 mg，55%</p> |  |

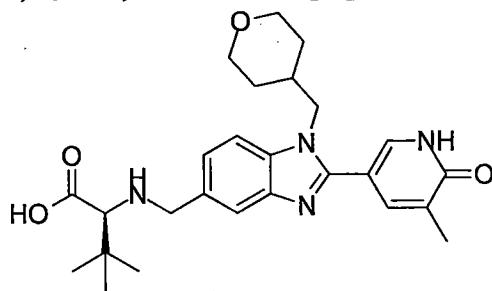
|                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例50：(S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽(製備自：實例16)，系統B，0.53分鐘，<math>MH^+</math> = 453，產量：28 mg，60%</p>              |    |
| <p>實例51：(S)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸鹽(製備自：實例137)，系統B，0.48分鐘，<math>MH^+</math> = 441，產量：33 mg，70%</p>             |    |
| <p>實例52：(2S,3R)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽(製備自：實例138)，系統B，0.49分鐘，<math>MH^+</math> = 455，產量：40 mg，86%</p>         |    |
| <p>實例53：(S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸鹽(製備自：實例140)，系統B，0.49分鐘，<math>MH^+</math> = 425，產量：43 mg，91%</p>                  |   |
| <p>實例54：(S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸鹽(製備自：實例142)，系統B，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 495，產量：30 mg，51%</p> |  |
| <p>實例55：(S)-4-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽(製備自：實例143)，系統B，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 469，產量：34 mg，65%</p>            |  |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例56：(S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸鹽酸鹽(製備自：實例144)，系統B，0.50分鐘，MH<sup>+</sup> = 439，產量：40 mg，73%</p>                |    |
| <p>實例57：(S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸鹽酸鹽(製備自：實例145)，系統B，0.54分鐘，MH<sup>+</sup> = 453，產量：38 mg，85%</p>                |    |
| <p>實例58：(S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸鹽酸鹽(製備自：實例146)，系統B，0.50分鐘，MH<sup>+</sup> = 455，產量：34 mg，72%</p>          |   |
| <p>實例59：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例218)，系統A，0.41分鐘，MH<sup>+</sup> = 443，產量：65 mg，64%</p>      |  |
| <p>實例60：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸雙鹽酸鹽(製備自：實例2)，系統B，0.56分鐘，MH<sup>+</sup> = 466，產量：26 mg，76%</p>                  |  |
| <p>實例61：(S)-3-(1H-咪唑-5-基)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸雙鹽酸鹽(製備自：實例192)，系統B，0.48分鐘，MH<sup>+</sup> = 491，產量：26 mg，76%</p> |  |

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例62：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例110)，系統J，0.56分鐘，MH<sup>+</sup> = 455，產量：57 mg，73%</p>             |  <p>HCl</p>    |
| <p>實例63：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>R</i>)-四氫-2<i>H</i>-嘓喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例213a)，系統J，0.57分鐘，MH<sup>+</sup> = 469，產量：16 mg，48%</p> |  <p>HCl</p>    |
| <p>實例64：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫-2<i>H</i>-嘓喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例213b)，系統J，0.57分鐘，MH<sup>+</sup> = 469，產量：24 mg，61%</p> |  <p>HCl</p>   |
| <p>實例65：(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘓喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丙酸鹽酸鹽(製備自：實例233)，系統J，0.52分鐘，MH<sup>+</sup> = 455，產量：53 mg，51%</p>                        |  <p>H-Cl</p> |
| <p>實例66：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例305)，系統J，0.54分鐘，MH<sup>+</sup> = 473，產量：19 mg，96%</p>                       |  <p>HCl</p>  |
| <p>實例67：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘓喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例276)，系統J，0.55分鐘，MH<sup>+</sup> = 499，產量：59 mg，35%</p>       |  <p>HCl</p>  |

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例68：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例287)，系統C，0.41分鐘，<math>MH^+</math> = 469，產量：40 mg，41%</p>                       |   |
| <p><b>實例69：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(環丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例170及實例169之混合物)，系統I，0.39分鐘，<math>MH^+</math> = 425，產量：38 mg，78%</p>                               |   |
| <p><b>實例70a：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(未知構型之單一非對映異構體，異構體1)(製備自：實例171a)，系統I，0.40分鐘，<math>MH^+</math> = 469，產量：22 mg，65%</p> |   |
| <p><b>實例70b：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(未知構型之單一非對映異構體，異構體2)(製備自：實例171b)，系統I，0.41分鐘，<math>MH^+</math> = 469，產量：16 mg，70%</p> |  |

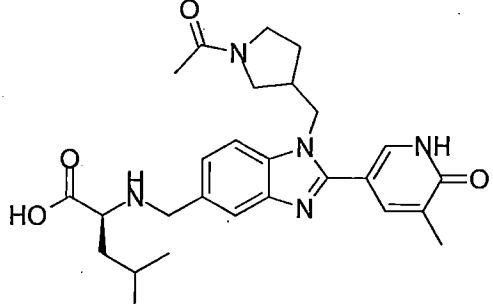
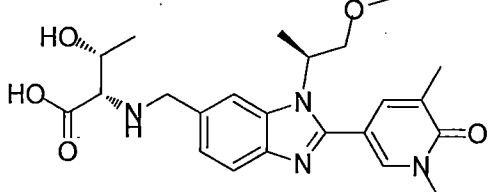
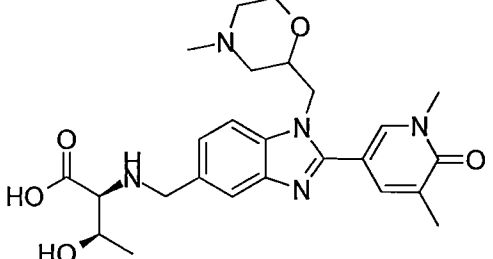
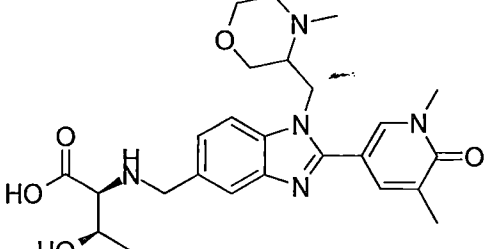
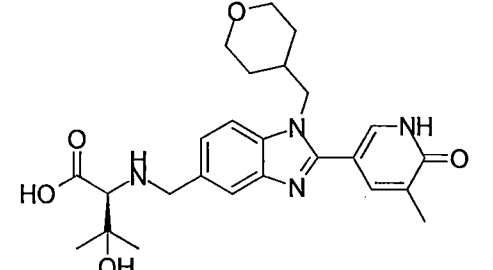
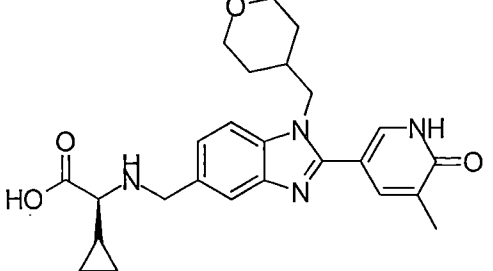
**實例71：** (*S*)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸



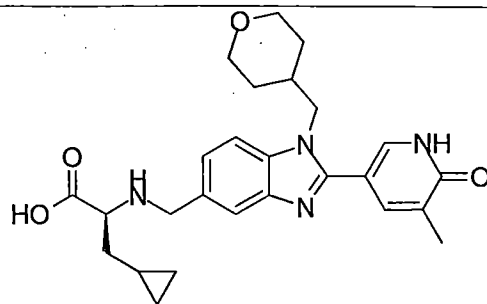
將1 M氫氧化鋰水溶液(1.0 mL)添加至(2*S*)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯(其製法參見實例239，50 mg，0.093 mmol)於甲醇(0.5 mL)及THF (0.5 mL)中之溶液中。在60°C下攪拌反應混合物48小時。冷卻反應混合物至室溫。蒸發溶劑且藉由MDAP (方法B)純化殘餘物，得到呈無色固體狀之標題化

合物(26 mg)。LCMS (系統B) :  $t_{RET} = 0.57$ 分鐘 ;  $MH^+$  467

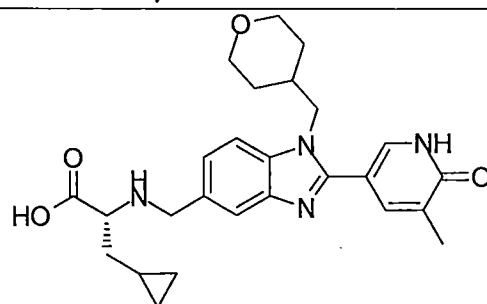
以類似於實例71之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>實例72 : (2<i>S</i>)-2-(((1-((1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸(製備自：實例153)，系統B，0.53分鐘，<math>MH^+</math> = 494，產量：24 mg，97%</p>                   |    |
| <p>實例73 : (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例116)，系統J，0.50分鐘，<math>MH^+</math> = 443，產量：61 mg，66%</p> |    |
| <p>實例74 : (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例162)，系統B，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 484，產量：3.5 mg，20%</p>       |   |
| <p>實例75 : (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例165)，系統B，0.46分鐘，<math>MH^+</math> = 484，產量：23 mg，92%</p>        |  |
| <p>實例76 : (<i>S</i>)-3-羥基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸(製備自：實例240)，系統B，0.73分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：16 mg，74%</p>        |  |
| <p>實例77 : (<i>S</i>)-2-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)乙酸(製備自：實例245)，系統B，0.52分鐘，<math>MH^+</math> = 451，產量：18 mg，83%</p>            |  |

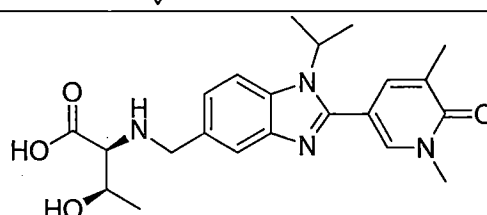
實例78：(S)-3-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸(製備自：實例246)，系統B，0.54分鐘， $MH^+$  = 465，產量：16 mg，73%



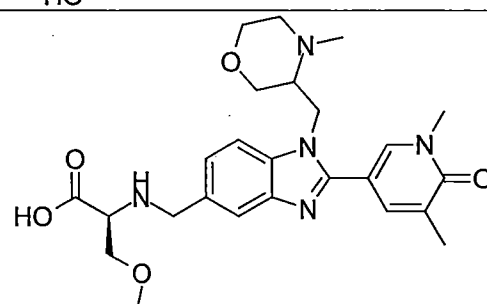
實例79：(R)-3-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸(製備自：實例247)，系統B，0.55分鐘， $MH^+$  = 465，產量：15 mg，69%



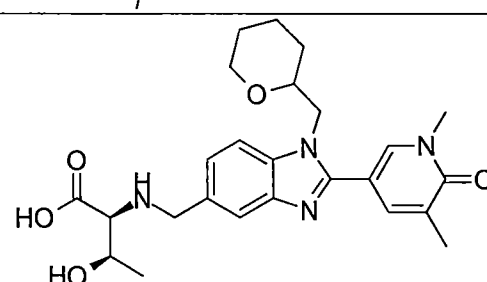
實例80：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例97)，系統B，0.40分鐘， $MH^+$  = 413，產量：27 mg，63%



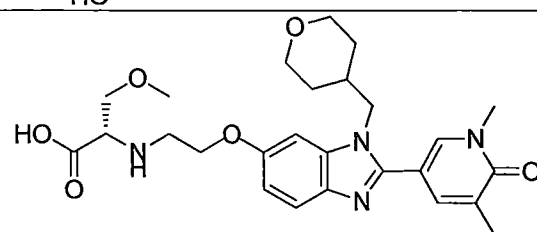
實例81：(2S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸(製備自：實例166)，系統B，0.50分鐘， $MH^+$  = 484，產量：14 mg，52%



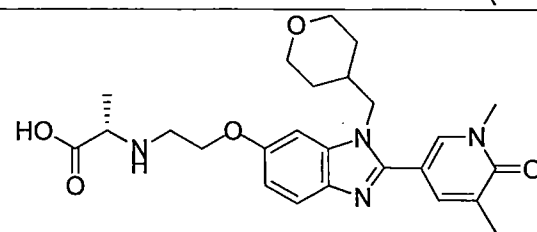
實例82：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例248)，系統B，0.60分鐘， $MH^+$  = 469，產量：15 mg，66%



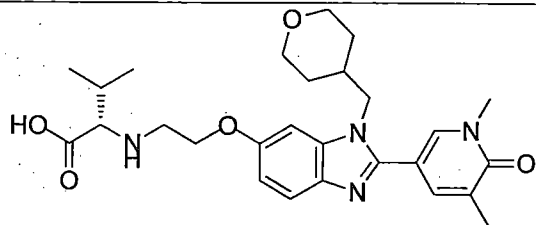
實例83：(S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基丙酸(製備自：實例277)，系統J，0.55分鐘， $MH^+$  = 499，產量：12 mg，68%



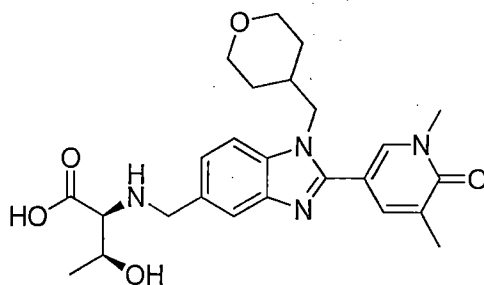
實例84：(S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)丙酸(製備自：實例278)，系統J，0.54分鐘， $MH^+$  = 469，產量：14 mg，80%



實例85：(S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲基丁酸(製備自：實例280)，系統J，0.59分鐘， $MH^+$  = 497，產量：9 mg，52%



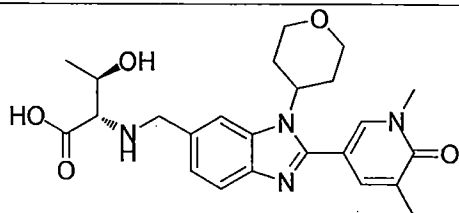
實例 86：(2S,3S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



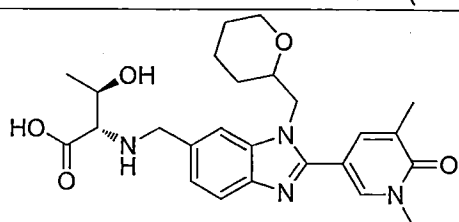
向(2S,3S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(50.0 mg，0.093 mmol) (其製備實例可參見實例306)於乙醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加1 M氫氧化鋰(0.464 mL，0.464 mmol)。在40℃下攪拌所得溶液隔夜。將2 M HCl (0.300 mL，0.600 mmol)添加至反應混合物中且攪拌30分鐘。將反應混合物裝載於SCX柱上，依序用MeOH (15 CV)及2 M NH<sub>3</sub>之MeOH溶液(15 CV)溶離。濃縮鹼性溶離份且在真空中蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為100%。LCMS (系統C)： $t_{RET}$  = 0.40分鐘， $MH^+$  = 469。

以類似於實例86之方式製備以下實例：

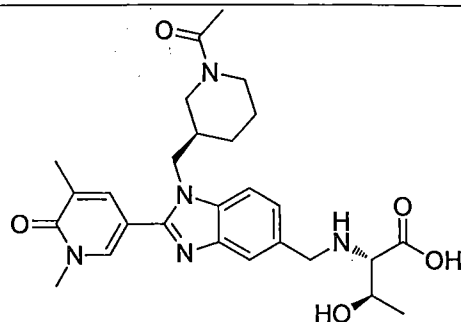
實例87：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例173)，系統J，0.49分鐘， $MH^+$  = 455，產量：18 mg，88%



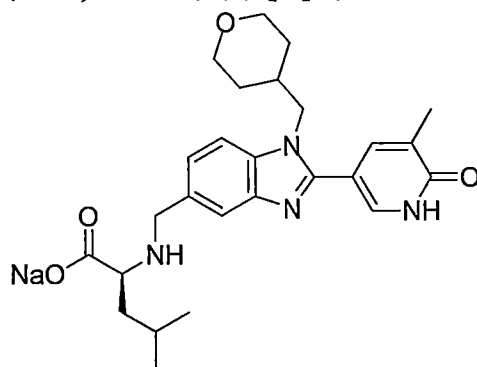
實例88：(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸-非對映異構體2(製備自：中間物174b)，系統I，0.46分鐘， $MH^+$  = 469，產量：28 mg，96%



實例 89：(2*S*,3*R*)-2-(((1-(((*S*)-1-乙酯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：中間物89)，系統C，0.38分鐘， $MH^+$  = 510，產量：8.7 mg，38%



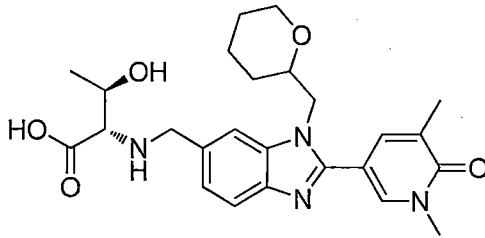
實例 90：(*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸鈉鹽



向圓底燒瓶中饋入(*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(136 mg，0.254 mmol，實例1)、四氫呋喃(THF) (2 mL)、甲醇(2 mL)、水(1 mL)及氫氧化鋰(15 mg，0.626 mmol)。裝配空氣冷凝器且使混合物升溫至50℃隔夜。添加氫氧化鋰(15 mg，0.626 mmol)該等加熱混合物至50℃隔夜。冷卻混合物至室溫，隨後在真空中濃縮，得到白色固體。將固體溶解於1:1 MeOH:DMSO 2×1 mL中且藉由MDAP (方法A)純化。合併相關溶離份且在真空中蒸發溶劑，得到白色固體(86 mg，0.184 mmol)。將固體於DCM/MeOH/THF 溶液(9 mL 1:1:1)中製成漿液，隨後添加氫氧化鈉(93 μL，0.186 mmol)。攪拌所得溶液5分鐘，隨後在真空中移除揮發物，得到呈白色固體狀之標題化合物(96 mg，0.19 mmol，77%產率)。LCMS (系統A)： $t_{RET}$  = 0.49分鐘； $MH^+$  467。

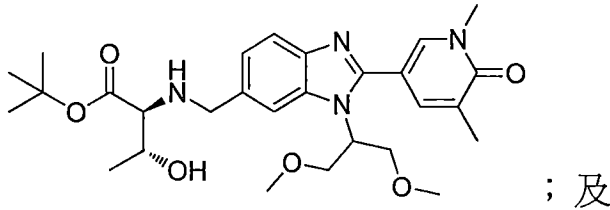
實例 91：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-

**((四氫-2*H*-嘧喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸-非對映異構體1鹽酸鹽**

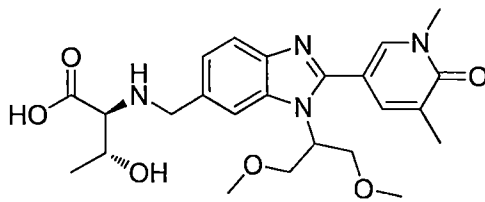


向(2*S*,3*R*)-異丙基 2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯-非對映異構體1 (174a) (31.5 mg, 0.062 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加1 M氫氧化鋰(0.308 mL, 0.308 mmol)。在40℃下攪拌所得反應混合物2天。將反應混合物裝載於Biotage SCX柱上，用MeOH (15 CV)及2 M氨之甲醇溶液(15 CV)溶離。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到白色固體。向殘餘物於Et<sub>2</sub>O (0.5 mL)中之懸浮液中添加0.5 M HCl之Et<sub>2</sub>O溶液(0.1 mL)。攪拌懸浮液2小時且在真空中蒸發，得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為72%。LCMS (系統I)：t<sub>RET</sub> = 0.46分鐘，MH<sup>+</sup> = 469。

**實例92：(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯**

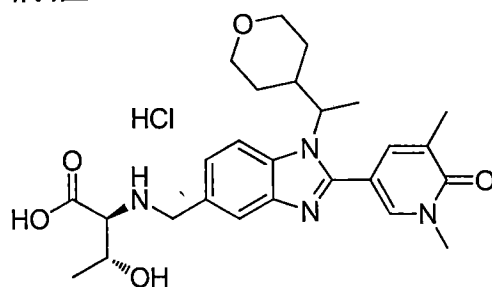


**實例93：(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸**



將(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(115 mg, 0.541 mmol)在氮氣氛圍下添加至1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醛(134) (100 mg, 0.271 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中歷時22小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(172 mg, 0.812 mmol), 攪拌所得懸浮液1小時。添加MeOH (5 mL), 攪拌溶液5分鐘且裝載於5 g SCX柱上。依序用MeOH (25 mL)及2 M氨之甲醇溶液(25 mL)溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份, 得到棕色油狀物, 且藉由MDAP (方法B)純化。添加2 M HCl水溶液(0.5 mL)且在真空中蒸發含有產物之溶離份, 與EtOH共沸, 得到白色固體。將殘餘物溶解於DMSO:MeOH (1:1, 0.9 mL)中且藉由MDAP純化。蒸發含有產物之溶離份至乾, 與EtOH及PhMe共沸, 得到呈白色固體狀之標題化合物。實例92之總產率為25%。LCMS (系統C):  $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 529$ 。實例93之總產率為5%。LCMS (系統C):  $t_{\text{RET}} = 0.40$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 473$ 。

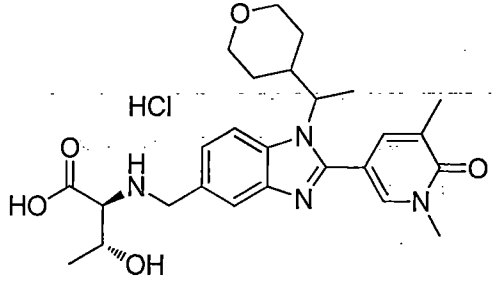
**實例94a:** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽-非對映異構體1



將(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(182a) (12.5 mg, 0.023 mmol)溶解於2 M HCl水溶液(2 mL, 4.00 mmol)中。加熱反應混合物至40°C後維持4天。在真空中蒸發反應混合物, 得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為

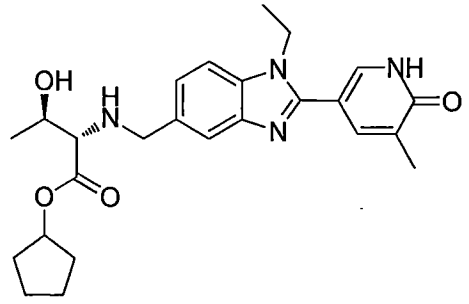
58%。LCMS (系統C) :  $t_{RET} = 0.40$ 分鐘,  $MH^+ = 483$ 。

**實例94b :** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽-非對映異構體2



將(2*S*,3*R*)-第三丁基 2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯(182b) (12.5 mg, 0.023 mmol)溶解於2 M HCl水溶液 (2 mL, 4.00 mmol)中。加熱反應混合物至40℃後維持4天。在真空中蒸發反應混合物, 得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為80%。LCMS (系統C) :  $t_{RET} = 0.40$ 分鐘,  $MH^+ = 483$ 。

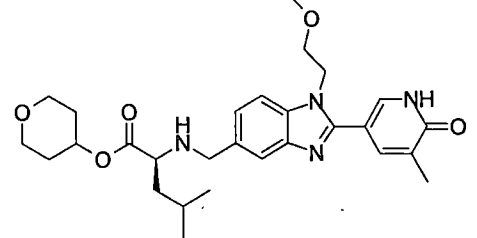
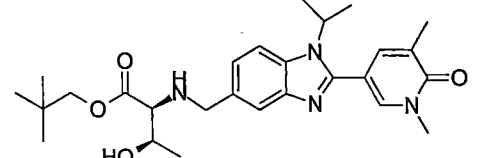
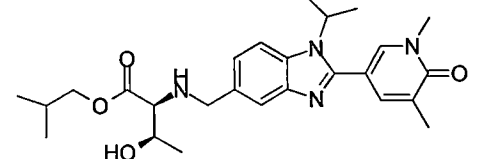
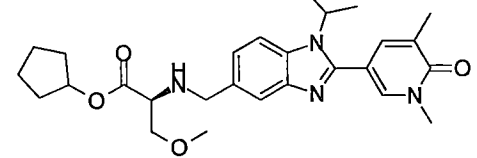
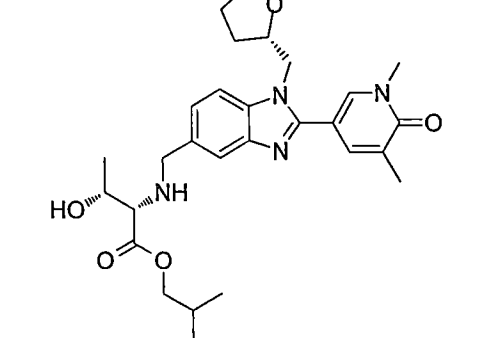
**實例95 :** (2*S*,3*R*)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯

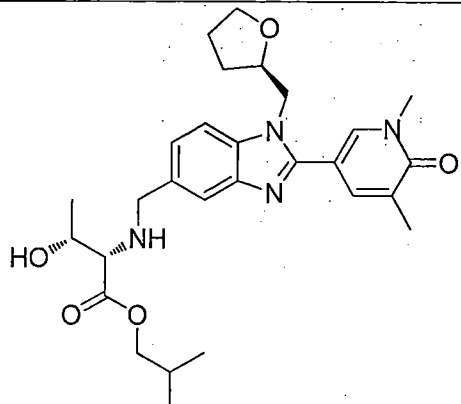
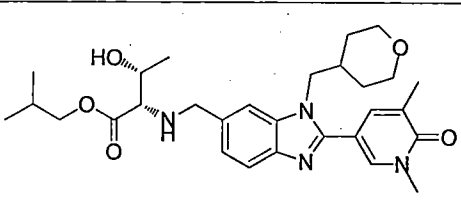
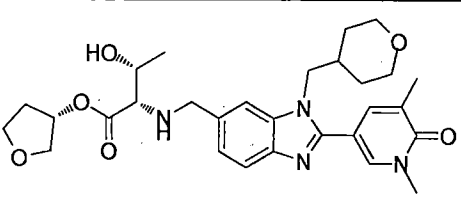
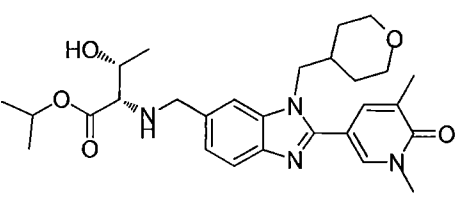
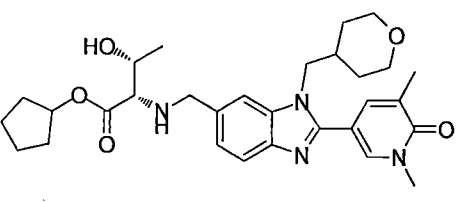
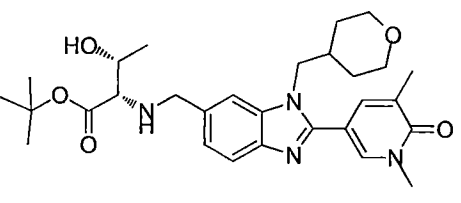
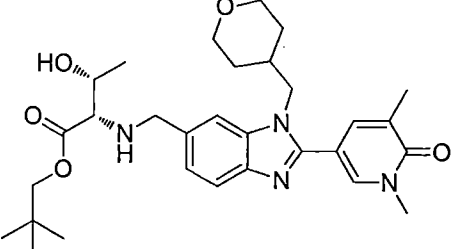


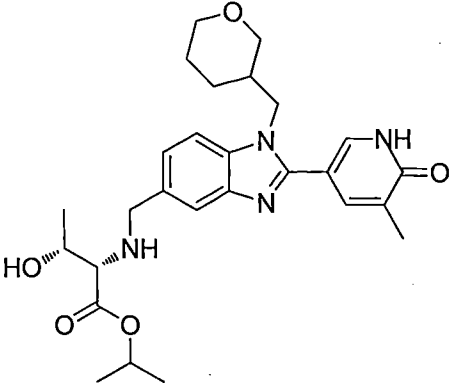
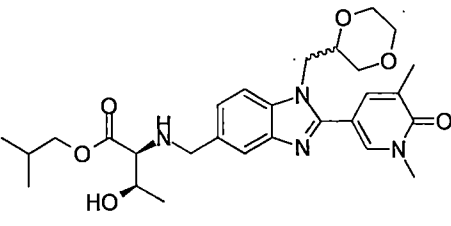
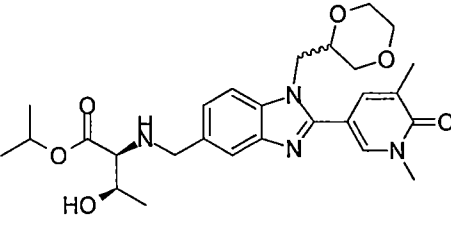
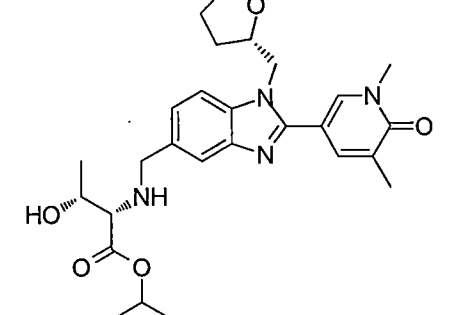
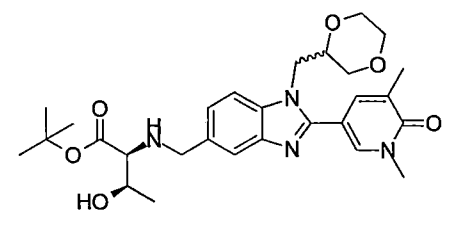
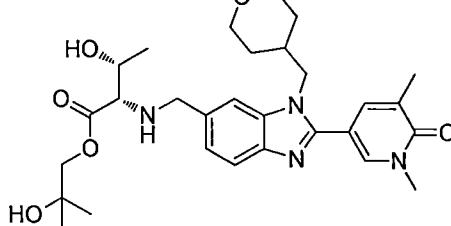
向1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛(其製法參見中間物198, 134 mg, 0.476 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加(2*S*,3*R*)-環戊基 2-胺基-3-羥基丁酸酯4-甲基苯磺酸鹽(其製法參見中間物31, N27467-41-1, 342 mg, 0.953 mmol)及三乙胺(0.166 mL, 1.191 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(202 mg, 0.953 mmol), 且在室溫下攪

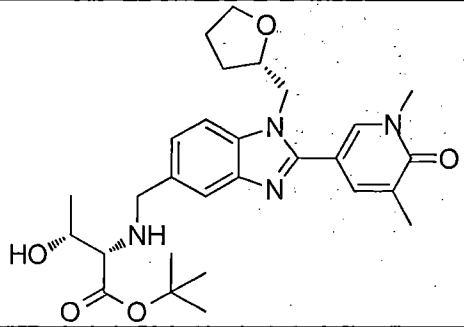
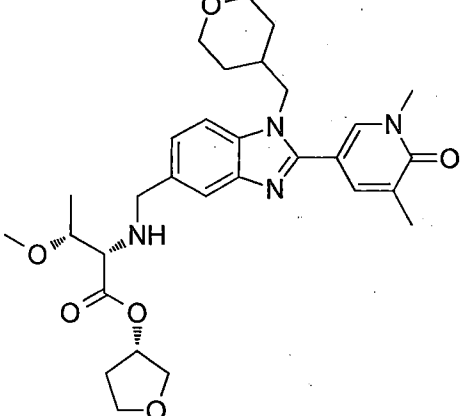
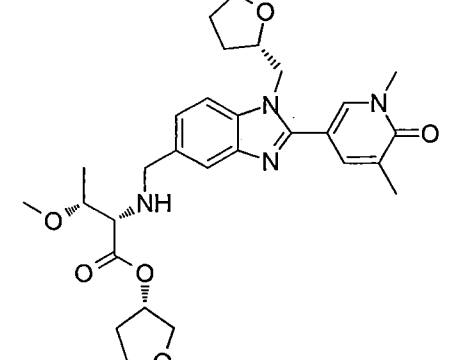
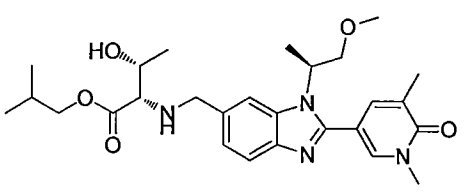
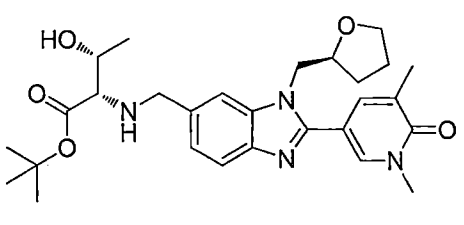
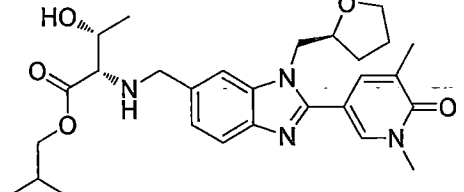
拌反應混合物2.5小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)且分離有機層。進一步用二氯甲烷(10 mL)萃取水層且合併有機層，使用疏水性玻璃料乾燥且在氮氣流下蒸發。將樣品溶解於DMSO (2×1 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化兩次。在氮氣流下蒸發溶劑，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(126 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.89$ 分鐘； $MH^+$  453

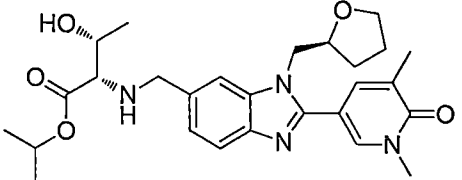
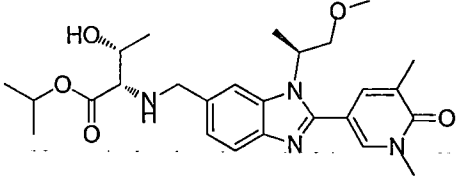
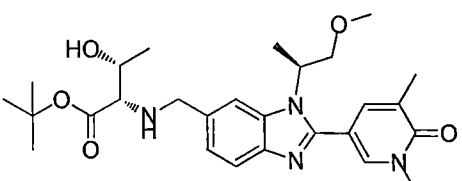
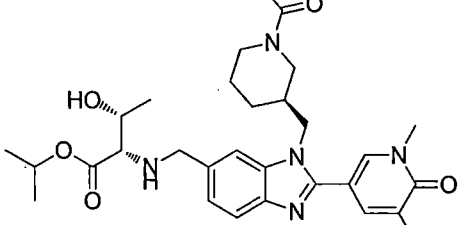
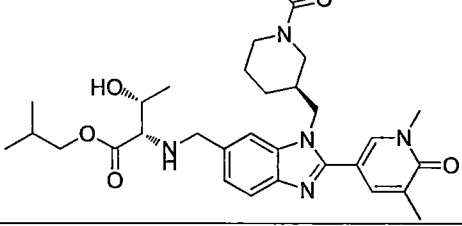
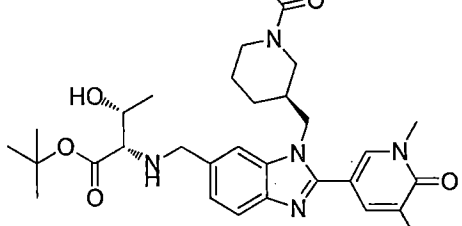
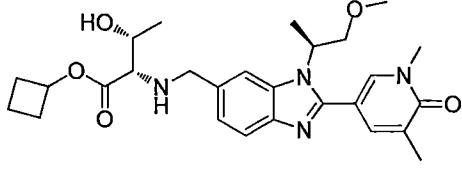
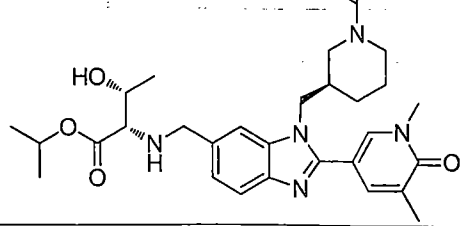
以類似於實例95之方式製備以下實例：

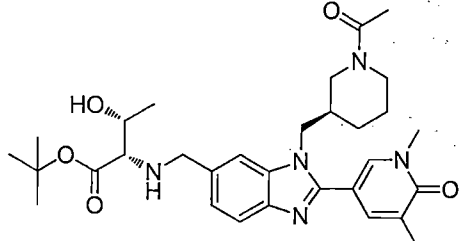
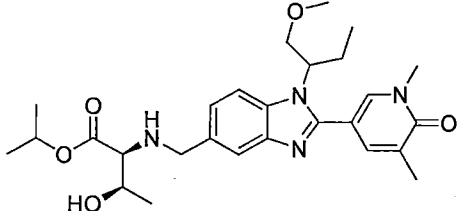
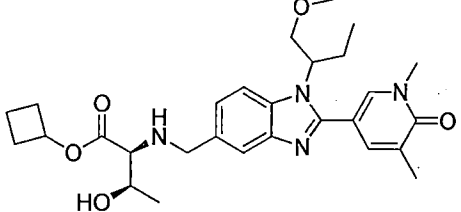
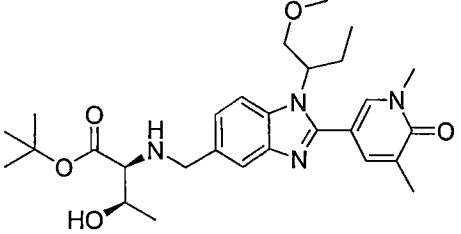
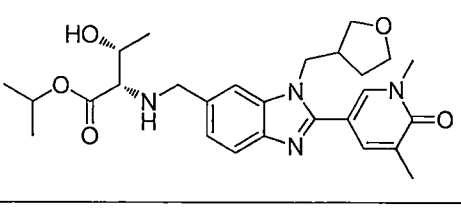
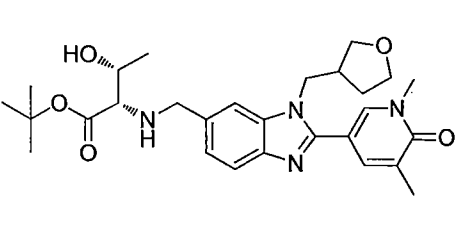
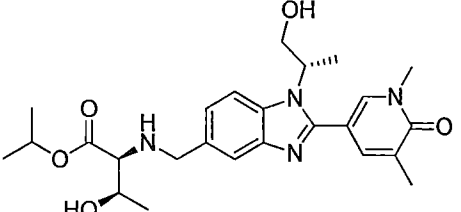
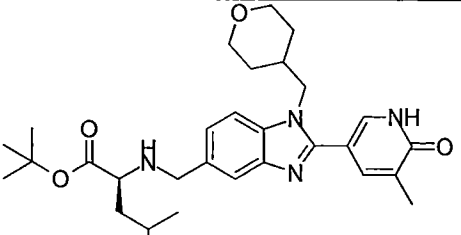
|                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例96：</b> (S)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸四氫-2H-嘓喃-4-基酯(製備自：中間物201及中間物14)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+ = 511</math>，產量：113 mg，61%</p>       |    |
| <p><b>實例97：</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物274及中間物10)，系統B，1.04分鐘，<math>MH^+ = 483</math>，產量：90 mg，43%</p>                 |   |
| <p><b>實例98：</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物274及中間物11)，系統B，0.98分鐘，<math>MH^+ = 469</math>，產量：31 mg，20%</p>                 |  |
| <p><b>實例99：</b> (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物274及中間物196)，系統B，1.03分鐘，<math>MH^+ = 481</math>，產量：110 mg，67%</p>                  |  |
| <p><b>實例100：</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物118及中間物11)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+ = 511</math>，產量：36 mg，22%</p> |  |

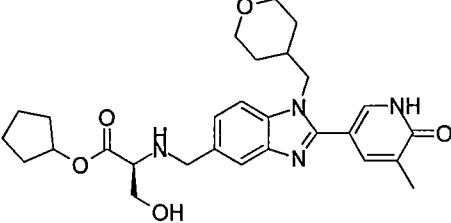
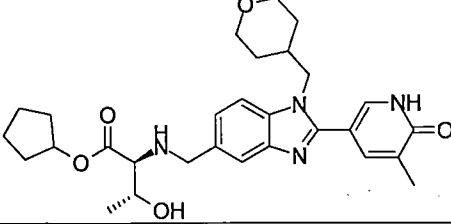
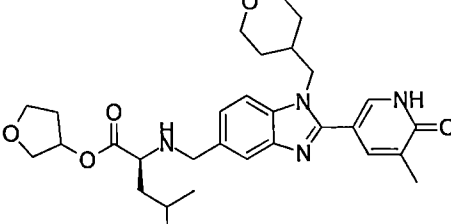
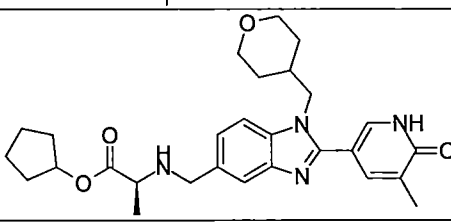
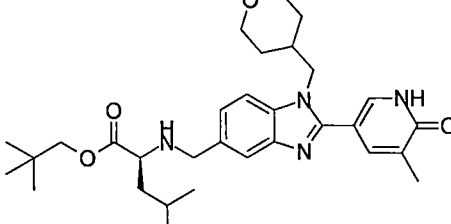
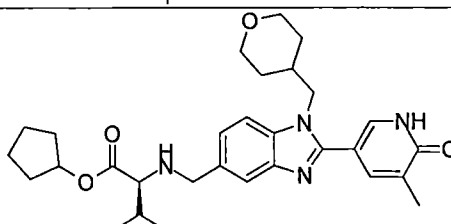
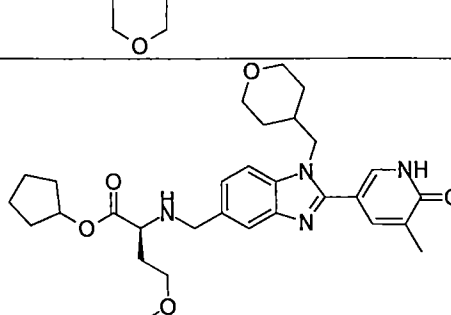
|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例101：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>R</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物119及中間物11)，系統B，0.96分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：29 mg，36%</p>                  |    |
| <p><b>實例102：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物121及中間物11)，系統B，0.89分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：170 mg，28%</p>                 |    |
| <p><b>實例103：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物121及中間物40)，系統A，0.48分鐘，MH<sup>+</sup> = 539，產量：40 mg，11%</p> |    |
| <p><b>實例104：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物121及中間物31)，系統B，0.82分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：145 mg，52%</p>                 |   |
| <p><b>實例105：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物121及中間物137)，系統B，0.89分鐘，MH<sup>+</sup> = 537，產量：197 mg，67%</p>                |  |
| <p><b>實例106：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物121)，系統B，0.88分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量207 mg，72%</p>                       |  |
| <p><b>實例107：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物121及中間物10)，系統B，0.96分鐘，MH<sup>+</sup> = 539，產量：110 mg，75%</p>                 |  |

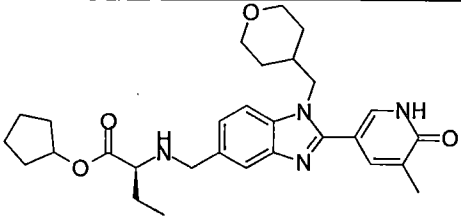
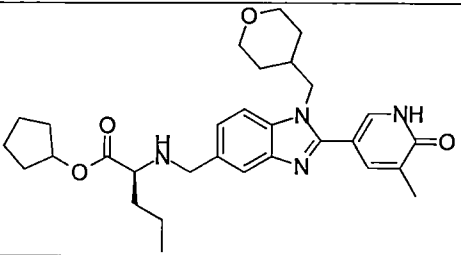
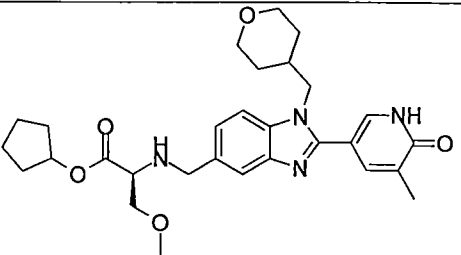
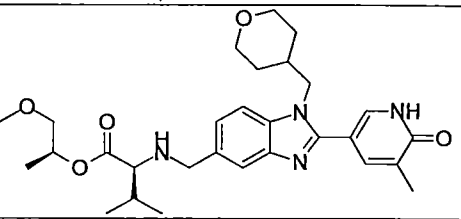
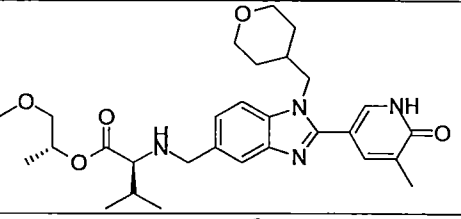
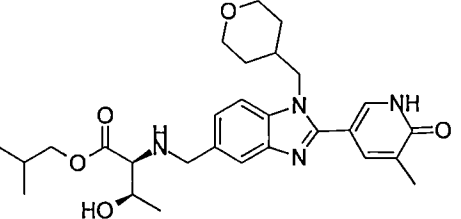
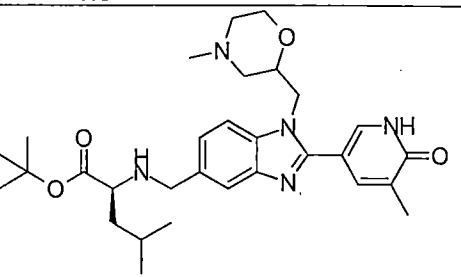
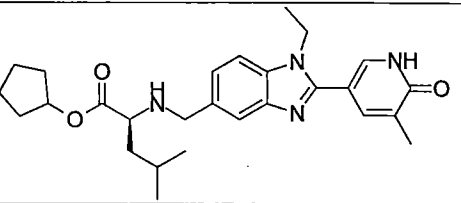
|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例108：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(製備自：中間物211及中間物31)，系統B，0.82分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：136 mg，43%</p>                                                          |    |
| <p><b>實例109a：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(二噁烷對掌性中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)(製備自：中間物120及中間物11)，系統B，0.88分鐘，MH<sup>+</sup> = 527，產量：158 mg，65%</p>                                  |    |
| <p><b>實例109b：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(二噁烷對掌性中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)(製備自：中間物120及中間物31)，系統B，0.80分鐘，MH<sup>+</sup> = 513，產量：83 mg，75%</p>                                   |   |
| <p><b>實例110：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物118及中間物31)，系統B，0.87分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：7 mg，5.2%</p>                                                        |  |
| <p><b>實例111：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(二噁烷對掌性中心未知構型之單一非對映異構體)(製備自：中間物120及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統B，0.87分鐘，MH<sup>+</sup> = 527，產量：21 mg，73%</p> |  |
| <p><b>實例112：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸2-羥基-2-甲基丙酯(製備自：中間物121及中間物7)，系統J，0.74分鐘，MH<sup>+</sup> = 541，產量：35 mg，47%</p>                                                 |  |

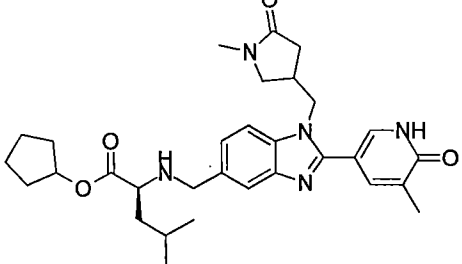
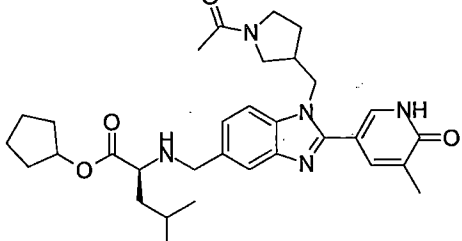
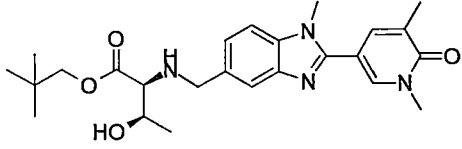
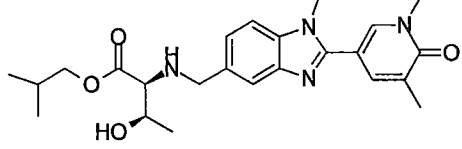
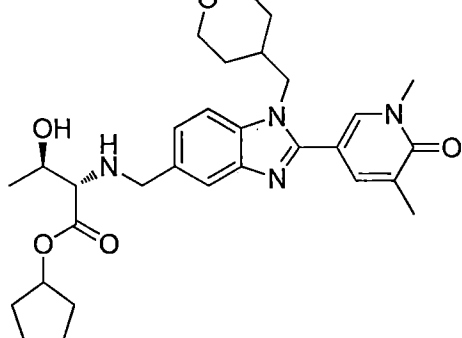
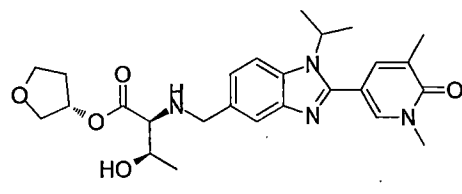
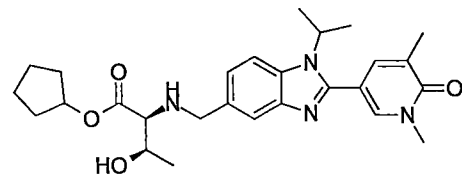
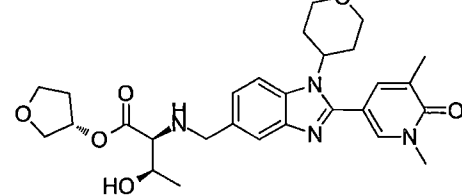
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例113：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物118及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.99分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：89 mg，61%</p> |    |
| <p><b>實例114：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物116及中間物9)，系統J，0.84分鐘，<math>MH^+</math> = 553，產量：218 mg，72%</p>                       |    |
| <p><b>實例115：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物118及中間物9)，系統J，0.88分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：189 mg，49%</p>                       |   |
| <p><b>實例116：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物123及中間物11)，系統J，0.96分鐘，<math>MH^+</math> = 499，產量：324 mg，60%</p>                                          |  |
| <p><b>實例117：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物124及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.54分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：22 mg，15%</p> |  |
| <p><b>實例118：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物124及中間物11)，系統I，0.56分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：55 mg，38%</p>                                         |  |

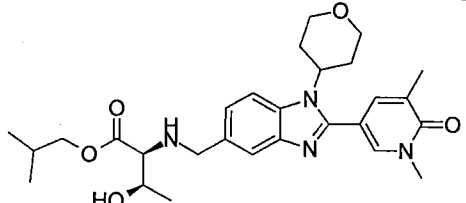
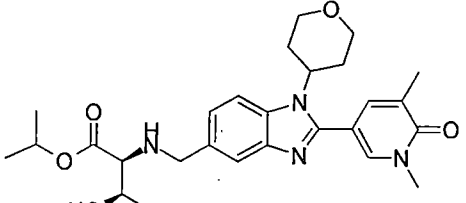
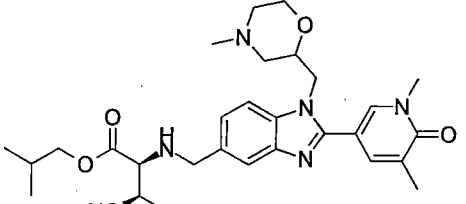
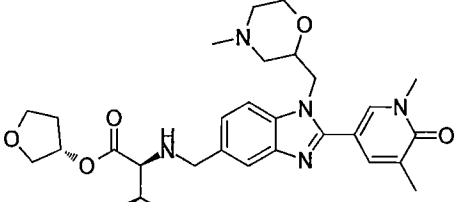
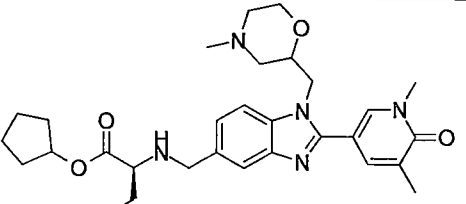
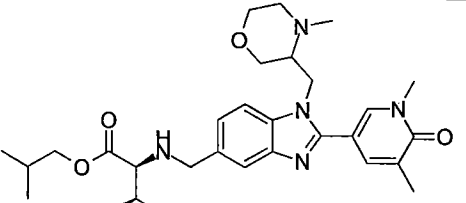
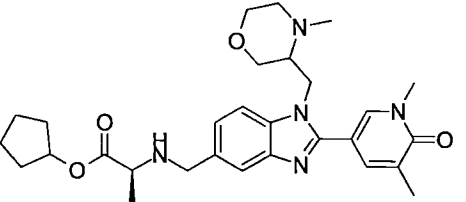
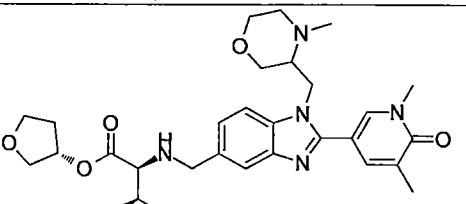
|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例119：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物124及中間物31)，系統I，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 497，產量：49 mg，34%</p>                                              |    |
| <p><b>實例120：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物123及中間物31)，系統J，0.88分鐘，<math>MH^+</math> = 485，產量：41 mg，35%</p>                                               |    |
| <p><b>實例123：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物123及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.95分鐘，<math>MH^+</math> = 499，產量：66 mg，56%</p>       |    |
| <p><b>實例124：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物125及中間物31)，系統J，0.83分鐘，<math>MH^+</math> = 552，產量：85 mg，41%</p>                                           |   |
| <p><b>實例125：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物125及中間物11)，系統J，0.90分鐘，<math>MH^+</math> = 566，產量：52 mg，47%</p>                                           |  |
| <p><b>實例126：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物125及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-第三丁基 2-胺基-3-羥基丁酸酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.88分鐘，<math>MH^+</math> = 566，產量：58 mg，83%</p> |  |
| <p><b>實例127：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物123及中間物32)，系統J，0.93分鐘，<math>MH^+</math> = 497，產量：40 mg，55%</p>                                               |  |
| <p><b>實例128：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物127及中間物31)，系統J，0.83分鐘，<math>MH^+</math> = 552，產量：87 mg，53%</p>                                           |  |

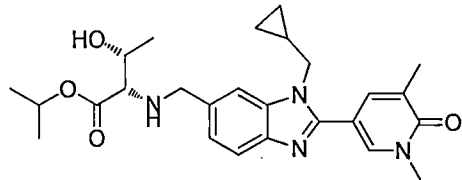
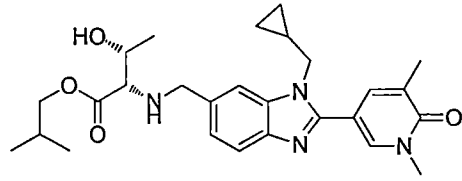
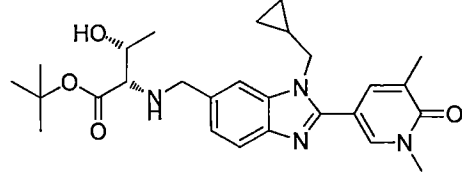
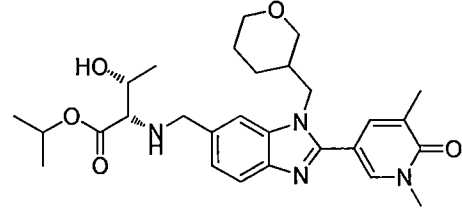
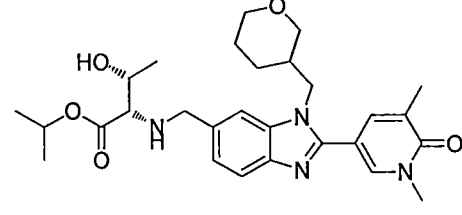
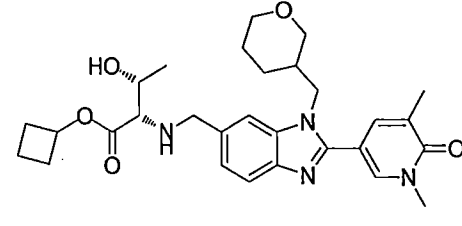
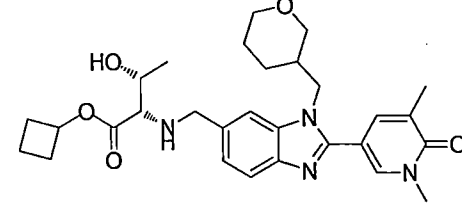
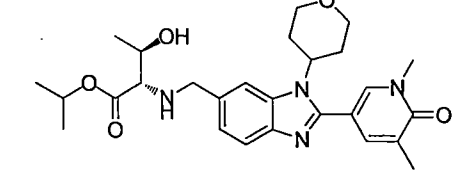
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例129：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物127及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統B，0.88分鐘，<math>MH^+</math> = 566，產量：19 mg，34%</p> |    |
| <p><b>實例130：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物117及中間物31)，系統I，0.61分鐘，<math>MH^+</math> = 499，產量：278 mg，66%</p>                                                        |    |
| <p><b>實例131：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物117及中間物32)，系統I，0.62分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：297 mg，69%</p>                                                        |    |
| <p><b>實例132：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物117及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統I，0.63分鐘，<math>MH^+</math> = 513，產量：55 mg，58%</p>                 |   |
| <p><b>實例133：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物129及中間物31)，系統I，0.84分鐘，<math>MH^+</math> = 497，產量：338 mg，60%</p>                                                      |  |
| <p><b>實例134：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物129及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.91分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：224 mg，77%</p>              |  |
| <p><b>實例135：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物236及中間物31)，系統I，0.48分鐘，<math>MH^+</math> = 471，產量：67 mg，47%</p>                                               |  |
| <p><b>實例136：</b> (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氨基)戊酸第三丁酯(製備自：中間物151及中間物X)，系統B，1.14分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：18 mg，88%</p>                                                          |  |

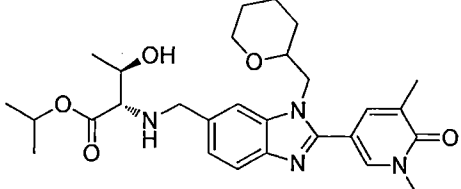
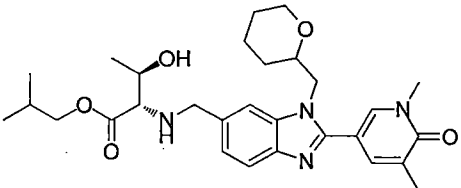
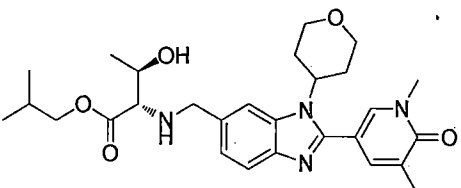
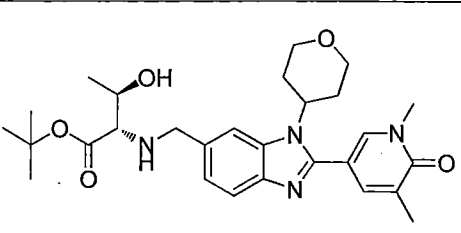
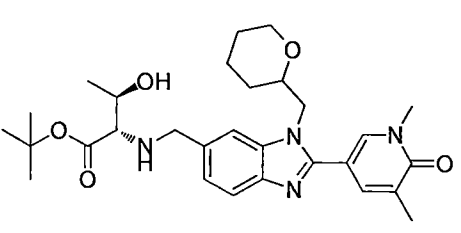
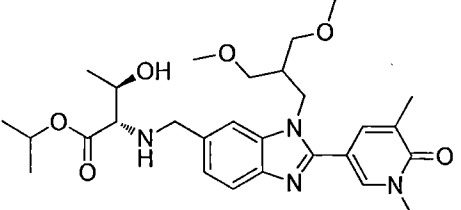
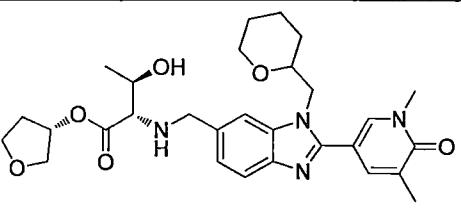
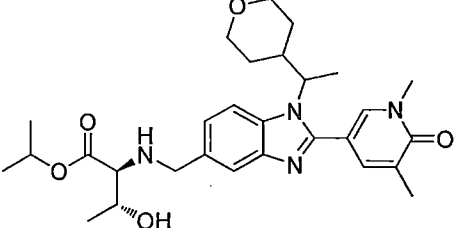
|                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例137：</b> (S)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物276)，系統B，0.81分鐘，MH<sup>+</sup> = 509，產量：234 mg，81%</p>            |    |
| <p><b>實例138：</b> (2S,3R)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物137)，系統B，0.87分鐘，MH<sup>+</sup> = 523，產量：261 mg，88%</p>        |    |
| <p><b>實例139：</b> (2S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物151及中間物17)，系統B，0.93分鐘，MH<sup>+</sup> = 537，產量：243 mg，80%</p>      |    |
| <p><b>實例140：</b> (S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物277)，系統B，0.94分鐘，MH<sup>+</sup> = 493，產量：176 mg，63%</p>                 |   |
| <p><b>實例141：</b> (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸新戊酯(製備自：中間物151及中間物19)，系統B，1.20分鐘，MH<sup>+</sup> = 537，產量：209 mg，69%</p>             |  |
| <p><b>實例142：</b> (S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物22)，系統B，0.98分鐘，MH<sup>+</sup> = 563，產量：122 mg，64%</p> |  |
| <p><b>實例143：</b> (S)-4-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物23)，系統B，0.96分鐘，MH<sup>+</sup> = 537，產量：96 mg，52%</p>             |  |

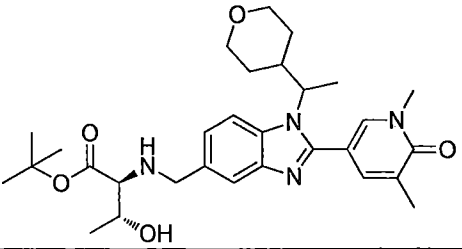
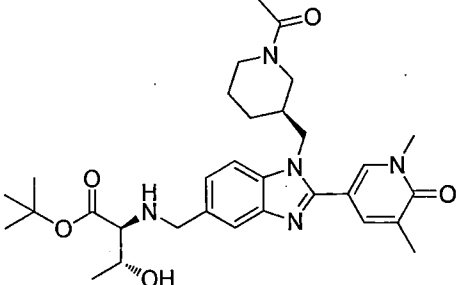
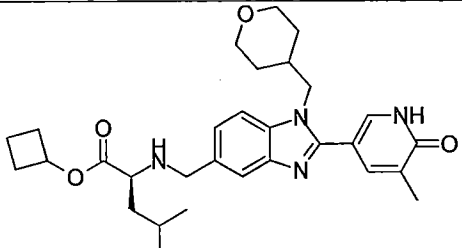
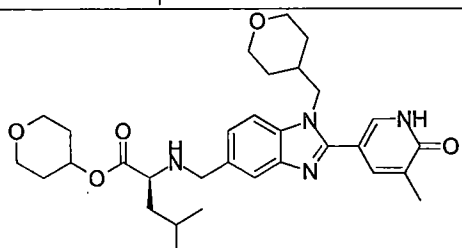
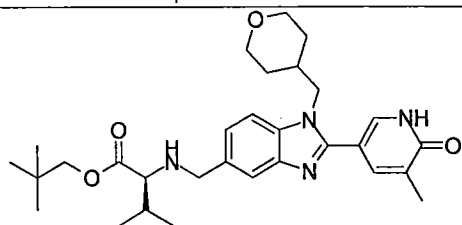
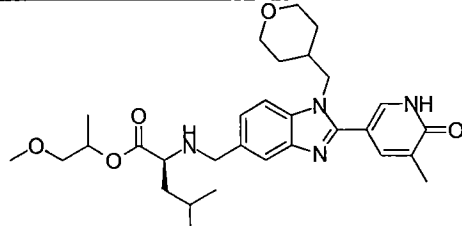
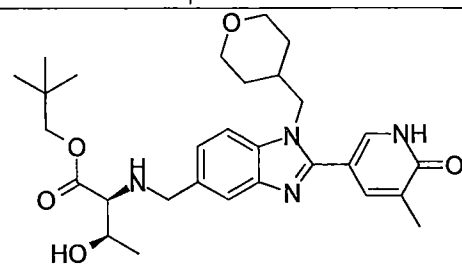
|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例144：</b> (S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物13)，系統B，1.02分鐘，<math>MH^+</math> = 507，產量：112 mg，60%</p>                          |    |
| <p><b>實例145：</b> (S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物281)，系統B，1.09分鐘，<math>MH^+</math> = 521，產量112 mg，60%</p>                          |    |
| <p><b>實例146：</b> (S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物196)，系統B，0.92分鐘，<math>MH^+</math> = 522，產量：127 mg，71%</p>                   |    |
| <p><b>實例147：</b> (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸(S)-1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物63)，系統A，0.63分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：52 mg，28%</p>          |   |
| <p><b>實例148：</b> (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸(R)-1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物280)，系統A，0.62分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：103 mg，57%</p>        |  |
| <p><b>實例149：</b> (2S,3R)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧啶-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丁酯(製備自：中間物151及中間物11)，系統A，0.87分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：72 mg，28%</p>                  |  |
| <p><b>實例150：</b> (2S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸第三丁酯(製備自：中間物275及(S)-2-胺基-4-甲基戊酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統B，1.09分鐘，<math>MH^+</math> = 538，產量：3.1 mg，4%</p> |  |
| <p><b>實例151：</b> (S)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物113及中間物3)，系統B，1.16分鐘，<math>MH^+</math> = 465，產量：65 mg，33%</p>                                       |  |

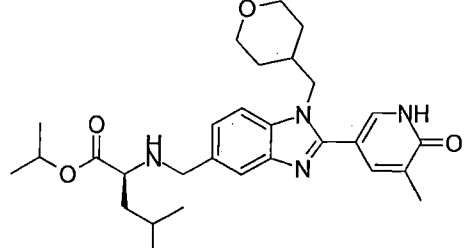
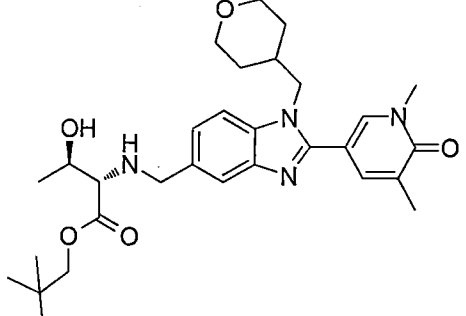
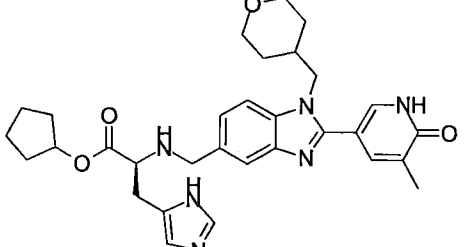
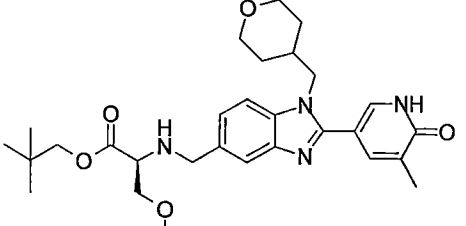
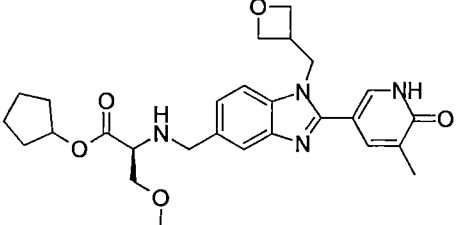
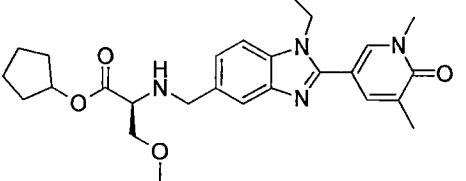
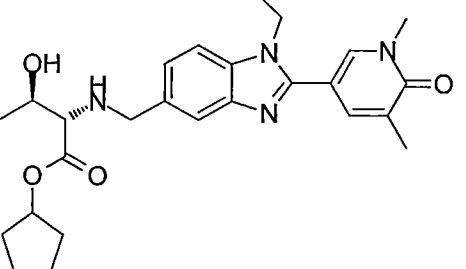
|                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例152：</b> (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(製備自：中間物153及中間物3)，系統B，1.03分鐘，<math>MH^+</math> = 548，產量：23 mg，13%</p>                              |    |
| <p><b>實例153：</b> (2<i>S</i>)-2-(((1-((1-乙醯基吡咯啉-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯(製備自：中間物156及中間物3)，系統B，1.04分鐘，<math>MH^+</math> = 562，產量：74 mg，38%</p>                                   |    |
| <p><b>實例154：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物273及中間物10)，系統B，0.95分鐘，<math>MH^+</math> = 455，產量：137 mg，85%</p>                                    |    |
| <p><b>實例155：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物273及中間物11)，系統B，0.89分鐘，<math>MH^+</math> = 441，產量：137 mg，85%</p>                                    |   |
| <p><b>實例156：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物116及中間物137)，系統B，0.91分鐘，<math>MH^+</math> = 537，產量：119 mg，75%</p>            |  |
| <p><b>實例157：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>) 2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸-(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物274及中間物40)，系統A，0.47分鐘，<math>MH^+</math> = 483，產量：111 mg，71%</p>                 |  |
| <p><b>實例158：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-異丙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物274及中間物137)，系統A，0.60分鐘，<math>MH^+</math> = 481，產量：83 mg，53%</p>                                   |  |
| <p><b>實例159：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物161及中間物40)，系統A，0.48分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：33 mg，25%</p> |  |

|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例160：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物161及中間物11)，系統B，0.89分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：35 mg，27%</p>             |    |
| <p><b>實例161：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物161及中間物31)，系統I，0.54分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：25 mg，19%</p>             |    |
| <p><b>實例162：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物164及中間物11)，系統B，0.87分鐘，MH<sup>+</sup> = 540，產量：84 mg，59%</p>                  |    |
| <p><b>實例163：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物164及中間物40)，系統B，0.69分鐘，MH<sup>+</sup> = 554，產量：85 mg，58%</p> |   |
| <p><b>實例164：</b> (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物164及中間物196)，系統B，0.92分鐘，MH<sup>+</sup> = 552，產量：13 mg，9%</p>                           |  |
| <p><b>實例165：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物167及中間物11)，系統B，0.84分鐘，MH<sup>+</sup> = 540，產量：30 mg，21%</p>                  |  |
| <p><b>實例166：</b> (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物167及中間物196)，系統B，0.89分鐘，MH<sup>+</sup> = 552，產量：39 mg，27%</p>                          |  |
| <p><b>實例167：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((4-甲基嗎啉-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物167及中間物40)，系統B，0.66分鐘，MH<sup>+</sup> = 554，產量：11 mg，8%</p>  |  |

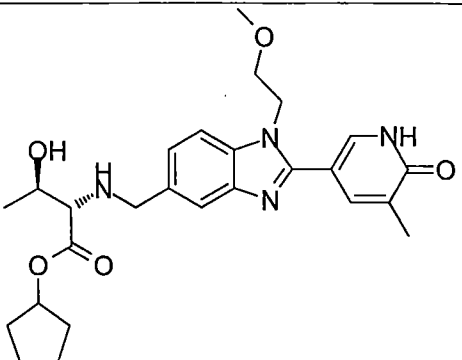
|                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例168：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(環丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物173及中間物31)，系統J，0.94分鐘，<math>MH^+</math> = 467，產量：76 mg，51%</p>                                               |    |
| <p><b>實例169：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(環丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物173及中間物11)，系統J，1.02分鐘，<math>MH^+</math> = 481，產量：90 mg，60%</p>                                               |    |
| <p><b>實例170：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(環丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物173及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，1.01分鐘，<math>MH^+</math> = 481，產量：90 mg，60%</p>       |    |
| <p><b>實例171a：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(四氫呋喃中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)(製備自：中間物177a及中間物31)，系統I，0.53分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：68 mg，49%</p> |    |
| <p><b>實例171b：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(四氫呋喃中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)(製備自：中間物177b及中間物31)，系統I，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：70 mg，49%</p> |  |
| <p><b>實例172a：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(四氫呋喃中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)(製備自：中間物177a及中間物32)，系統I，0.55分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：70 mg，49%</p> |  |
| <p><b>實例172b：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(四氫呋喃中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)(製備自：中間物177b及中間物32)，系統I，0.55分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：25 mg，18%</p> |  |
| <p><b>實例173：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物131及中間物31)，系統I，0.51分鐘，<math>MH^+</math> = 497，產量：60 mg，41%</p>                                 |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例174：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物132及中間物31)，系統J，0.98分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：238 mg，54%</p>                                         |    |
| <p><b>實例175：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物132及中間物11)，系統J，1.05分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：234 mg，77%</p>                                         |    |
| <p><b>實例176：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物131及中間物11)，系統I，0.57分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：55 mg，72%</p>                                              |    |
| <p><b>實例177：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物131及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.90，MH<sup>+</sup> = 511，產量：48 mg，63%</p>        |    |
| <p><b>實例178：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物132及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，1.05分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：116 mg，77%</p> |  |
| <p><b>實例179：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物134及中間物31a)，系統C，0.53分鐘，MH<sup>+</sup> = 515，產量：54 mg，43%</p>                                               |  |
| <p><b>實例180：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物132及中間物40)，系統I，0.51分鐘，MH<sup>+</sup> = 539，產量：147 mg，63%</p>                        |  |
| <p><b>實例181：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)乙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物133及中間物31)，系統I，0.55分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：111 mg，25%</p>                                       |  |

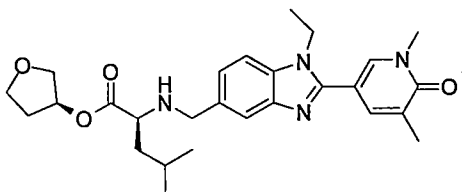
|                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例182：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物133及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統I，0.59分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：65 mg，62%</p>  |    |
| <p><b>實例183：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物136及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統I，0.55分鐘，<math>MH^+</math> = 566，產量 53 mg，36%</p> |    |
| <p><b>實例184：</b> (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環丁酯(製備自：中間物151及中間物20)，系統B，1.08分鐘，<math>MH^+</math> = 521，產量：31 mg，28%</p>                                                          |    |
| <p><b>實例185：</b> (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基酯(製備自：中間物151及中間物16)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+</math> = 551，產量：61 mg，52%</p>                                         |   |
| <p><b>實例186：</b> (<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸新戊酯(製備自：中間物151及中間物15)，系統B，1.16分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：56 mg，50%</p>                                                          |  |
| <p><b>實例187：</b> (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物18)，系統B，1.0分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：46 mg，40%</p>                                                  |  |
| <p><b>實例189：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸新戊酯(製備自：中間物151及中間物10)，系統B，0.93分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：35 mg，31%</p>                                               |  |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例190：</b> (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸異丙酯(製備自：中間物151及中間物21)，系統B，1.07分鐘，<math>MH^+</math> = 509，產量：60 mg，55%</p>                  |    |
| <p><b>實例191：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物116及中間物10)，系統B，0.97分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：82 mg，74%</p>    |    |
| <p><b>實例192：</b> (<i>S</i>)-3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物116及中間物286)，系統B，0.79分鐘，<math>MH^+</math> = 558，產量：57 mg，24%</p> |    |
| <p><b>實例193：</b> (<i>S</i>)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸新戊酯(製備自：中間物151及中間物192)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：70 mg，63%</p>                |  |
| <p><b>實例194：</b> (<i>S</i>)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物195及中間物196)，系統B，0.85分鐘，<math>MH^+</math> = 495，產量：69 mg，61%</p>                            |  |
| <p><b>實例195：</b> (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物198及中間物196)，系統B，0.99分鐘，<math>MH^+</math> = 467，產量：155 mg，73%</p>                                   |  |
| <p><b>實例196：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物198及中間物137)，系統B，0.94分鐘，<math>MH^+</math> = 467，產量：167 mg，78%</p>                         |  |

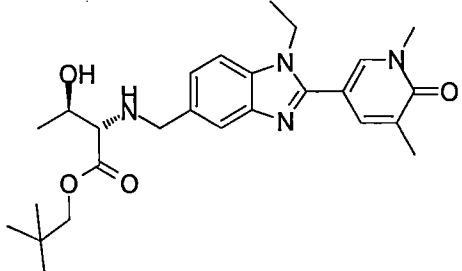
實例197：(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物201及中間物137)，系統B，0.87分鐘， $MH^+$  = 483，產量：141 mg，67%



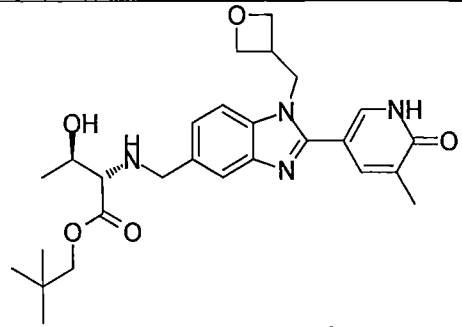
實例198：(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物198及中間物30)，系統B，0.99分鐘， $MH^+$  = 481，產量：154 mg，70%



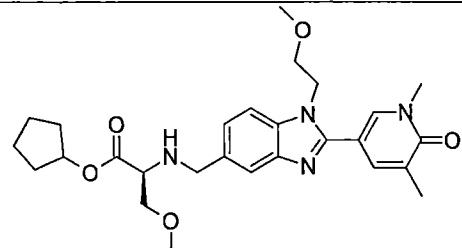
實例199：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物198及中間物10)，系統B，1.01分鐘， $MH^+$  = 469，產量：153 mg，71%



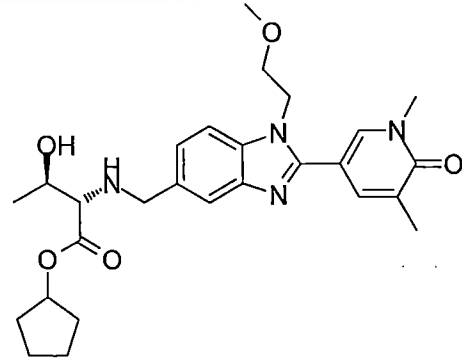
實例200：(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸新戊酯(製備自：nd 中間物195及中間物10)，系統B，0.87分鐘， $MH^+$  = 497，產量：87 mg，77%

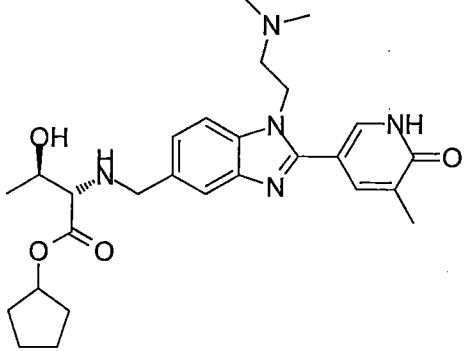
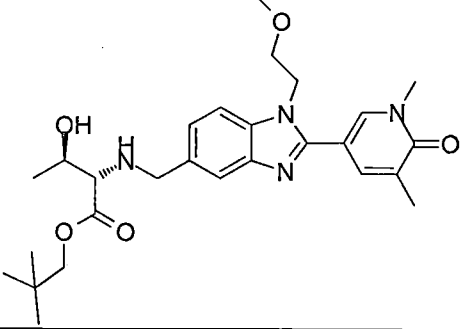
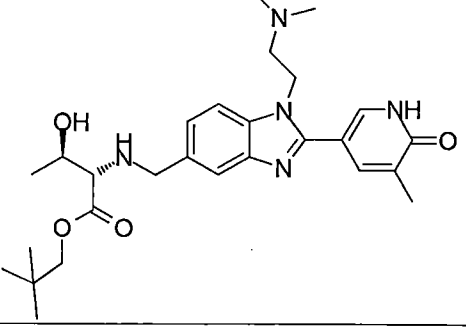
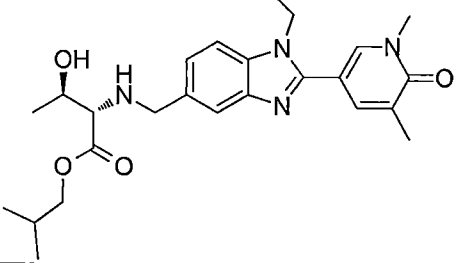
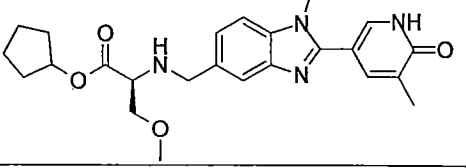
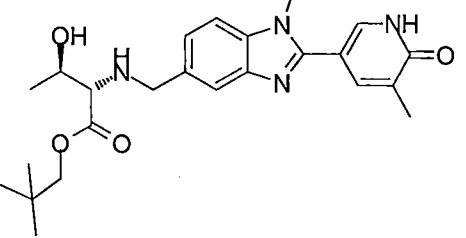


實例201：(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物203及中間物196)，系統B，0.97分鐘， $MH^+$  = 497，產量：125 mg，61%

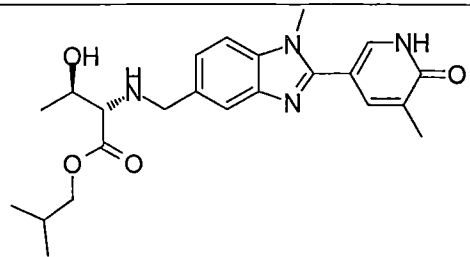


實例202：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物203及中間物137)，系統B，0.91分鐘， $MH^+$  = 497，產量：156 mg，76%

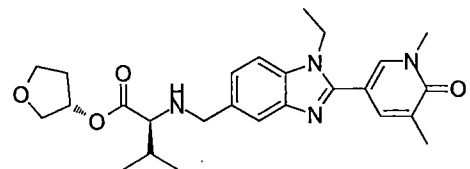


|                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例203：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物206及中間物137)，系統B，0.86分鐘，<math>MH^+</math> = 496，產量：163 mg，79%</p> |    |
| <p><b>實例204：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物203及中間物10)，系統B，0.98分鐘，<math>MH^+</math> = 499，產量：133 mg，64%</p>   |    |
| <p><b>實例205：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物206及中間物10)，系統B，0.92分鐘，<math>MH^+</math> = 498，產量：164 mg，79%</p>  |   |
| <p><b>實例206：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物198及中間物11)，系統B，0.93分鐘，<math>MH^+</math> = 455，產量：59 mg，51%</p>           |  |
| <p><b>實例207：</b> (<i>S</i>)-3-甲氧基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物208及中間物196)，系統B，0.89分鐘，<math>MH^+</math> = 439，產量：18 mg，7.3%</p>                      |  |
| <p><b>實例208：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸新戊酯(製備自：中間物208及中間物10)，系統B，0.90分鐘，<math>MH^+</math> = 441，產量：24 mg，9.7%</p>             |  |

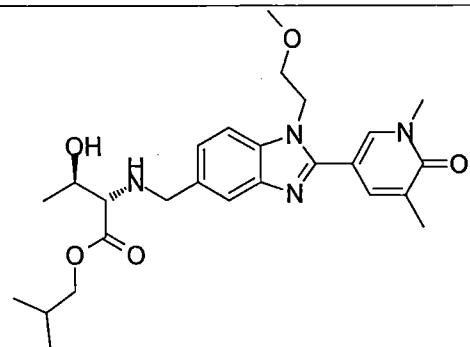
實例209：(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丁酯(製備自：中間物208及中間物11)，系統B，0.84分鐘， $MH^+$  = 427，產量：24 mg，10%



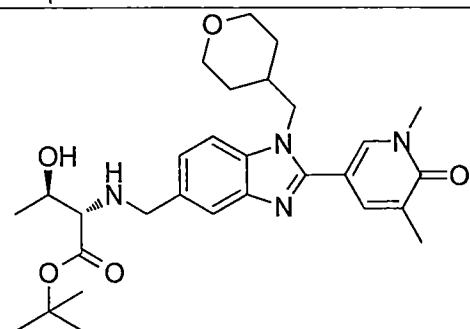
實例210：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物198及中間物283)，系統B，0.93分鐘， $MH^+$  = 467，產量：15 mg，7%



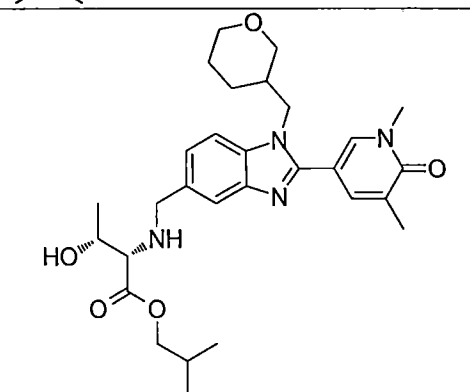
實例211：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物203及中間物11)，系統B，0.91分鐘， $MH^+$  = 485，產量：106 mg，53%



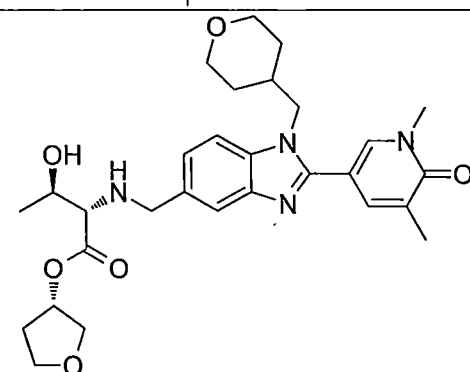
實例212：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物116及(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統B，0.89分鐘， $MH^+$  = 525，產量：67 mg，62%

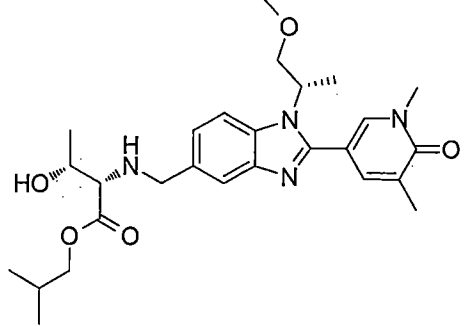
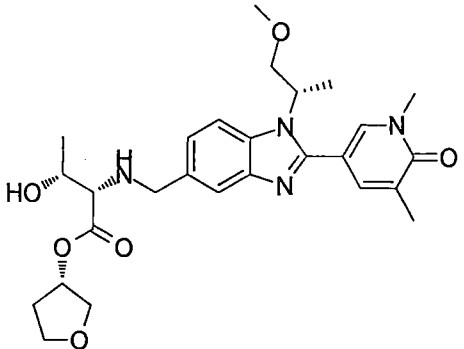
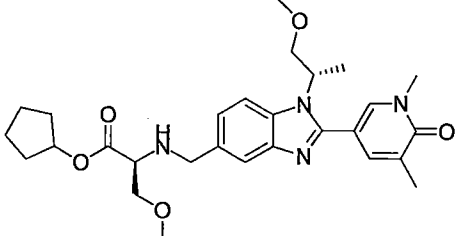
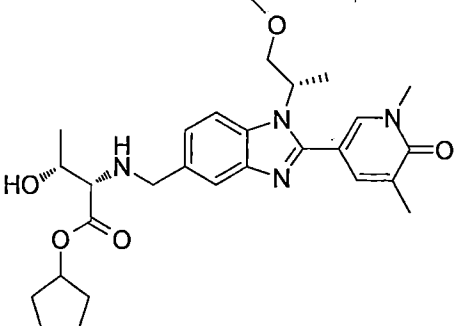
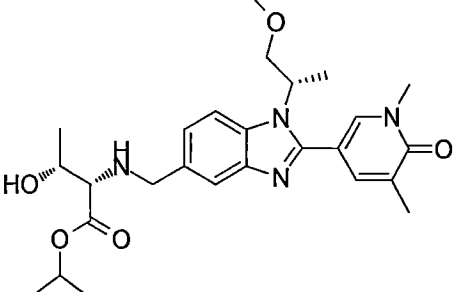
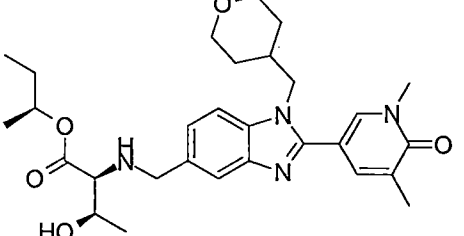


實例213：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物212及中間物11)，系統C，0.59， $MH^+$  = 525，產量：88 mg，45%

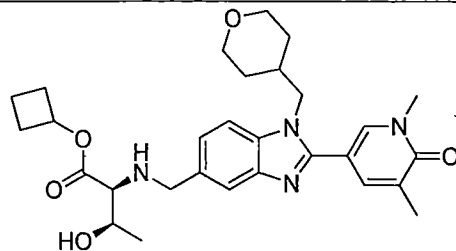


實例214：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物116及中間物40)，系統B，0.71分鐘， $MH^+$  = 539，產量：3.2 mg，4.3%

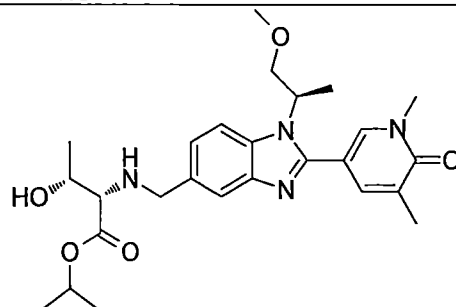


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例215：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物215及中間物11)，系統B，0.96分鐘，MH<sup>+</sup> = 499，產量：53 mg，48%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
| <p><b>實例216：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯<br/> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 1.12 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3 H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 1.79-1.87 (m, 1 H), 2.07-2.16 (m, 4 H), 3.15 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.65-3.87 (m, 9 H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 4.00 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 4.69-4.80 (m, 2 H), 5.21-5.27 (m, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60-7.65 (m, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H)。(製備自：中間物215及中間物40)，系統B，0.76分鐘，無MH<sup>+</sup></p> |    |
| <p><b>實例217：</b> (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物215及中間物196)，系統B，1.02分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：152 mg，72%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
| <p><b>實例218：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環戊酯(製備自：中間物215及中間物137)，系統B，0.96，MH<sup>+</sup> = 511，產量：121 mg，57%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <p><b>實例219：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物215及中間物31)，系統B，0.88分鐘，MH<sup>+</sup> = 485，產量：56 mg，52%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <p><b>實例220：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-第二丁酯(製備自：中間物116及中間物34)，系統B，0.89分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：34 mg，48%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |

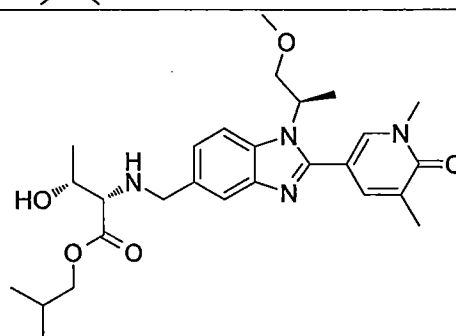
**實例221：** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物116及中間物32)，系統B，0.90分鐘， $MH^+$  = 523，產量：232 mg，65%



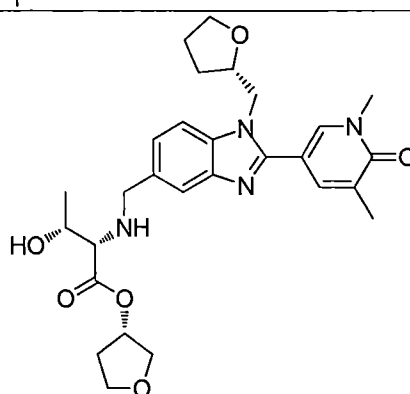
**實例222：** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物218及中間物31)，系統B，0.87分鐘， $MH^+$  = 485，產量：61 mg，61%



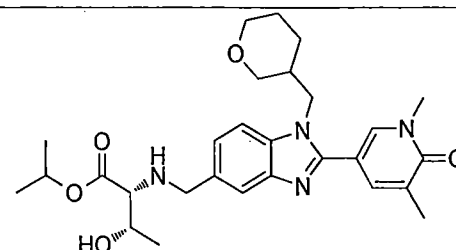
**實例223：** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-1-甲氧基丙-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物218及中間物11)，系統B，0.96分鐘， $MH^+$  = 499，產量：80 mg，52%

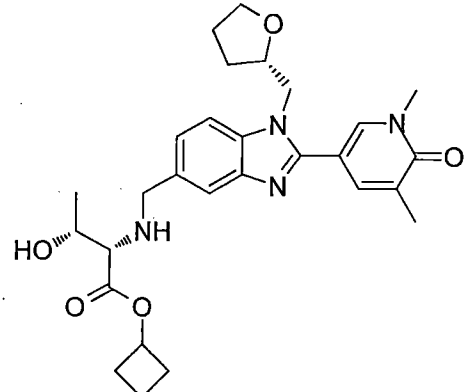
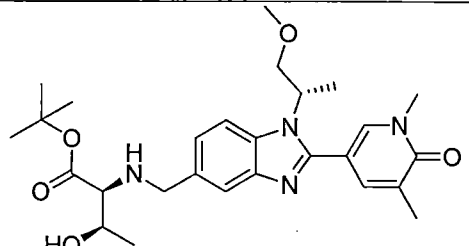
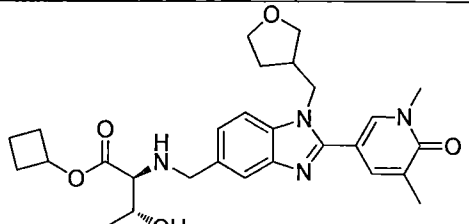
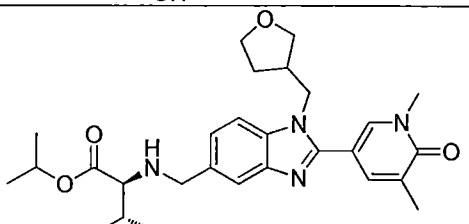
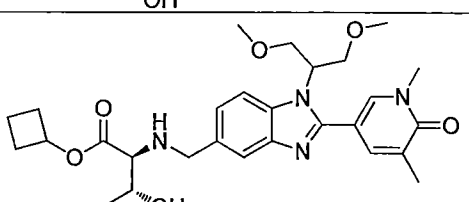
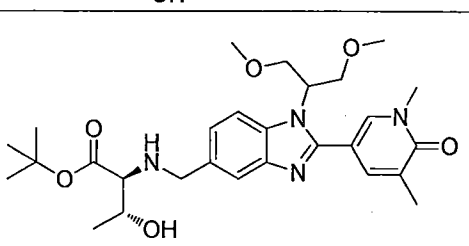
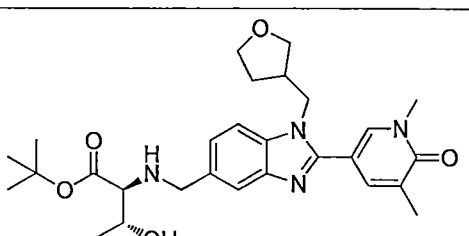


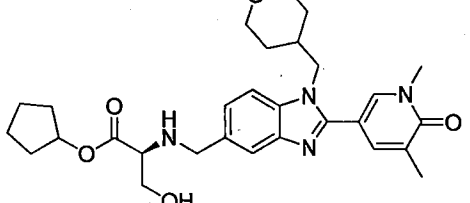
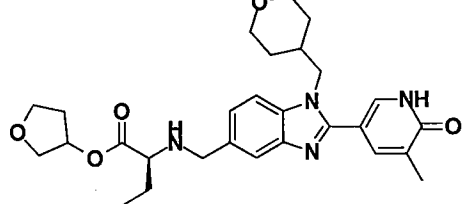
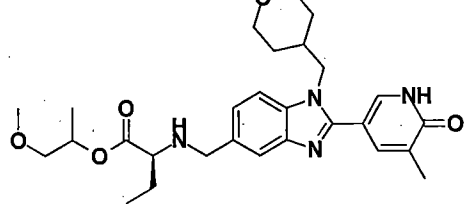
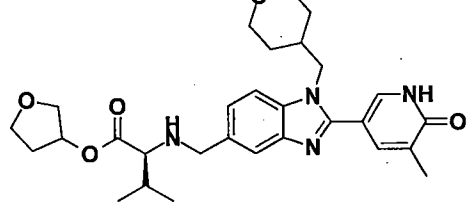
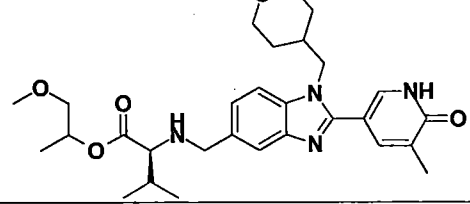
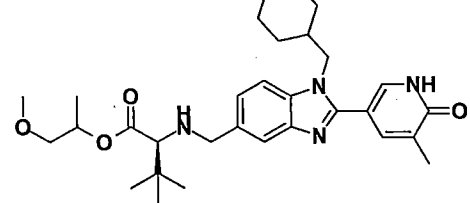
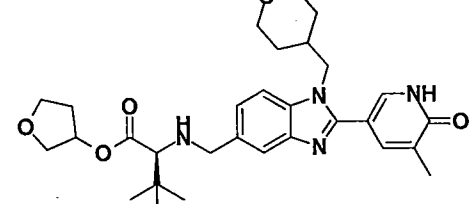
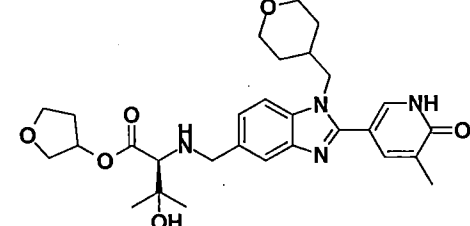
**實例224：** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物114及中間物40)，系統B，0.75分鐘， $MH^+$  = 525，產量：231 mg，77%

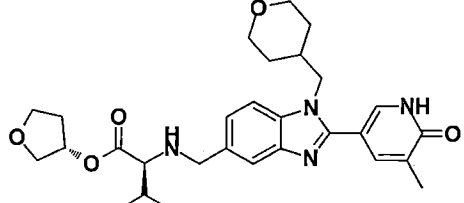
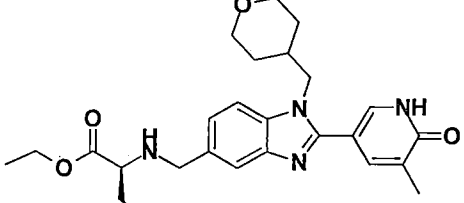
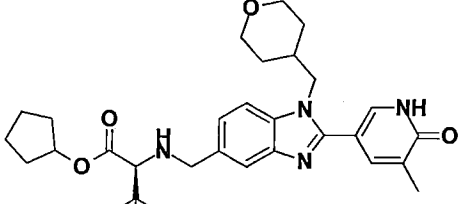
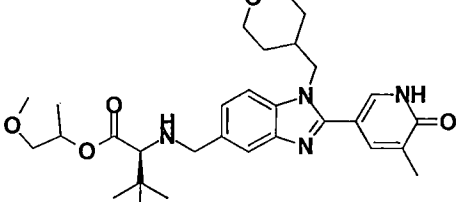
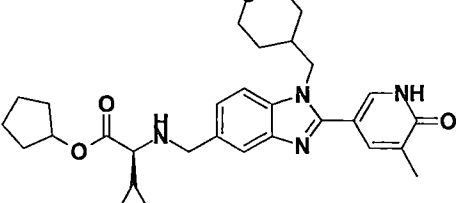
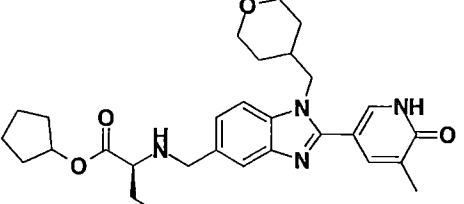
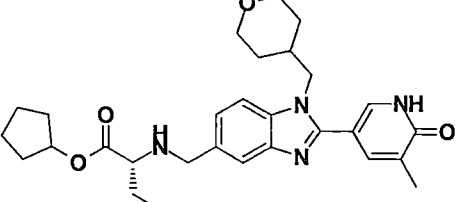
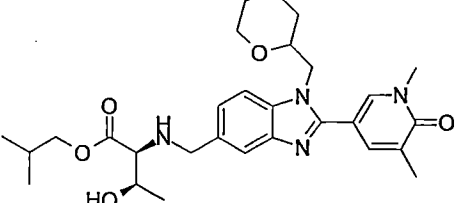


**實例225：** (2*R*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物212及中間物31)，系統J，0.91分鐘， $MH^+$  = 511，產量：2.08 g，72%

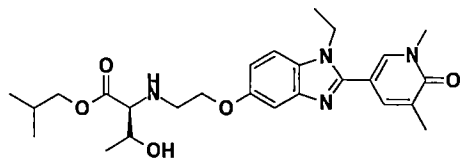


|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例226：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物114及中間物32)，系統J，0.90分鐘，MH<sup>+</sup> = 509，產量：50 mg，14%</p>                                       |    |
| <p><b>實例227：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物215及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.99分鐘，MH<sup>+</sup> = 499，產量：21 mg，24%</p> |    |
| <p><b>實例228：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物221及中間物32)，系統J，0.88分鐘，MH<sup>+</sup> = 509，產量：312 mg，60%</p>                                                 |   |
| <p><b>實例229：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物221及中間物31)，系統J，0.85分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：236 mg，42%</p>                                                 |  |
| <p><b>實例230：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物224及中間物32)，系統J，0.95分鐘，MH<sup>+</sup> = 529，產量：147 mg，76%</p>                                                |  |
| <p><b>實例231：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物224及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.98分鐘，MH<sup>+</sup> = 529，產量：67 mg，47%</p>         |  |
| <p><b>實例232：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物221及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.91分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：93 mg，40%</p>          |  |

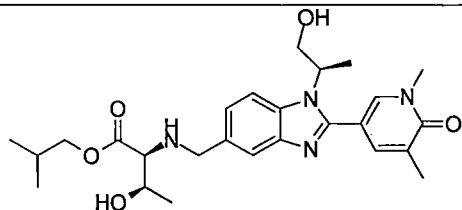
|                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例233：</b> (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丙酸環戊酯(製備自：中間物116及中間物276)，系統J，0.89分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：142 mg，76%</p>        |    |
| <p><b>實例234：</b> (2S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物151及中間物35)，系統B，0.90分鐘，<math>MH^+</math> = 509，產量：154 mg，89%</p>          |    |
| <p><b>實例235：</b> (2S)-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物37)，系統B，0.86分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：140 mg，80%</p>        |    |
| <p><b>實例236：</b> (2S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物151及中間物5)，系統B，0.88分鐘，<math>MH^+</math> = 523，產量：84 mg，47%</p>      |   |
| <p><b>實例237：</b> (2S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物41)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+</math> = 525，產量：96 mg，54%</p>    |  |
| <p><b>實例238：</b> (2S)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物43)，系統B，1.05分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：92 mg，50%</p> |  |
| <p><b>實例239：</b> (2S)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯(製備自中間物151及中間物45)，系統B，0.96分鐘，<math>MH^+</math> = 537，產量：130 mg，71%</p>   |  |
| <p><b>實例240：</b> (2S)-3-羥基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物151及中間物47)，系統B，0.73分鐘，<math>MH^+</math> = 539，產量：33 mg，18%</p> |  |

|                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例241：</b> (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物151)及中間物49)，系統B，0.87分鐘，MH<sup>+</sup> = 523，產量：99 mg，56%</p>          |    |
| <p><b>實例242：</b> (S)-3-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸乙酯(製備自：中間物151及(S)-2-胺基-3-環丙基丙酸乙酯鹽酸鹽(市售))，系統B，0.93分鐘，MH<sup>+</sup> = 493，產量：37 mg，53%</p> |    |
| <p><b>實例243：</b> (S)-3-羥基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物47)，系統B，0.93分鐘，MH<sup>+</sup> = 537，產量：36 mg，20%</p>                |    |
| <p><b>實例244：</b> (2S)-3-羥基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸1-甲氧基丙-2-基酯(製備自：中間物151及中間物53)，系統B，0.81分鐘，MH<sup>+</sup> = 541，產量：42 mg，23%</p>       |   |
| <p><b>實例245：</b> (S)-2-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)乙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物55)，系統B，1.00分鐘，MH<sup>+</sup> = 519，產量：61 mg，60%</p>                    |  |
| <p><b>實例246：</b> (S)-3-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物57)，系統B，1.08分鐘，MH<sup>+</sup> = 533，產量：48 mg，45%</p>                    |  |
| <p><b>實例247：</b> (R)-3-環丙基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物151及中間物59)，系統B，1.08分鐘，MH<sup>+</sup> = 533，產量：57 mg，54%</p>                    |  |
| <p><b>實例248：</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘧喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物225及中間物11)，系統A，0.67分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：138 mg，58%</p>             |  |

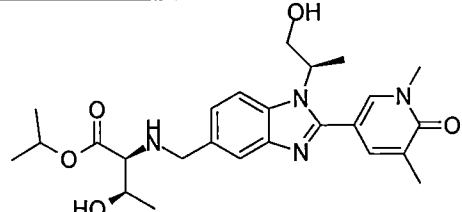
**實例249：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物228及中間物11)，系統B，0.96分鐘， $MH^+$  = 485，產量：4.3 mg，5.9%



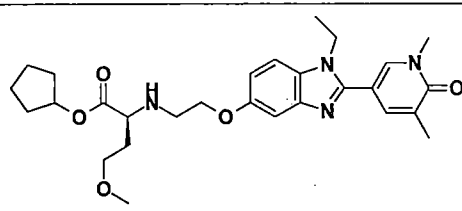
**實例250：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物233及中間物11)，系統B，0.85分鐘， $MH^+$  = 485，產量：59 mg，40%



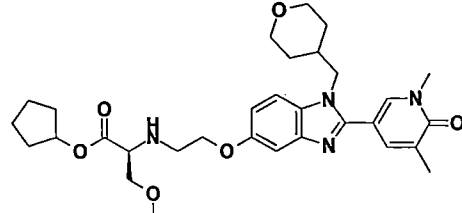
**實例251：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-1-羥基丙-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物233及中間物31)，系統B，0.77分鐘， $MH^+$  = 471，產量：80 mg，55%



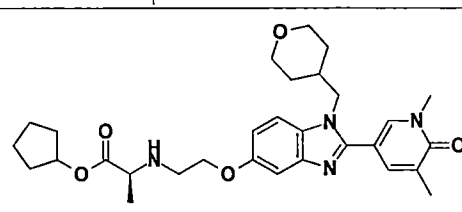
**實例252：**(*S*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-4-甲氧基丁酸環戊酯(製備自：中間物228及中間物23)，系統B，1.04分鐘， $MH^+$  = 511，產量：12 mg，10%



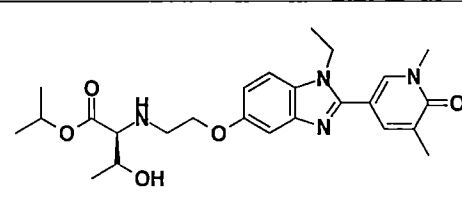
**實例253：**(*S*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯(製備自：中間物261及中間物196)，系統B，0.99分鐘， $MH^+$  = 567，產量：9 mg，16%



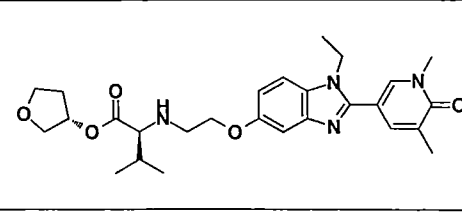
**實例254：**(*S*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)丙酸環戊酯(製備自：中間物261及中間物61)，系統B，1.00分鐘， $MH^+$  = 537，產量：15 mg，13%



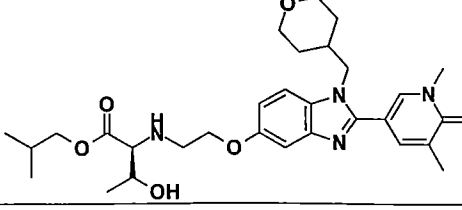
**實例255：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物228及中間物31)，系統B，0.88分鐘， $MH^+$  = 471，產量：12 mg，10%

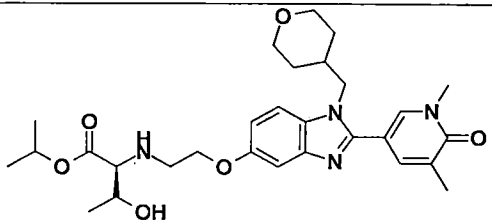
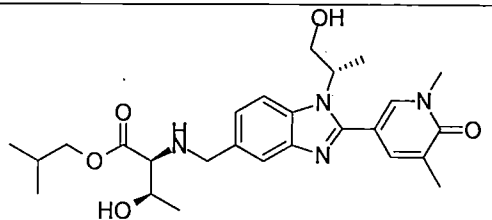
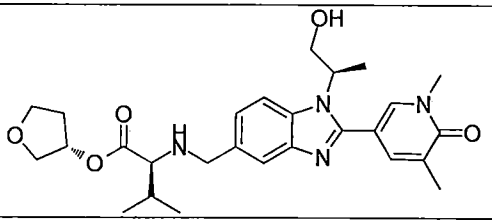
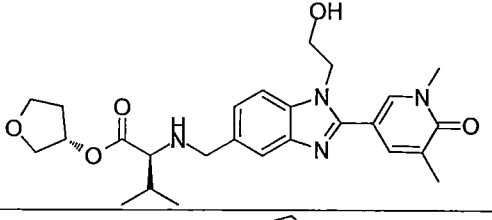
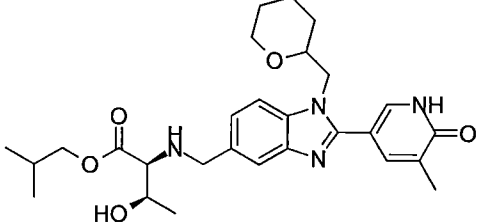
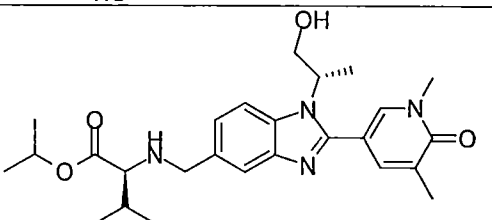
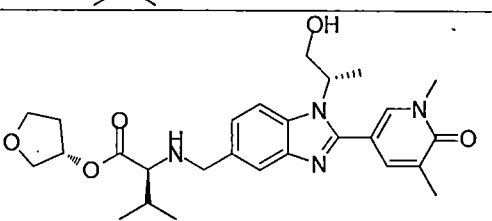
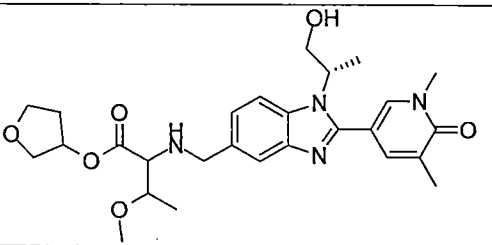


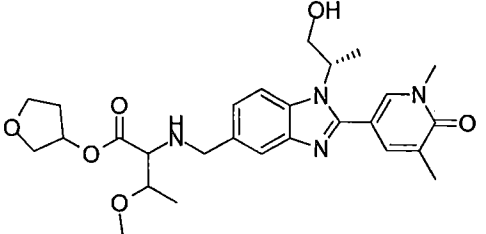
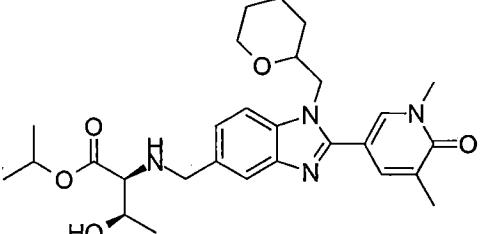
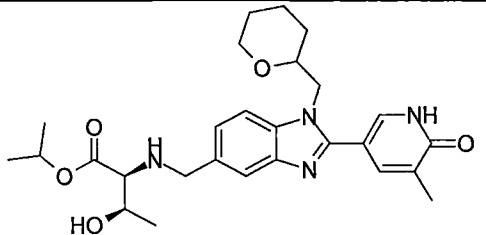
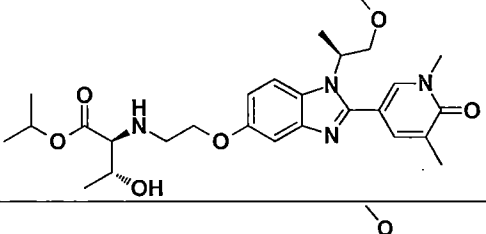
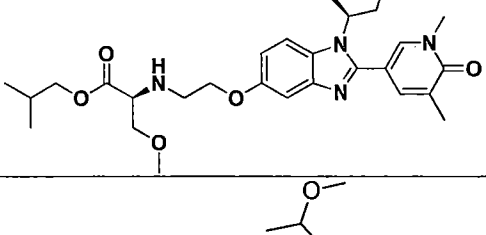
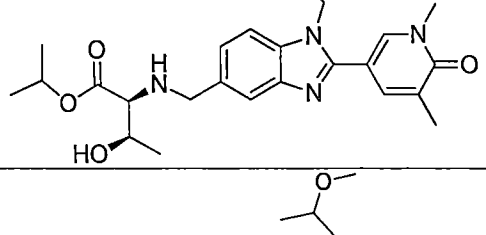
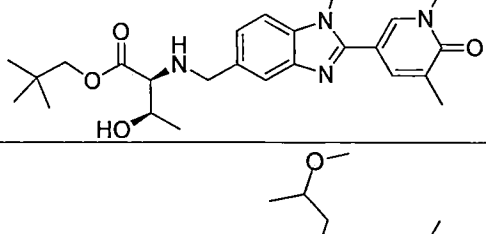
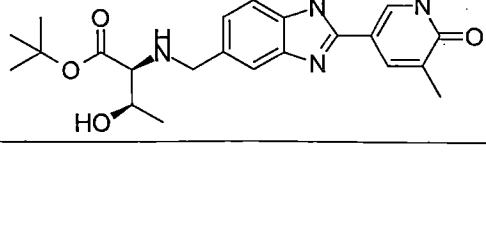
**實例256：**(*S*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物228及中間物49)，系統B，0.95分鐘， $MH^+$  = 497，產量：13 mg，11%

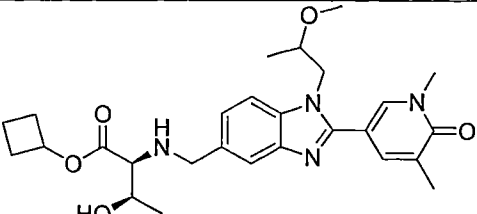
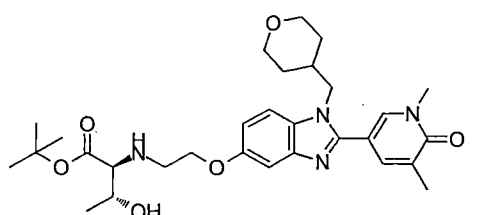
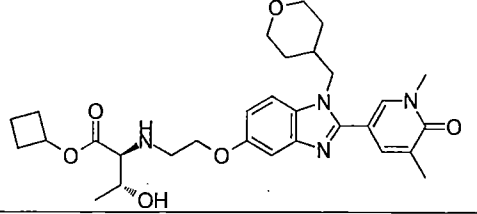
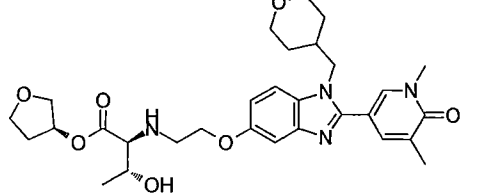


**實例257：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物261及中間物11)，系統B，0.93分鐘， $MH^+$  = 555，產量：21 mg，18%

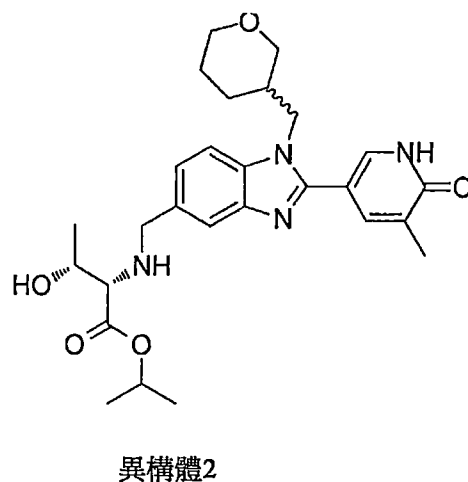
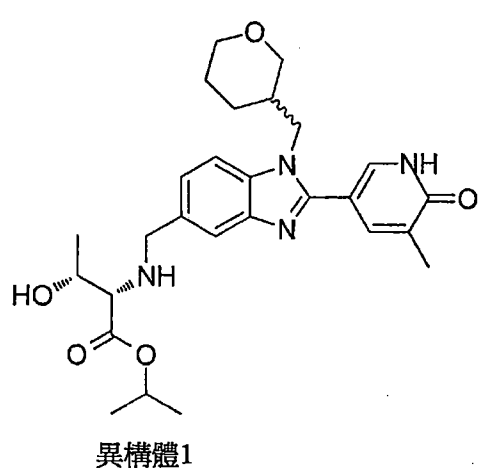


|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例258：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物261及中間物31)，系統B，0.85分鐘，MH<sup>+</sup> = 541，產量：24 mg，21%</p> |    |
| <p><b>實例259：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物236及中間物11)，系統A，0.51分鐘，MH<sup>+</sup> = 485，產量：50 mg，34%</p>       |    |
| <p><b>實例260：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>R</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物233及中間物49)，系統B，0.83分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：47 mg，31%</p> |    |
| <p><b>實例261：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-羥基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物278及中間物49)，系統I，0.41分鐘，MH<sup>+</sup> = 483，產量：50 mg，32%</p>               |    |
| <p><b>實例262：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丁酯(製備自：中間物245及中間物11)，系統I，0.62分鐘，MH<sup>+</sup> = 511，產量：49 mg，34%</p>       |   |
| <p><b>實例263：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯(製備自：中間物236及中間物12)，系統I，0.54分鐘，MH<sup>+</sup> = 469，產量：58 mg，40%</p>                  |  |
| <p><b>實例264：</b>(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物236及中間物49)，系統I，0.46分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：26 mg，17%</p> |  |
| <p><b>實例265a：</b>2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丁酸四氫呋喃-3-基酯，非對映異構體1 (製備自：中間物236及中間物9)，系統I，0.44分鐘，MH<sup>+</sup> = 513，產量：4.4 mg，2.8%</p>           |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例265b</b>：2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羥基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丁酸四氫呋喃-3-基酯，非對映異構體2 (製備自：中間物236及中間物9)，系統J，0.77分鐘，<math>MH^+</math> = 513，產量：35 mg，22%</p>                                   |    |
| <p><b>實例266</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物225及中間物31)，系統I，0.60分鐘，<math>MH^+</math> = 511，產量：85 mg，30%</p>                          |    |
| <p><b>實例267</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(製備自：中間物245及中間物31)，系統I，0.58分鐘，<math>MH^+</math> = 497，產量：132 mg，47%</p>                            |    |
| <p><b>實例268</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物247及中間物31)，系統J，0.97分鐘，<math>MH^+</math> = 515，產量：7 mg，7%</p>                           |   |
| <p><b>實例269</b>：(<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基丙酸異丁酯(製備自：中間物247及中間物66)，系統J，1.09分鐘，<math>MH^+</math> = 529，產量：8 mg，8%</p>                                     |  |
| <p><b>實例270</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物256及中間物31)，系統I，0.54分鐘，<math>MH^+</math> = 485，產量：36 mg，13%</p>                                          |  |
| <p><b>實例271</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(製備自：中間物256及中間物10)，系統I，0.65分鐘，<math>MH^+</math> = 513，產量：311 mg，82%</p>                                         |  |
| <p><b>實例272</b>：(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物256及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統I，0.59分鐘，<math>MH^+</math> = 499，產量：311 mg，82%</p> |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例273：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物256及中間物32)，系統I，0.57分鐘，MH<sup>+</sup> = 497，產量：290 mg，66%</p>                                                           |   |
| <p><b>實例274：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物261及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.96分鐘，MH<sup>+</sup> = 545，產量：25 mg，17%</p> |   |
| <p><b>實例275：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物261及中間物32)，系統J，0.93分鐘，MH<sup>+</sup> = 553，產量：9.2 mg，3.3%</p>                                       |   |
| <p><b>實例276：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物261及中間物40)，系統J，0.79分鐘，MH<sup>+</sup> = 569，產量：170 mg，12%</p>                       |  |

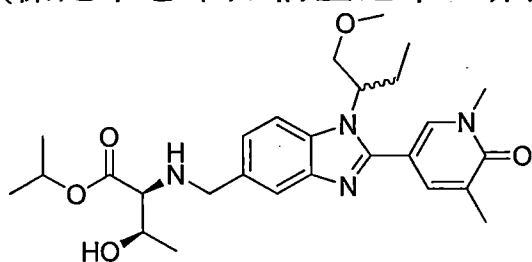
**實例108a及實例108b：** (2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((-四氫-2*H*-呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(異構體1)及(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((-四氫-2*H*-呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(異構體2)



藉由對掌性HPLC分離外消旋(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((-四氫-2*H*-呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪

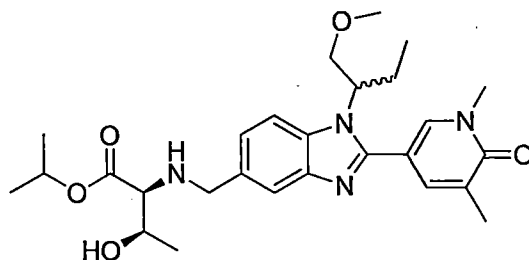
唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(其製法參見實例108，120 mg)。於Chiralcel OD-H管柱(批號ODH11158-01，250×30 mm)上進行HPLC純化。使用30% EtOH之庚烷溶液進行純化，其中流速為30 mL/min。在215 nm下進行UV偵測。收集第一溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「異構體1」實例108a (41 mg)。收集第二溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「異構體2」實例108b (38 mg)。異構體1：LCMS (系統J)： $t_{RET}$  = 0.85分鐘； $MH^+$  497。異構體2：LCMS (系統J)： $t_{RET}$  = 0.85分鐘； $MH^+$  497。

實例130a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)



；及

實例130b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)



藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用60% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見實例130，290

mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物

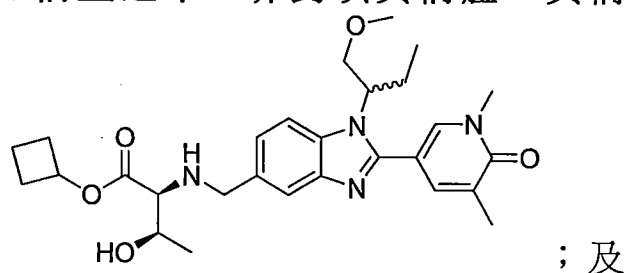
**實例130a：異構體1 (107mg)**

LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.59$ 分鐘； $MH^+$  499。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用60% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%。

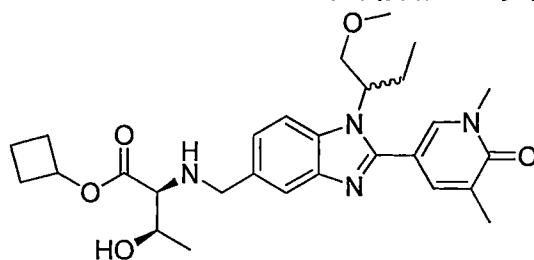
**實例130b：異構體2 (96 mg)**

LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.59$ 分鐘； $MH^+$  499。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用60% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度=98.5%。

**實例131a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)**



**實例131b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)**



藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用10% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-

二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(其製法參見實例131, 300 mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到標題化合物

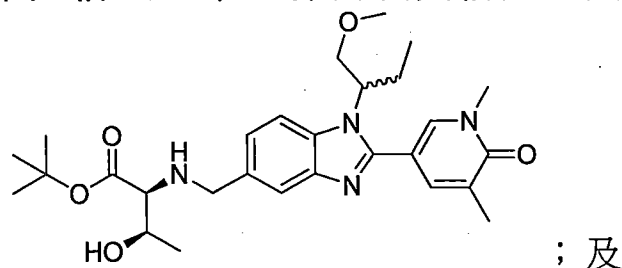
**實例131a : 異構體1 (58 mg)**

LCMS (系統I) :  $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+$  511。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用10% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度=97.3%。

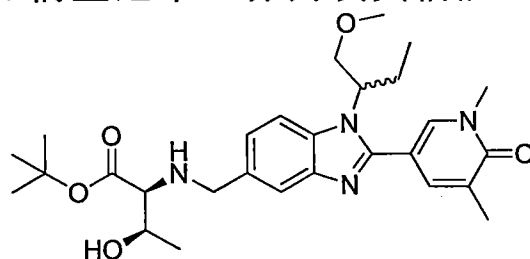
**實例131b : 異構體2 (92 mg)**

LCMS (系統I) :  $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+$  511。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用10% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度>99.5%。

**實例132a : (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體1)**



**實例132b : (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體2)**



藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用70% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(其製法參見實例132, 50 mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到標題化合物

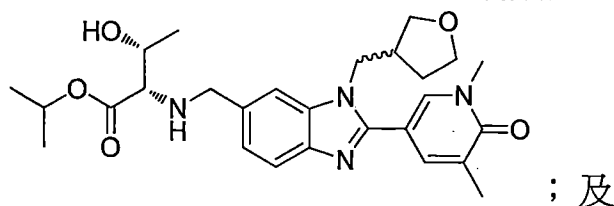
**實例132a：異構體1 (18 mg)**

LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.62$ 分鐘； $\text{MH}^+$  513。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用70% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度=97.3%。

**實例132b：異構體2 (14 mg)**

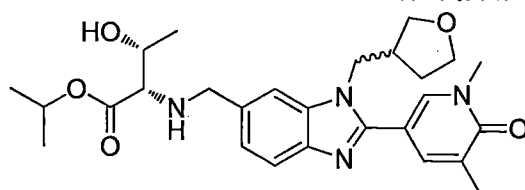
LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.62$ 分鐘； $\text{MH}^+$  513。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用10% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度>99.5%。

**實例133a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體1)**



；及

**實例133b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體2)**



藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用50% EtOH/庚烷以25 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見實例133, 285 mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到標題化合物

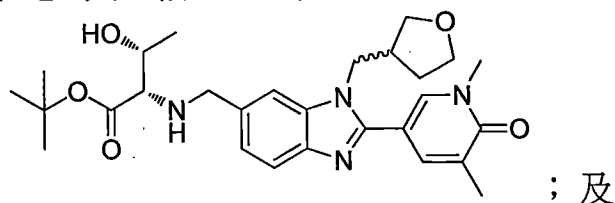
**實例133a : 異構體1 (159 mg)**

LCMS (系統J) :  $t_{\text{RET}} = 0.84$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+$  497。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用70% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度>99.5%。

**實例133b : 異構體2 (145 mg)**

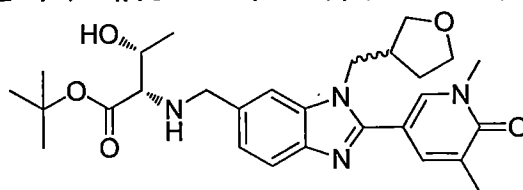
LCMS (系統J) :  $t_{\text{RET}} = 0.84$ 分鐘 ;  $\text{MH}^+$  497。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用70% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析, 對掌性純度=99.2%。

**實例134a : (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體1)**



; 及

**實例134b : (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體, 異構體2)**



藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用50% EtOH/庚烷以25 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-第三丁基 2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯(其製法參見實例134, 200 mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發, 得到標題化合物。

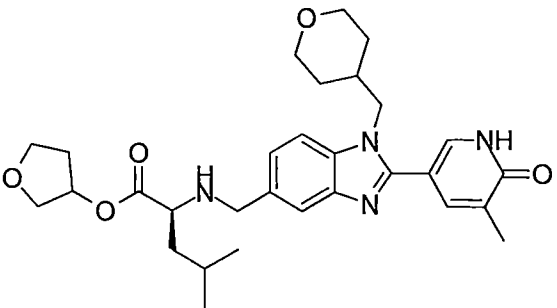
**實例134a：異構體1 (100 mg)**

LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.84$ 分鐘； $\text{MH}^+$  511。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用70% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%。

**實例134b：異構體2 (85 mg)**

LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.91$ 分鐘； $\text{MH}^+$  511。於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用70% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度=99.5%。

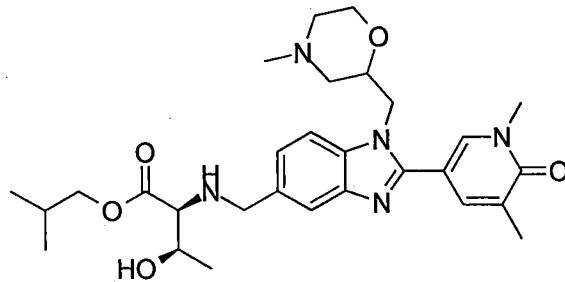
**實例139a及139b：(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸(S)-四氫呋喃-3-基酯及(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸(*R*)-四氫呋喃-3-基酯**



將實例139 (85mg)溶解於乙醇/庚烷 (1:1, 1 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak IA, 移動相：庚烷/乙醇)(N28112-60)純化。

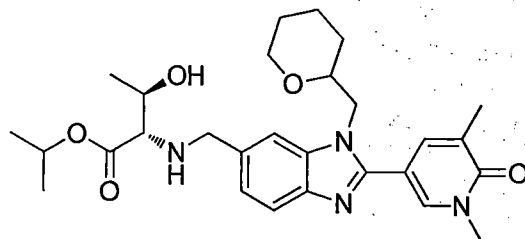
在真空中濃縮含有純異構體1 (實例139a)之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體1 (25 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.92$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 537$ 。在真空中濃縮含有純異構體2 (實例139b)之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體2 (45 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.93$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 537$ 。

實例162a及162b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*R*)-4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯及(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-4-甲基嗎啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯



將實例162 (26 mg)溶解於乙醇(1 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak OD-H，移動相：60%庚烷/40%乙醇)(N31661-32)純化。在真空中濃縮含有純異構體1之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體1 (實例162a)(11 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.88$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 540$ 。在真空中濃縮含有純異構體2之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體2 (實例162b)(11 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.87$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 540$ 。

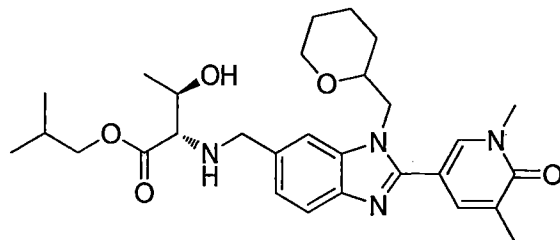
實例174a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯-非對映異構體1及實例174b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯-非對映異構體2



將實例174 (203 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak AD-H，移動相：40% EtOH/庚烷)純化。

在真空中蒸發經合併之溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體1 (實例174a)(81 mg)。HPLC-UV：RT ~8.2分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{RET}$  = 0.57分鐘， $MH^+$  = 511。在真空中蒸發經合併之溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體2 (實例174b)(99 mg)。HPLC-UV：RT ~15.0分鐘，99.3%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{RET}$  = 0.58分鐘， $MH^+$  = 511。

實例175：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯-非對映異構體2及實例175：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯-非對映異構體1



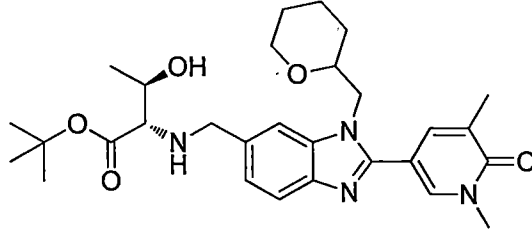
將實例175 (220 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak AD-H，移動相：40% EtOH/庚烷)純化。

在真空中濃縮含有非對映異構體1之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體1 (實例175a)(91 mg)。HPLC-UV：RT ~8.3分鐘，> 95%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS

(系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。在真空中濃縮含有純非對映異構體2之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體2 (實例175b)(89 mg)。HPLC-UV：RT ~12.4分鐘，> 95 %異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。

LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.63$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。

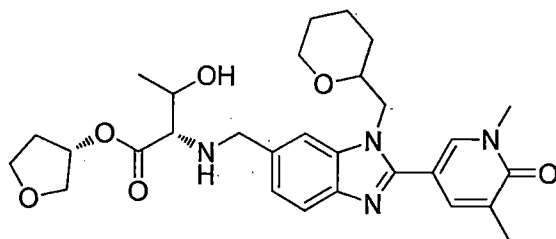
實例178a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯-非對映異構體1及實例178b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯-非對映異構體2



將實例178 (100 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak AD-H，移動相：40% EtOH/庚烷)純化。在真空中濃縮含有純非對映異構體1之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體1 (50 mg)。HPLC-UV：RT ~8.1分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。在真空中濃縮含有純非對映異構體2之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體2 (41 mg)。HPLC-UV：RT ~17.7分鐘，約> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.61$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。

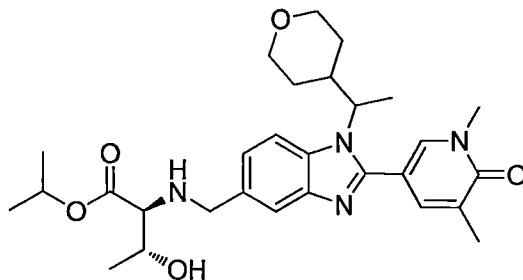
實例180a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯-非對映異構體1及實例180b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-

(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯-非對映異構體2



將實例180 (140 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak OD-H，移動相：30% EtOH/庚烷)純化。在真空中濃縮含有純非對映異構體1 (實例180a)之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體1 (64 mg)。HPLC-UV：RT ~6.2分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.52$ 分鐘， $MH^+ = 539$ 。在真空中濃縮含有純非對映異構體2 (實例180b)之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純非對映異構體2 (64 mg)。HPLC-UV：RT ~9.8分鐘，約> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.52$ 分鐘， $MH^+ = 539$ 。

實例181a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯-非對映異構體1及實例181b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯-非對映異構體2

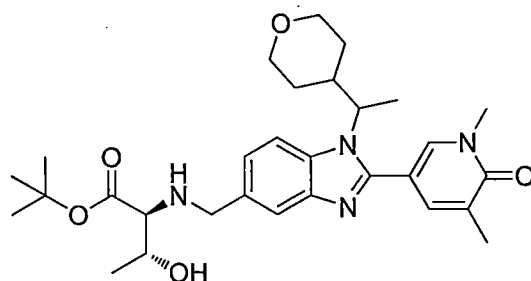


將實例181 (107 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固

定相：Chiralpak AD-H，移動相：EtOH)純化。

在真空中濃縮含有純異構體1之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體1 (48 mg)。HPLC-UV：RT ~8.4分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.55$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。在真空中濃縮含有純異構體2之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體2 (36 mg)。HPLC-UV：RT ~11.4分鐘，約99.1%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.56$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 525$ 。

實例182a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯-非對映異構體1及實例182b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯-非對映異構體2

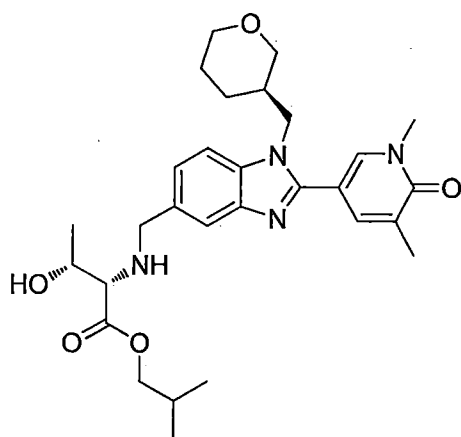


將實例182 (約56 mg)溶解於EtOH (2 mL)中且藉由對掌性層析(固定相：Chiralpak IC，移動相：EtOH)純化。

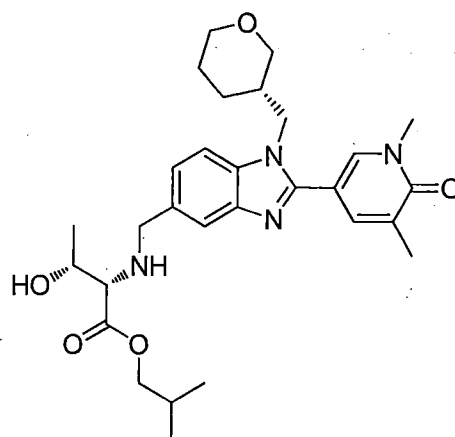
在真空中濃縮含有純異構體1之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體1 (27 mg)。HPLC-UV：RT ~19.5分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.59$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 539$ 。在真空中濃縮含有純異構體2之經合併溶離份，得到呈無色固體狀之純異構體2 (29 mg)。HPLC-UV：RT ~25.5分鐘，> 99.5%異構純度，藉由在215 nm下之HPLC面積獲得。LCMS (系統J)：

$t_{\text{RET}} = 0.56$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 539$ 。

實例213a (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯及213b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯



實例213a



實例213b

藉由於 Chiralpak IA (250×430 mm，5微米)管柱上，流速：40 mL/min，偵測：UV DAD (250 nm (頻寬80 nm)，參考375 nm (頻寬50 nm))對掌性層析來純化(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(其製法參見實例213，125 mg)之樣品。用含有0.2 v/v%異丙胺之乙腈與含有0.2 v/v%異丙胺之丙-2-醇的50:50混合物溶離。合併適當溶離份且在氮氣流下蒸發，得到標題化合物。

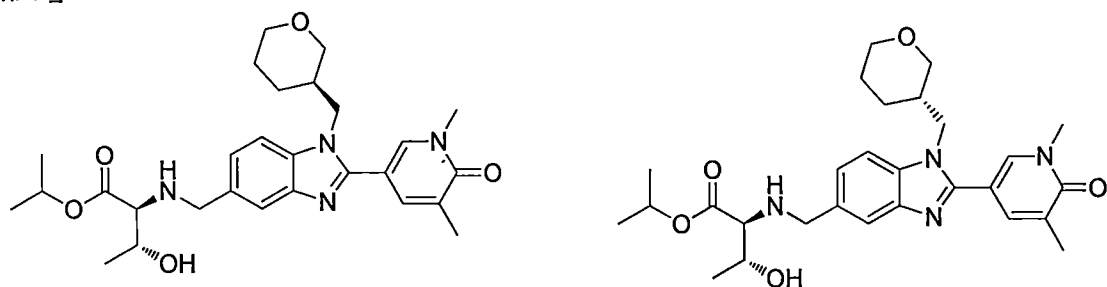
異構體1，實例213a：(52 mg)

於Chiralpak IA (250×4.6 mm，5微米)管柱上，流速：1 mL/min，偵測：UV DAD (250 nm (頻寬40 nm)，參考375 nm (頻寬50 nm))進行對掌性分析。用含有0.2 v/v%異丙胺之乙腈與含有0.2 v/v%異丙胺之丙-2-醇的50:50混合物溶離。對掌性純度為>99.5%。LCMS (系統J)：  
 $t_{\text{RET}} = 0.99$ 分鐘； $\text{MH}^+ 525$

異構體2，實例213b：(53 mg)

於Chiralpak IA (250×4.6 mm，5微米)管柱上，流速：1 mL/min，偵測：UV DAD (250 nm (頻寬40 nm)，參考375 nm (頻寬50 nm))進行對掌性分析。用含有0.2 v/v%異丙胺之乙腈與含有0.2 v/v%異丙胺之丙-2-醇的50:50混合物溶離。對掌性純度為99.7%。LCMS (系統J)： $t_{RET} = 0.99$ 分鐘； $MH^+$  525。

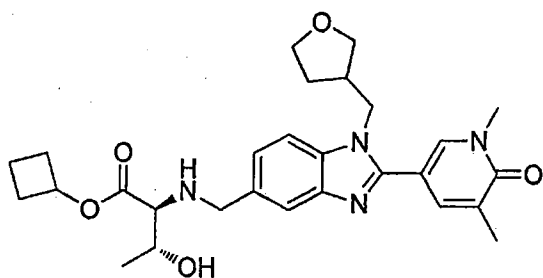
實例225a及實例225b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯「*R*-非對映異構體」及(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯「*S*-非對映異構體」



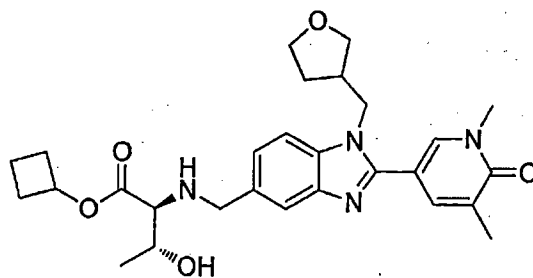
藉由對掌性HPLC分離外消旋(2*R*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見實例225，2.1 g)。於Chiralpak ID管柱(批號ID12179-01，250×30 mm)上進行HPLC純化。使用添加0.2% IPA之80% EtOH之環己烷溶液進行純化，其中流速為30 mL/min。在215 nm下進行UV偵測。收集第一溶離對映異構體，且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「*R*-非對映異構體」實例225a (858 mg)。收集第二溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「*S*-非對映異構體」，實例225b (836 mg)。非對映異構體1：LCMS (系統J)： $t_{RET} = 0.91$ 分鐘； $MH^+$  511。非對映異構體2：LCMS

(系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.90$ 分鐘； $\text{MH}^+$  511。

實例228a及實例228b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯，非對映異構體1及(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯，非對映異構體2



非對映異構體1

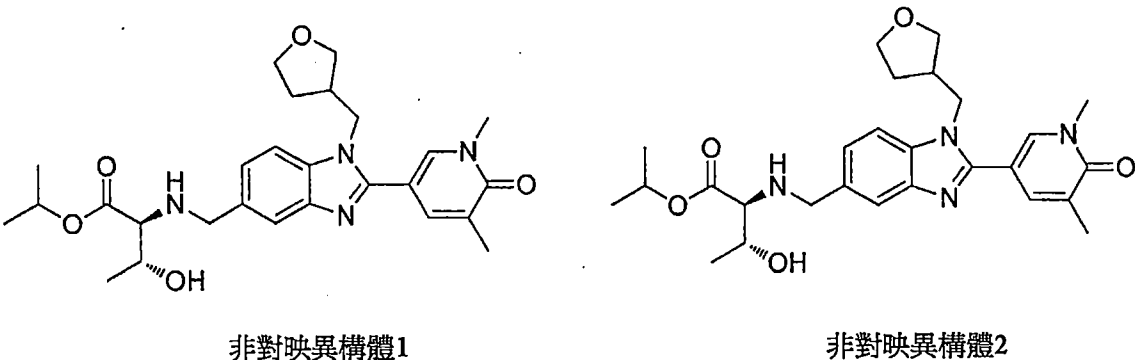


非對映異構體2

藉由對掌性HPLC分離外消旋(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(其製法參見實例228，250 mg)。於Chiralpak AD-H管柱(批號ADH12143-01，250×30 mm)上進行HPLC純化。使用100% EtOH用25 mL/min之流速進行純化。在215 nm下進行UV偵測。收集第一溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份。藉由MDAP (方法B)純化樣品。合併溶離份，在減壓下蒸發且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到標題化合物「非對映異構體1」(98 mg)。收集第二溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「非對映異構體2」(90 mg)。非對映異構體1：LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.52$ 分鐘； $\text{MH}^+$  509。非對映異構體2：LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.52$ 分鐘； $\text{MH}^+$  509。

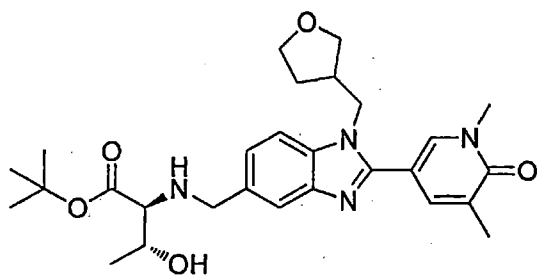
實例229a及實例229b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯，非對映異構體1及(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯，非對映異構體2

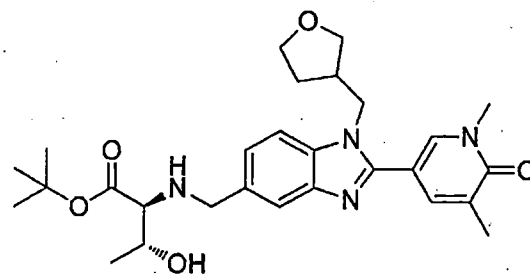


藉由對掌性HPLC分離外消旋(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見實例229，200 mg)。於Chiralpak AD-H管柱(批號ADH12143-01，250×30 mm)上進行HPLC純化。使用100% EtOH進行純化，其中流速為25 mL/min。在215 nm下進行UV偵測。收集第一溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「非對映異構體1」，實例229a (21 mg)。收集第二溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份，得到標題化合物「非對映異構體2」，實例229b (20 mg)。非對映異構體1：LCMS (系統J)： $t_{RET}$  = 0.86分鐘； $MH^+$  497。非對映異構體2：LCMS (系統J)： $t_{RET}$  = 0.86分鐘； $MH^+$  497。

實例232a及實例232b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯，非對映異構體1及(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯，非對映異構體2



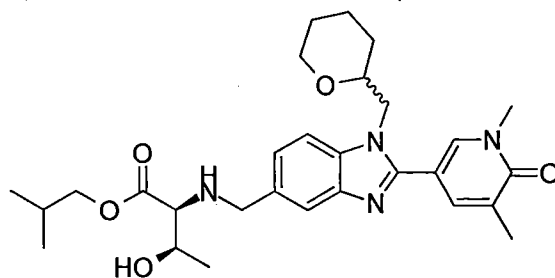
非對映異構體1



非對映異構體2

藉由對掌性HPLC分離外消旋(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(其製法參見實例232, 80 mg)。於Chiralpak AD-H管柱(批號ADH12143-01, 250×30 mm)上進行HPLC純化。使用100% EtOH進行純化, 其中流速為25 mL/min。在215 nm下進行UV偵測。收集第一溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份, 得到標題化合物「非對映異構體1」, 實例232a (21 mg)。收集第二溶離對映異構體且在減壓下蒸發溶離份, 得到標題化合物「非對映異構體2」, 實例232b (20 mg)。非對映異構體1: LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.92$  分鐘;  $\text{MH}^+$  511。非對映異構體2: LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.92$  分鐘;  $\text{MH}^+$  511。

實例248a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(對映異構體1)及實例248b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯(對映異構體2)



對映異構體藉由對掌性分離實例248獲得。

分析方法：將約0.5 mg溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20  $\mu$ L注射於管柱上。

40% EtOH/庚烷， $f=1.0$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100

管柱4.6 mmid $\times$ 25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH0CE-PD027

製備方法：將約110 mg溶解於1.5 mL EtOH中。

注射：將1.5 mL溶液注射於管柱上。

40% EtOH/庚烷， $f=30$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100

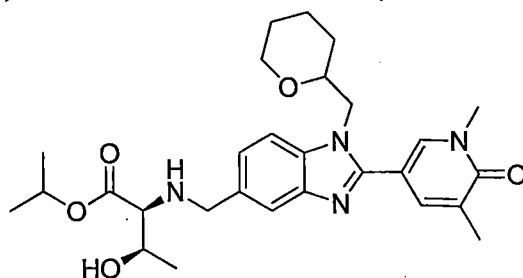
管柱30 mm $\times$ 25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH11158-01

對映異構體1  $R_t = 5.0$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

對映異構體2  $R_t = 12.0$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

實例266a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(對映異構體1)及實例266b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(對映異構體2)



對映異構體藉由對掌性分離實例266獲得。

數量：約70 mg。

分析方法：將約0.5 mg溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20  $\mu$ L注射於管柱上。

30% EtOH/庚烷， $f=1.0$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100

管柱4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH0CE-PD027

製備方法：將約70 mg溶解於1 mL EtOH中。

注射：將1 mL溶液注射於管柱上。

30% EtOH/庚烷， $f=30$  mL/min，波長，215 nm，4. Ref 550,100

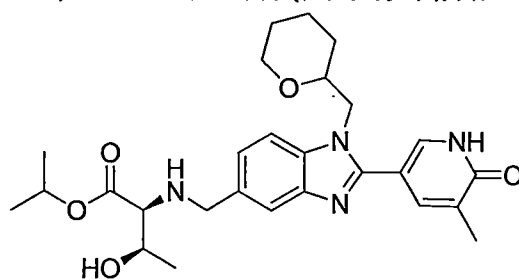
管柱30 mm×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH11158-01

對映異構體1  $R_t = 6.0$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

對映異構體2  $R_t = 11.5$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

實例267a：(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(對映異構體1)及實例267b：(2*S*,3*R*)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯(對映異構體2)



對映異構體藉由對掌性分離實例267獲得。

數量：約120 mg。

分析方法：將約0.5 mg溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20  $\mu$ L注射於管柱上。

20% EtOH/庚烷， $f=1.0$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100

管柱4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH0CE-PD027

製備方法：將約120 mg溶解於1 mL EtOH中。

注射：將1 mL溶液注射於管柱上。

20% EtOH/庚烷， $f=30$  mL/min，波長，215 nm，4. Ref 550,100

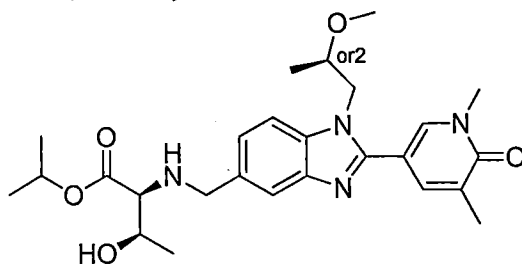
管柱30 mm×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH11158-01

對映異構體1  $R_t = 8.5$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

對映異構體2  $R_t = 12.2$ 分鐘。藉由UV，>99% ee。

實例270a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯  
(對映異構體1)及實例270b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(對映異構體2)



對映異構體藉由對掌性分離實例270獲得。

數量：約150 mg。

分析方法：將約0.5 mg溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20  $\mu$ L注射於管柱上。

30% EtOH/庚烷， $f=1.0$  mL/min，波長215 nm，4. Ref 550,100

管柱4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH0CE-PD027

製備方法：將約150 mg溶解於2 mL EtOH中。

注射：將1 mL溶液注射於管柱上。

30% EtOH/庚烷， $f=30$  mL/min，波長，215 nm，4. Ref 550,100

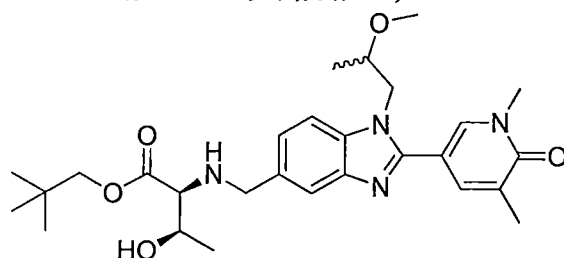
管柱30 mm×25 cm Chiralcel OD-H

批號ODH11158-01

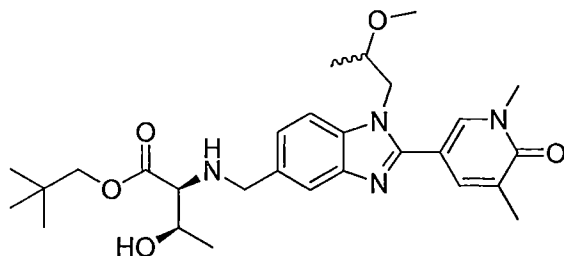
對映異構體1  $R_t = 6.0$ 分鐘。藉由UV， $>99\%$  ee。

對映異構體2  $R_t = 11.5$ 分鐘。藉由UV， $>99\%$  ee。

實例271a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)及實例271b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)



實例271a：異構體1



實例271b：異構體2

藉由對掌性管柱層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用50% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸新戊酯(其製法參見實例271，280mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物

實例271a：異構體1 (140 mg)

LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.66$ 分鐘； $MH^+$  513

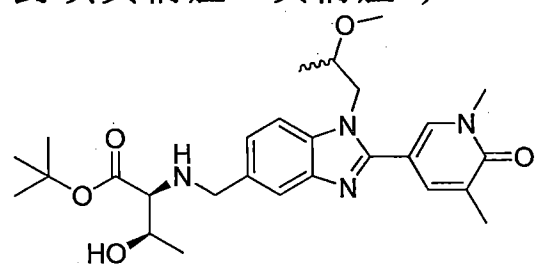
於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用50% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%。

**實例271b：異構體2 (140 mg)**

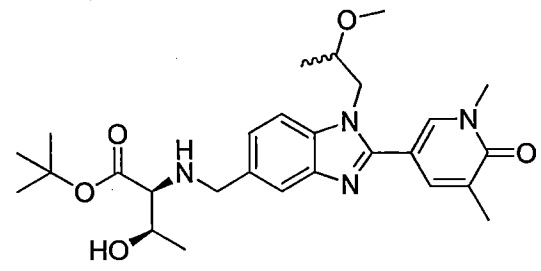
LCMS (系統I)： $t_{RET}$  = 0.65分鐘； $MH^+$  513

於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用50% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%

**實例272a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)及實例272b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)**



**實例272a：異構體1**



**實例272b：異構體2**

藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用30% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(其製法參見實例272，300mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標

# 題化合物

## 實例272a：異構體1 (120 mg)

LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.58$ 分鐘； $MH^+$  499

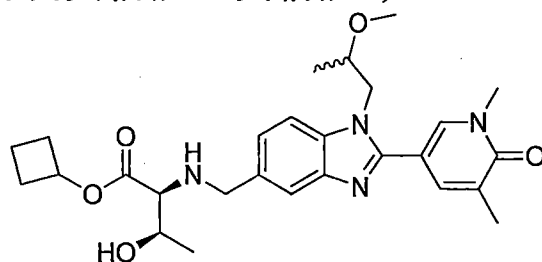
於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用40% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%

## 實例272b：異構體2 (120 mg)

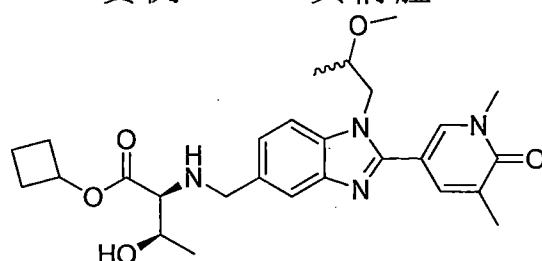
LCMS (系統I)： $t_{RET} = 0.57$ 分鐘； $MH^+$  499

於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用40% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%

實例273a：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體1)及實例273b：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(標記中心未知構型之單一非對映異構體，異構體2)



實例273a：異構體1



實例273b：異構體2

藉由對掌性層析使用30 mm×25 cm Chiralcel OD-H管柱用40% EtOH/庚烷以30 mL/min之流速溶離分離(外消旋)-(2*S*,3*R*)-環丁基 2-

(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯(其製法參見實例273，290 mg)之樣品。合併各異構體之適當溶離份且在減壓下蒸發，得到標題化合物

**實例273a：異構體1 (120mg)**

LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.56$ 分鐘； $\text{MH}^+$  497

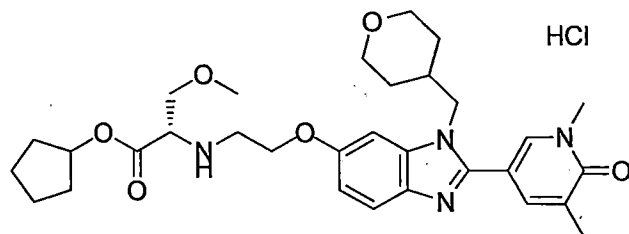
於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用40% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%

**實例273b：異構體2 (120mg)**

LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘； $\text{MH}^+$  497

於4.6 mmid×25 cm Chiralcel OD-H管柱上用40% EtOH/庚烷以1 mL/min之流速溶離進行對掌性分析，對掌性純度>99.5%

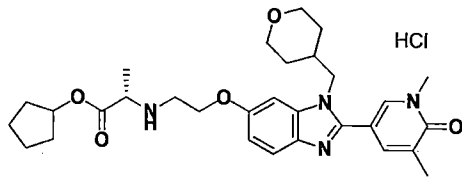
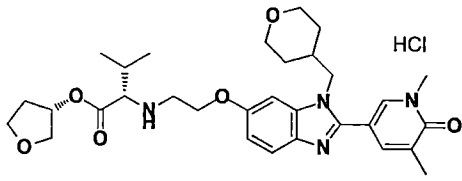
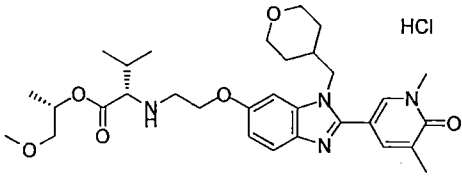
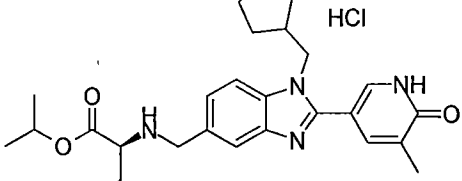
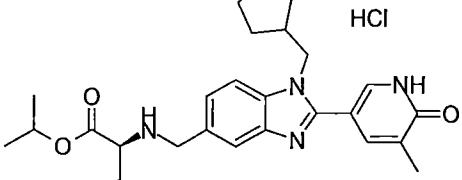
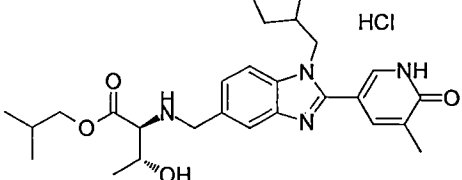
**實例277：(S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯鹽酸鹽**

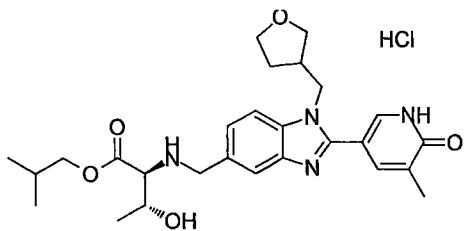
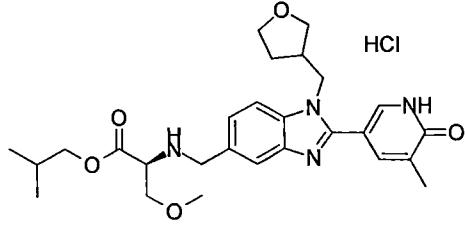
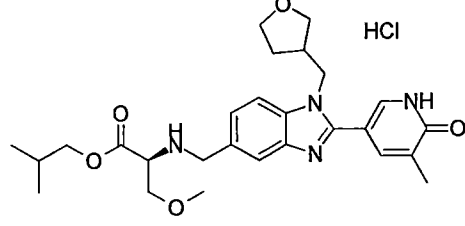
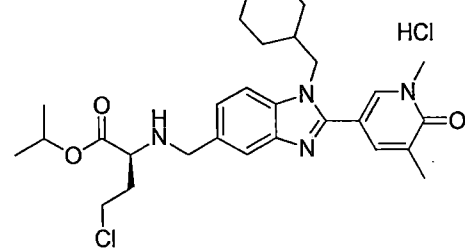
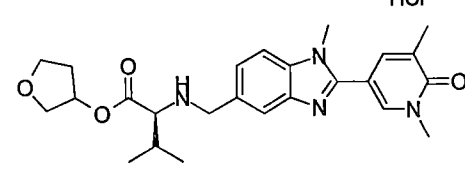
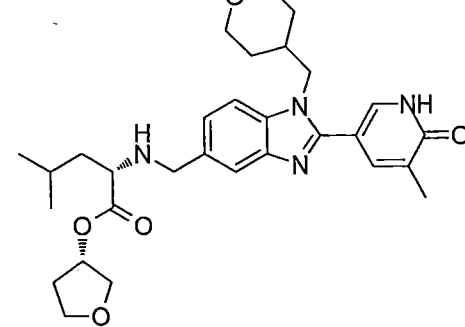


在室溫下攪拌2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙醛(中間物239，116 mg，0.229 mmol)、(S)-2-胺基-3-甲氧基丙酸環戊酯鹽酸鹽(中間物196，131 mg，0.587 mmol)及三乙胺 (89 mg，123  $\mu\text{L}$ ，0.88 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物30分鐘。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(187 mg，0.88 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物18小時。添加飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(15 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相且用二氯甲

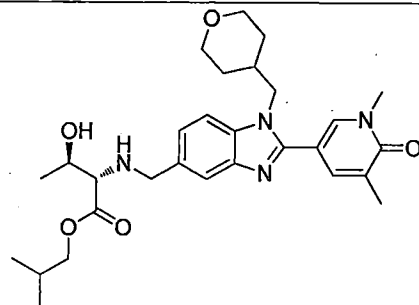
烷(2×10 mL)萃取水相。用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥且蒸發。藉由MDAP (方法B)純化殘餘物。將產物溶解於乙酸乙酯(5 mL)中且用1.0 M鹽酸之乙醚溶液(1.0 mL)處理。移除溶劑，得到呈無色固體狀之標題化合物(53 mg, 0.088 mmol, 30.0%產率)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.97$ 分鐘； $MH^+$  567。

以類似於實例277之方式製備以下實例：

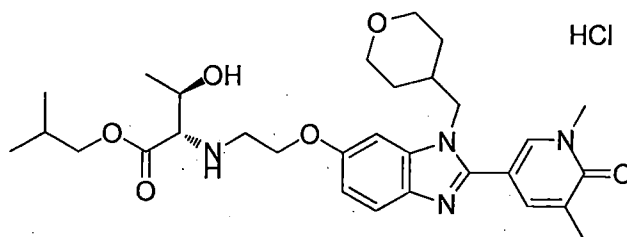
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例278：</b>(<i>S</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)丙酸環戊酯鹽酸鹽(製備自：中間物239及中間物61)，系統B，0.98分鐘，<math>MH^+ = 537</math>，產量：67 mg，40%</p>                         |    |
| <p><b>實例279：</b>(<i>S</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲基丁酸(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽(製備自：中間物239及中間物49)，系統B，0.91分鐘，<math>MH^+ = 567</math>，產量：46 mg，26%</p>   |   |
| <p><b>實例280：</b>(<i>S</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-甲基丁酸(<i>S</i>)-1-甲氧基丙-2-基酯鹽酸鹽(製備自：中間物239及中間物63)，系統B，1.01分鐘，<math>MH^+ = 569</math>，產量：58 mg，33%</p> |  |
| <p><b>實例281a：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯鹽酸鹽(對映異構體1)(製備自：中間物255及中間物31)，系統J，0.81分鐘，<math>MH^+ = 483</math>，產量：44 mg，36%</p>                    |  |
| <p><b>實例281b：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯鹽酸鹽(對映異構體2) (製備自：中間物255及中間物31)，系統J，0.81分鐘，<math>MH^+ = 483</math>，產量：53 mg，43%</p>                   |  |
| <p><b>實例282a：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丁酯鹽酸鹽(對映異構體1)(製備自：中間物251及中間物11)，系統J，0.89分鐘，<math>MH^+ = 497</math>，產</p>                               |  |

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 量：42 mg，33%                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| 實例282b：(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-羥基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丁酯鹽酸鹽(對映異構體2)(製備自：中間物255及中間物11)，系統J，0.89分鐘，MH <sup>+</sup> = 497，產量：30 mg，24%        |    |
| 實例283a：(2 <i>S</i> )-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸異丁酯鹽酸鹽(對映異構體1)(製備自：中間物251及中間物66)，系統J，0.94分鐘，MH <sup>+</sup> = 497，產量：72 mg，57%                   |    |
| 實例283b：(2 <i>S</i> )-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)丙酸異丁酯鹽酸鹽(對映異構體2)(製備自：中間物255及中間物66)，系統J，0.94分鐘，MH <sup>+</sup> = 497，產量：48 mg，38%                   |    |
| 實例284：( <i>S</i> )-4-氯-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)丁酸異丙酯鹽酸鹽(製備自：中間物116及中間物69)，系統J，1.06分鐘，MH <sup>+</sup> = 529, (1 Cl) 產量：280 mg，60%      |   |
| 實例285：(2 <i>S</i> )-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸四氫呋喃-3-基酯鹽酸鹽(製備自：中間物273及中間物39)，系統B，0.88分鐘，MH <sup>+</sup> = 453，產量：50 mg，29%                                |  |
| 實例286：( <i>S</i> )-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸( <i>S</i> )-四氫呋喃-3-基酯(製備自：中間物115及中間物30)，系統B，0.91分鐘，MH <sup>+</sup> = 537，產量：40 mg，44% |  |

實例287：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氨基)-3-羥基丁酸異丁酯(製備自：中間物116及中間物11)，系統C，0.60分鐘，MH<sup>+</sup> = 525，產量：80 mg，40%



實例 288：(2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丁酯鹽酸鹽



階段i)

在室溫下攪拌2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙醛(中間物239) (116 mg，0.293 mmol)、(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丁酯4-甲基苯磺酸鹽(中間物11) (204 mg，0.587 mmol)及三乙胺(89 mg，123  $\mu$ L，0.88 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物30分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(187 mg，0.88 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(15 mL)且攪拌混合物15分鐘。分離有機相且用二氯甲烷(2 $\times$ 10 mL)萃取水相。用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥且蒸發，得到階段i)產物。觀察到符合預期之LCMS質量離子[M-2]。表明形成烯胺。

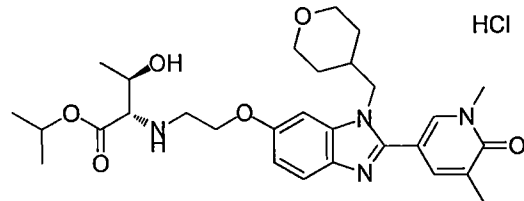
階段ii)

將階段i)產物溶解於異丙醇(10 mL)中。用甲酸銨(92 mg，1.47 mmol)及10%鈮/碳、50%水漿料(23 mg，20 wt%)處理溶液。使反應混合物回流4小時。經由矽藻土過濾經冷卻之反應混合物。自濾液蒸發

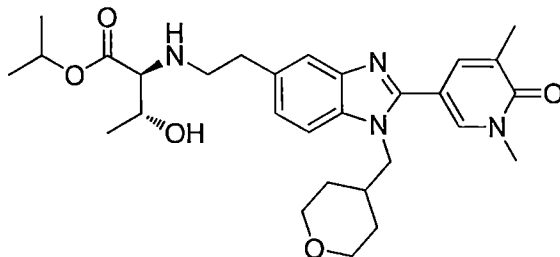
溶劑且藉由高 pH MDAP (方法B)純化殘餘物。不夠純，藉由甲酸 MDAP (方法A)再純化。將產物溶解於乙酸乙酯(5 mL)中且用1.0 M鹽酸之乙醚溶液(1 mL)處理。移除溶劑，得到呈無色固體狀之標題化合物(2 mg, 3.38  $\mu$ mol, 1.153%產率)。LCMS (系統B)： $t_{RET}$  = 0.92分鐘； $MH^+$  555。

以類似於實例288之方式製備以下實例：

**實例289**：(2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(製備自：中間物239及中間物31)，系統B，0.84分鐘， $MH^+$  = 541，產量：4 mg, 2.3%



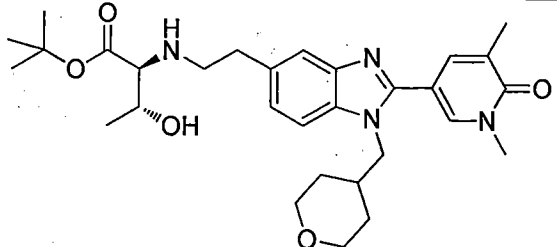
**實例290**：(2*S*,3*R*)-2-((2-(2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯



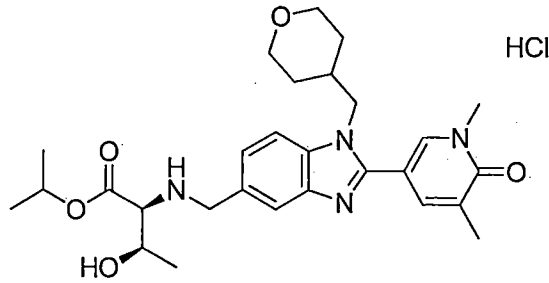
將1,3-二甲基-5-(5-(環氧乙烷-2-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮(其製法參見中間物266，0.1 g, 0.264 mmol)在氮氣下溶解於THF (3 mL)中。冷卻溶液至0℃且添加 $BF_3 \cdot OEt_2$  (0.017 mL, 0.132 mmol)。在0℃下攪拌混合物5分鐘，隨後添加(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(中間物31a, 0.057 g, 0.290 mmol)、三乙胺(0.110 mL, 0.791 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.050 g, 0.264 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.223 g, 1.054 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物2小時。在飽和碳酸氫鈉溶液下攪拌反應混合物10分鐘，隨後用乙酸乙酯稀釋。分離各層。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相且經

相分離器乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析用0-10% MeOH之DCM溶液溶離純化油狀物。濃縮溶離份至乾。藉由MDAP (方法B)純化殘餘物。在真空中蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物(40%產率)。LCMS (系統J)： $t_{\text{RET}} = 0.91$ 分鐘； $\text{MH}^+$  525。

以類似於實例290之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例291：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(製備自：中間物266及(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售))，系統J，0.96分鐘，<math>\text{MH}^+ = 539</math>，產量：23 mg，11%</p> |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

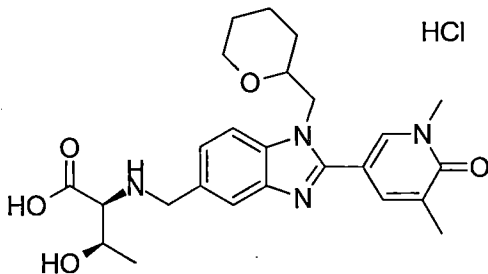
**實例292：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽



將(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(實例303, 400 mg, 0.788 mmol)溶解於乙酸乙酯(3 mL)中且用1.0 M鹽酸之乙醚溶液(1 mL)處理。添加乙醚(20 mL)，濾出固體，用乙醚洗滌且乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物(409 mg, 0.748 mmol)。LCMS (系統I)： $t_{\text{RET}} = 0.51$ 分鐘； $\text{MH}^+$  511。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.78 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 4H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.15-1.32 (m,

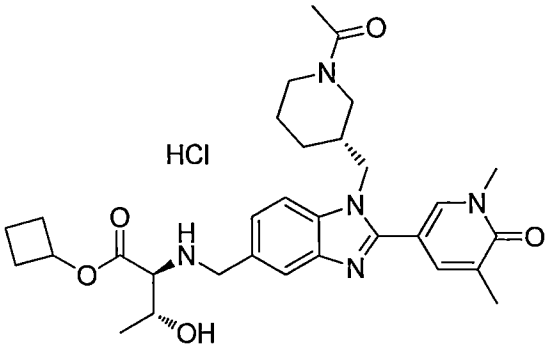
13H)。

**實例 293：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽



用1 M鹽酸之乙醚溶液(17 mL，0.017 mmol)濕磨(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(實例 82，8 mg，0.017 mmol)且在氮氣下攪拌5小時。隨後在真空中移除溶劑，在真空烘箱中在400℃下乾燥所得白色固體24小時，得到標題化合物(5.6 mg，0.011 mmol，64.9%產率)且呈現白色固體狀。LCMS (系統I)：  
 $t_{\text{RET}} = 0.51$ 分鐘； $\text{MH}^+$  469。

**實例 294：**(2*S*,3*R*)-2-(((1-(((*S*)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯鹽酸鹽



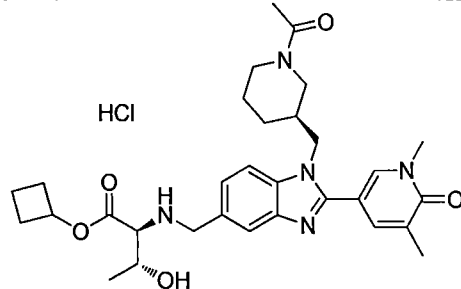
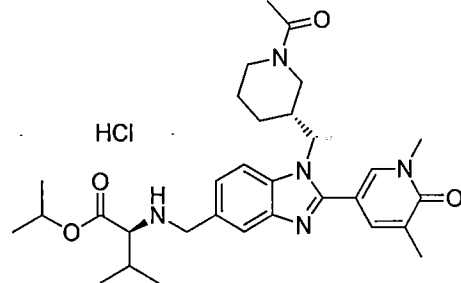
將(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸環丁酯4-甲基苯磺酸鹽(其製法參見中間物32，170 mg，0.492 mmol)添加至(*S*)-1-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲

醛(中間物135) (100 mg, 0.246 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中且在N<sub>2</sub>下攪拌所得溶液隔夜。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(156 mg, 0.738 mmol)且攪拌所得懸浮液3小時。用MeOH溶解反應混合物且裝載於10 g SCX柱上。依序用MeOH及2 M氨之甲醇溶液溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份至乾且藉由MDAP (HPH方法B)純化殘餘物。在真空中蒸發含有產物之溶離份, 與EtOH共沸, 得到無色油狀物。將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中且在攪拌下添加1 M HCl之乙醚溶液。在真空中蒸發所得懸浮液, 得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為53%。

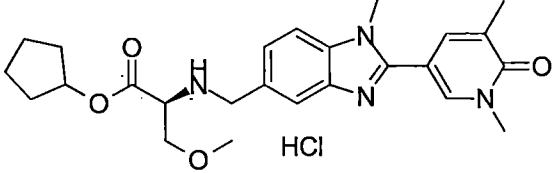
LCMS (系統C):  $t_{RET} = 0.52$ 分鐘,  $MH^+ = 564$

以類似於實例294之方式製備以下實例:

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 實例295: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-((( <i>S</i> )-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(製備自: 中間物135及(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(市售)), 系統C, 0.54分鐘, $MH^+ = 566$ , 產量: 69 mg, 42% |  |
| 實例296: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-((( <i>S</i> )-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(製備自: 中間物135及中間物31), 系統C, 0.50, $MH^+ = 552$ , 產量: 20 mg, 13%                                               |  |
| 實例297: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-(((1-((( <i>R</i> )-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(製備自: 中間物136及中間物31), 系統I, 0.51分鐘, $MH^+ = 552$ , 產量: 78 mg, 48%                                             |  |

|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例298：</b>(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯鹽酸鹽(製備自：中間物136及中間物32)，系統I，0.54分鐘，<math>MH^+</math> = 564，產量：34 mg，22%</p> |  |
| <p><b>實例299：</b>(<i>S</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯鹽酸鹽(製備自：中間物135及中間物12)，系統C，0.56分鐘，<math>MH^+</math> = 550，產量：126 mg，79%</p>           |  |

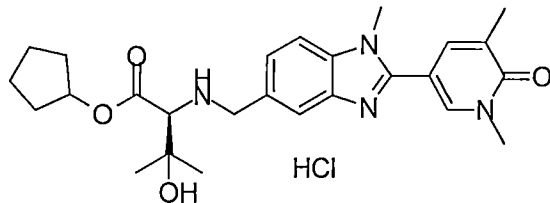
**實例300：**(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸環戊酯鹽酸鹽



將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(102 mg，0.363 mmol，中間物273)溶解於DCM (5 mL)中且用(*S*)-2-胺基-3-甲氧基丙酸環戊酯鹽酸鹽(162 mg，0.725 mmol，中間物196)及三乙胺(0.151 mL，1.088 mmol)處理。向攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (384 mg，1.813 mmol)。隨後在氮氣下攪拌混合物18小時。隨後將飽和碳酸氫鈉(15 mL)添加至混合物中且攪拌15分鐘。隨後分離各層，用二氯甲烷(10 mL×2)萃取水層兩次，合併有機相且用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空下移除溶劑。將殘餘物溶解於最少量之二氯甲烷中，裝載於10 g矽膠柱上且使用以下方法溶離：2份管柱體積之0%乙酸乙酯，10份管柱體積之0-25%乙醇/乙酸乙酯，隨後5份管柱體積之25%乙醇/乙酸乙酯。合併適當溶離份且在真空中移除溶劑，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲氧基丙酸

環戊酯。將樣品溶解於最少量之乙醚中，隨後用數滴1 M鹽酸之乙醚溶液處理且在真空下移除溶劑及HCl。此得到呈白色固體狀之標題化合物(68 mg, 0.139 mmol, 38.4%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.94$  分鐘,  $\text{MH}^+ = 453$ 。

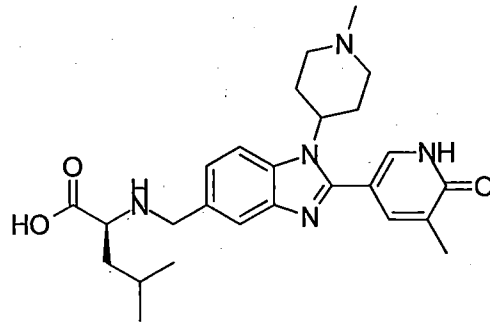
**實例301: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯鹽酸鹽**



將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛(100 mg, 0.355 mmol, 中間物273)溶解於DCM (5 mL)中，用(S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯鹽酸鹽(110 mg, 0.463 mmol, 中間物51)及三乙胺(0.148 mL, 1.066 mmol)處理且攪拌2小時。隨後添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(377 mg, 1.777 mmol)且攪拌反應物隔夜。此後，再添加3等份三乙鹽氧基硼氫化鈉(377 mg, 1.777 mmol)且攪拌混合物2小時。向混合物中添加碳酸氫鈉(25 mL)且攪拌反應物15分鐘。隨後分離各相，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層兩次，合併有機相且使用疏水性玻璃料乾燥。隨後在真空下移除溶劑且將殘餘物溶解於最少的二氯甲烷中。隨後將溶液裝載於Biotage SNAP 10 g柱上且使用以下方法進行自動層析：2份管柱體積之0%乙酸乙酯，10份管柱體積之0-25%乙醇之乙酸乙酯溶液，5份管柱體積之25%乙醇。隨後合併適當溶離份且在真空中移除溶劑。隨後將殘餘物溶解於最少的二氯甲烷中，隨後裝載於Biotage SNAP 10 g柱上且使用以下方法進行自動層析：2份管柱體積之15%乙醇之乙酸乙酯溶液，10份管柱體積之15-40%乙醇之乙酸乙酯溶液，5份管柱體積之40%乙醇之乙酸乙酯溶液。隨後將殘餘物溶解於二甲亞砷(0.4 mL)及二氯甲烷

(0.4 mL)中且藉由高pH質譜引導之自動純化來純化。隨後合併適當溶離份且在真空中移除溶劑。此得到呈黃色油狀之(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸環戊酯(26.5 mg, 0.057 mmol, 15.98%產率)。隨後將油狀物溶解於乙醚中, 添加數滴1 M HCl之乙醚溶液且在真空下移除溶劑, 得到呈白色固體狀之標題化合物(26.5 mg, 0.053 mmol, 14.82%產率)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.95$ 分鐘,  $\text{MH}^+ = 467$ 。

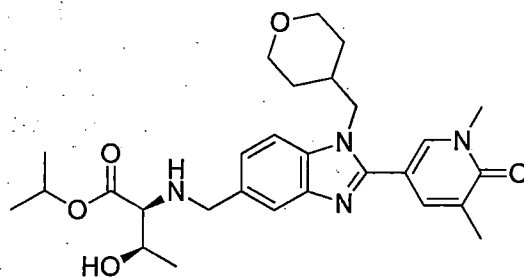
**實例302:** (*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸鹽酸鹽



向(*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)戊酸環戊酯(其製法參見實例2, 17 mg, 0.032 mmol)於甲醇(1 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鋰水溶液(0.032 mL, 0.032 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在室溫下繼續攪拌三天。在50°C下加熱反應混合物兩天。再添加1 M氫氧化鋰水溶液(0.16 mL, 0.16 mmol)且在50°C下加熱反應混合物隔夜。在減壓下蒸發樣品, 將殘餘物溶解於水(5 mL)中且裝載於艾索路(isolute) 103柱上。用水洗滌該柱, 隨後用甲醇溶離。合併甲醇溶離份且在氮氣流下蒸發, 得到標題化合物(13 mg)。LCMS (系統B):  $t_{\text{RET}} = 0.57$ 分鐘;  $\text{MH}^+ 466$ 。

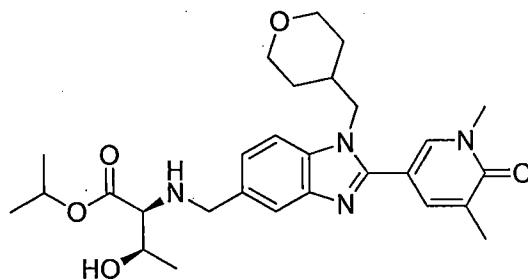
**實例303:** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基

丁酸異丙酯



在室溫下攪拌2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(其製備實例可參見中間物116, 10.0 g, 27.4 mmol)、(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(其製備實例可參見中間物31a, 10.82 g, 54.7 mmol)及三乙胺(6.92 g, 9.54 mL, 68.4 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物隔夜。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(17.4 g, 82 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。用DCM (100 mL)稀釋反應混合物且倒於飽和碳酸氫鈉(300 mL)上。在室溫下攪拌混合物30分鐘, 分離有機相且用DCM (2×100 mL)萃取水相。乾燥經合併之有機相且蒸發。使用2.5-10% MeOH之DCM溶液的梯度層析殘餘物, 得到呈無色泡沫狀之標題化合物(11.57 g, 22.66 mmol, 83%產率)。LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.87$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  511。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.06-1.26 (m, 13 H), 1.90-2.02 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20-2.41 (m, 1 H), 3.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 3.05-3.16 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 (d,  $J = 1.32$  Hz, 1 H), 3.76-3.86 (m, 1 H), 3.90 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 4.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 4.67 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.93 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 7.22 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.73 (dd,  $J = 2.3, 1.1$  Hz, 1 H), 8.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H)。

製備實例303之替代方法: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯



### (3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇

將(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2.4 g, 14.02 mmol)及(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(2.423 g, 21.04 mmol)懸浮於水(30 ml)中且添加碳酸鉀(2.52 g, 18.23 mmol), 隨後在80℃下攪拌混合物24小時, 接著使其在攪拌下冷卻。用EtOAc (50 ml)萃取所得混合物且用水(50 ml)洗滌有機層, 乾燥且在真空中蒸發, 得到呈深黃色固體狀之標題化合物(3.60 g, 13.52 mmol, 96%產率)。LCMS (系統D):  $t_{\text{RET}} = 0.82$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  267。標題化合物不經純化即用於下一步驟中。

### (3-胺基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇

將(3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(48 g, 180 mmol)溶解於乙醇(400ml)中且在大氣壓下經Pd/C 5重量%(3 g, 28.2 mmol)氫化18小時, 隨後在氮氣下經由矽藻土過濾混合物且在真空中蒸發濾液, 得到呈深棕色油狀之標題化合物(50 g, 212 mmol, 117%產率)。LCMS (系統D):  $t_{\text{RET}} = 0.62$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  237。產物不經進一步純化即繼續用於下一步驟。

### 5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2-(1H)-酮

將(3-胺基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)甲醇(50 g, 190 mmol)懸浮於水(500 ml)中且添加1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(31.7 g, 209 mmol)及溴化鯨蠟基吡啶鎢(14.64 g, 38.1 mmol), 隨後劇烈攪拌混合物隔夜。用DCM (3×300 ml)萃取混合物且用鹽水(500 ml)洗滌經合併之有機相, 隨後乾燥且蒸發, 得到深棕色

固體。將其懸浮於EtOAc (500 ml)中且加熱至回流後維持2小時，隨後冷卻且藉由過濾收集產物。將粗物質再懸浮於EtOAc (500 ml)中且再次加熱至回流，隨後於冰浴中冷卻，藉由過濾收集產物且用乙醚(300 ml)洗滌，得到棕色固體(64 g)。LCMS展示潔淨產物，但NMR光譜展示存在0.2當量鯨蠟基吡啶鎊鹽殘留於產物中。不經純化即繼續用於下一步驟。標題化合物純度為90 Wt%。LCMS (系統D):  $t_{RET} = 0.66$  分鐘;  $MH^+$  368。

### (2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽

將AcCl (96 ml, 1343 mmol)逐滴添加至2-丙醇(500 ml, 6490 mmol)中，隨後攪拌混合物20分鐘，接著添加(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸(40 g, 336 mmol)。加熱所得懸浮液至回流隔夜，隨後冷卻且在真空中蒸發，得到無色油狀物。將其用乙醚(300 ml)濕磨且藉由過濾收集產物，得到呈無色固體狀之(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (br. s., 3H), 5.66 (br. s., 1H), 4.99 (td,  $J=6.24, 12.47$  Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.80 (d,  $J=4.16$  Hz, 1H), 1.17-1.29 (m, 9H)

### 2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

將5-(5-(羥基甲基)-1-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(64 g, 122 mmol)溶解於DCM (600 ml)中且添加二氧化錳 (42.4 g, 488 mmol)，隨後在回流下加熱混合物18小時。LCMS展示完全轉化，過濾混合物且用DCM洗滌固體。在真空中蒸發濾液，得到棕色膠狀物，經其溶解於DCM (100 ml)中且裝載於340 g矽膠管柱上，隨後用0-50% EtOH/EtOAc溶離且在真空中蒸發含有產物之溶離份，得到棕色固體。經其用乙醚(200 ml)濕磨且藉由過濾收集固體，隨後懸浮於EtOAc (300 ml)中且加熱至回流後維持1小

時，隨後於冰浴中冷卻且藉由過濾收集產物，得到呈砂色固體狀之2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(42.5 g, 116 mmol, 95%產率)。LCMS (系統D):  $t_{\text{RET}} = 0.74$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  366。在真空中蒸發濾液且在回流下於EtOAc (50 ml)中濕磨殘餘物30分鐘，隨後冷卻且過濾，得到呈米色固體狀之另一份產物(3 g)，NMR與所要醛一致。標題化合物純度為80 Wt%。

**(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯**

將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(42 g, 115 mmol)及(2S,3R)-2-胺基-3-羥基丁酸異丙酯鹽酸鹽(34.1 g, 172 mmol)溶解於DCM (500 ml)中，隨後依序添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (48.1 ml, 345 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(73.1 g, 345 mmol)且在室溫下攪拌混合物24小時。將混合物添加至5公升錐形瓶中之1.5公升飽和碳酸氫鈉溶液中且劇烈攪拌1小時，隨後分離有機層，用DCM (500 ml)萃取水相且用水(500 ml)及鹽水(500 ml)洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發，得到棕色泡沫。將粗產物溶解於DCM (200 ml)中且裝載於750 g矽膠管柱上，隨後用0-30% EtOH/EtOAc溶離且在真空中蒸發含有產物之潔淨溶離份，得到呈米色泡沫狀之(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(51 g, 100 mmol, 87%產率)。LCMS (系統D):  $t_{\text{RET}} = 0.86$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  511。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.06-1.26 (m, 13 H), 1.90-2.02 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20-2.41 (m, 1 H), 3.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 3.05-3.16 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 (d,  $J = 1.32$  Hz, 1 H), 3.76-3.86 (m, 1 H),

3.90 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 4.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 4.67 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.93 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 7.22 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.73 (dd,  $J = 2.3, 1.1$  Hz, 1 H), 8.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H)。

製備實例303之乙二磺酸鹽(未播晶種)：(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯1,2-乙烷二磺酸鹽。

向傳送管中添加(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製法參見實例303, 100 mg, 0.196 mmol)及異丙醇(1.35 mL)。加熱攪拌混合物至40℃且添加乙烷-1,2-二磺酸(44.7 mg, 0.235 mmol)於異丙醇(557  $\mu$ L)中之溶液。在40℃下攪拌混合物15小時。此後，形成固體。自傳送帶移出反應物，直接冷卻至24℃且攪拌6小時。此後，過濾懸浮液且在真空下乾燥5分鐘。於真空烘箱中在40℃下進一步乾燥轉移至小瓶中之固體3天，得到呈白色結晶固體狀之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯1,2-乙烷二磺酸鹽(91 mg, 66.3%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.61 (1H, br. s.), 9.29 (1H, br. s.), 8.35 (1H, br. s.), 8.02 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.92 (1H, s), 7.82-7.75 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.94 (1H, spt,  $J=6.2$  Hz), 4.46-4.34 (4H, m), 4.05 (1H, quin,  $J=6.4$  Hz), 3.77-3.69 (2H, m), 3.66 (1H, br. s.), 3.59 (3H, s), 3.17-3.08 (2H, m), 2.66 (4H, s), 2.13 (3H, s), 2.06-1.93 (1H, m), 1.31-1.16 (13H, m)。LCMS (系統D)： $t_{\text{RET}} = 0.88$ 分鐘； $\text{MH}^+$  511。

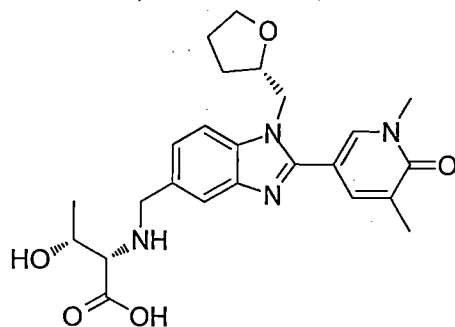
製備實例303之乙二磺酸鹽(播晶種)：(2*S*,3*R*)-異丙基 2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯

并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯1,2-乙烷二磺酸鹽。

向EasyMax 400 mL反應器中添加(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製備實例可參見實例303 (替代方法))(10 g, 19.58 mmol)及異丙醇(135 mL)。在各別燒瓶中製備在40°C下升溫且過濾之乙烷-1,2-二磺酸(4.47 g, 23.50 mmol)於異丙醇(28 mL)中之溶液。

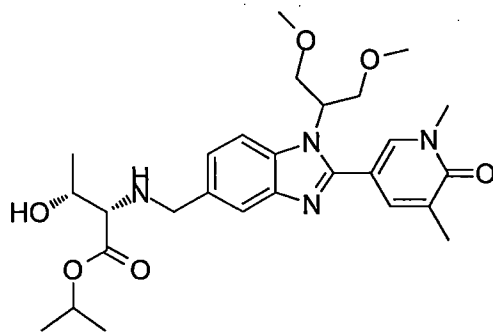
向(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製備實例可參見實例303 (替代方法))之在250 rpm下攪拌之溶液中添加40%乙烷-1,2-二磺酸溶液(11.2 mL)。添加(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(其製備實例可參見上述『製備實例303之乙二磺酸鹽(未播晶種)』)) (131 mg) 之晶種且在40°C下攪拌混合物1.5小時。此後，經6小時逐滴添加剩餘60%乙烷-1,2-二磺酸溶液(16.8 mL)。完全添加乙烷-1,2-二磺酸溶液後，將混合物經3.5小時緩慢冷卻至20°C且在室溫下再攪拌11小時。用濾杯及濾紙過濾所得懸浮液，其中濾液變透明。用IPA (2×20 mL及10 mL)洗滌濾餅且在真空下進一步乾燥，得到濕濾餅(24.06 g)。收集固體且在真空烘箱中(44°C)乾燥22小時，得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(11.337 g, 16.02 mmol, 82%產率)。LCMS (系統D):  $t_{\text{RET}} = 0.88$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  511。

**實例304：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((*S*)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



將(2*S*,3*R*)-(S)-四氫呋喃-3-基-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸酯(其製法參見實例224, 190 mg, 0.362 mmol)溶解於THF (3 mL)及甲醇(3 mL)中。將氫氧化鋰(26.0 mg, 1.087 mmol)溶解於水(1 mL)中且添加該溶液。在40℃下攪拌反應混合物5小時。添加2 M鹽酸(0.543 mL, 1.087 mmol)且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於水(1 mL)及DMSO (0.8 mL)中, 過濾溶液且藉由MDAP (方法B)純化。合併適當溶離份且在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於THF (3 mL)中且添加2 M HCl (0.2 mL)。在氮氣流下移除溶劑。將樣品溶解於水(0.7 mL)及DMSO (0.7 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在氮氣流下蒸發適當溶離份且用THF (4 mL)及2 M氫氧化鈉(0.04 mL)處理所得殘餘物。在氮氣流下蒸發溶劑。將樣品溶解於乙酸乙酯中, 過濾且將過濾期間分離之固體溶解於水中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水(0.8 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在氮氣流下蒸發適當溶離份, 得到呈白色固體狀之標題化合物(16 mg)。LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.54$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  455。

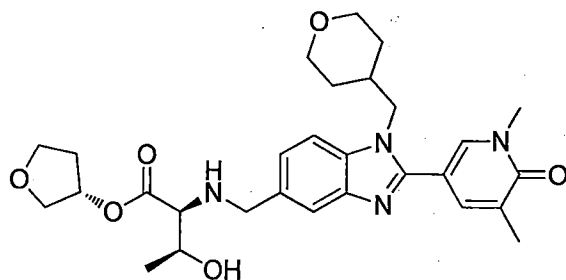
**實例305:** (2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯



向1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(其製備實例可參見中間物224, 6.3 g, 17.05 mmol)及(2*S*,3*R*)-異丙基 2-胺基-3-羥基丁酸酯鹽酸鹽(其製備實例可參見中間物31a, 6.74 g, 34.1 mmol)於二氯甲烷(DCM)(200 mL)中之混合物中添加三乙胺(5.94 mL, 42.6 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(10.84 g, 51.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)且分離有機層。用二氯甲烷 (2×100 mL)再萃取水層且合併有機層, 使用疏水性玻璃料乾燥且在減壓下蒸發。將樣品裝載於二氯甲烷中且藉由管柱層析(矽膠)使用0-5%甲醇之二氯甲烷溶液的梯度純化。合併適當溶離份且在減壓下蒸發。藉由HPLC (Xselect CSH C18管柱, 使用含有0.1%甲酸改質劑之水/乙腈溶離)純化樣品且在減壓下蒸發溶離份, 得到經分離之物質(5.7 g)。移除2.1 g物質以用於後續反應。在真空烘箱中乾燥剩餘物質(3.6 g)(無色膠狀物)3夜, 之後其變成可擦除之玻璃狀物。自燒瓶移出儘可能多的物質且返回真空烘箱中再過2夜, 得到標題化合物(3.2 g, 6.22 mmol)。LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.92$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  515。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 3.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 3.16 (d,  $J = 1.5$  Hz, 6 H), 3.54 (s, 3 H), 3.65 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 3.70-3.86 (m, 3 H), 3.91 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 3.96-4.07 (m, 2 H), 4.70 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 4.94 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 1.3$

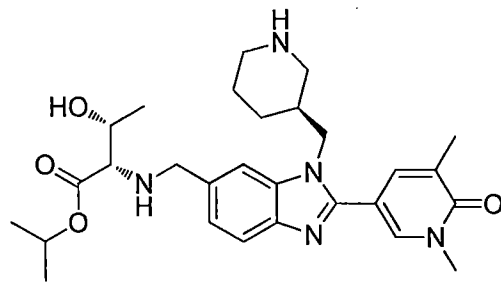
Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67-7.70 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H)。

**實例306：**(2*S*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(*S*)-四氫呋喃-3-基酯



向2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(0.438 mmol, 160 mg) (其製備實例可參見中間物116)及((2*S*,3*S*)-(*S*)-四氫呋喃-3-基 2-胺基-3-羥基丁酸酯鹽酸鹽(98.8 mg, 0.525 mmol) (其製備實例可參見中間物40)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.182 mL)。攪拌所得混合物1小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(278 mg, 1.374 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘且靜置隔夜。使反應混合物分配於DCM與飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之間。移除有機層且用DCM萃取水相兩次。合併有機相且在真空中濃縮，得到棕色油狀物。將油狀物溶解於DCM中且藉由矽膠層析用EtOAc:EtOH (3-25%)溶離純化。合併適當溶離份且在真空中蒸發，得到呈無色油狀之標題化合物。反應之總產率為46%。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.45$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 539$ 。

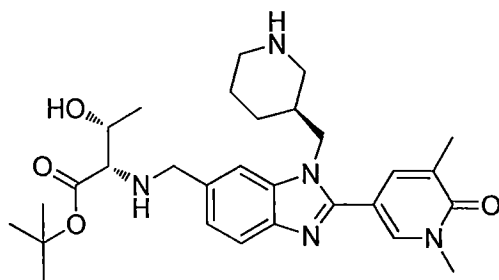
**實例307：**(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*S*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯



將5-6 N HCl之異丙醇溶液(0.2 mL)添加至(R)-3-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-((((2S,3R)-3-羥基-1-異丙氧基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物267, 31.4 mg, 51.5 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜(17小時)。將5-6 N HCl之異丙醇溶液(0.8 mL)添加至反應混合物中且攪拌所得溶液5小時。在氮氣流下移除揮發物且藉由MDAP (方法B)純化混合物。合併溶離份, 在減壓下移除揮發物且將粗物質裝載於2 g預平衡之SCX柱上, 用3 CV之甲醇及3 CV之2 M氨之甲醇溶液溶離。合併鹼性溶離份且在減壓下移除揮發物, 得到黃色油狀物。藉由MDAP (方法B)純化油狀物。合併相關溶離份且在減壓下移除揮發物, 得到呈半透明/白色固體狀之標題化合物(15.5 mg)。

LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.79$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  510

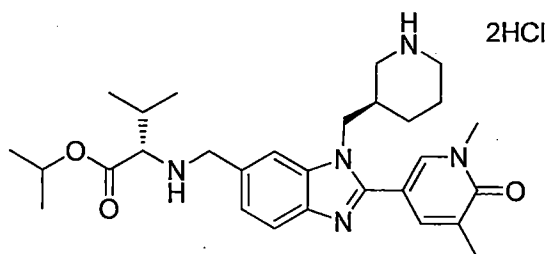
實例308: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((S)-哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯



將5-6 N HCl之異丙醇溶液(0.2 mL)添加至(R)-3-(((6-((((2S,3R)-1-(第三丁氧基)-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-側

氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物268, 21 mg, 33.7 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜(17小時)。將5-6 N HCl之異丙醇溶液(0.8 mL)添加至反應混合物中且攪拌所得溶液5小時。使用蒸發單元移除揮發物且藉由MDAP (方法B)純化混合物。合併溶離份, 在減壓下移除揮發物且將粗物質裝載於2 g預平衡之SCX柱上, 用3 CV之甲醇及3 CV之2 M氨之甲醇溶液溶離。合併鹼性溶離份且在減壓下移除揮發物, 得到黃色油狀物。藉由MDAP (方法B)純化此油狀物。合併相關溶離份且在減壓下移除揮發物, 得到呈半透明/白色固體狀之標題化合物(13.5 mg)。LCMS (系統J):  $t_{\text{RET}} = 0.85$ 分鐘;  $\text{MH}^+$  524。

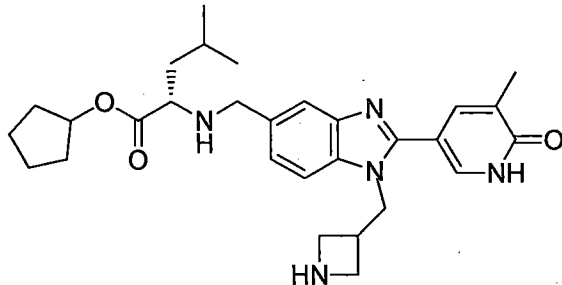
**實例309:** (*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯二鹽酸鹽



將5 M HCl之IPA溶液(1 mL, 5.00 mmol)添加至(*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-(((*S*)-1-異丙氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(其製法參見中間物269, 56 mg, 0.092 mmol)中且在室溫下攪拌所得溶液21小時。在減壓下蒸發溶液, 得到呈黃色固體狀之粗產物(51.5 mg)。將樣品溶解於1 mL MeOH中且藉由MDAP (方法B)純化。乾燥溶劑, 得到37 mg黃色油狀物。於真空烘箱中乾燥油狀物隔夜。隨後將固體(28 mg)懸浮於2 mL EtOH:ACN (1:1)中且倒入80  $\mu\text{L}$  1 M

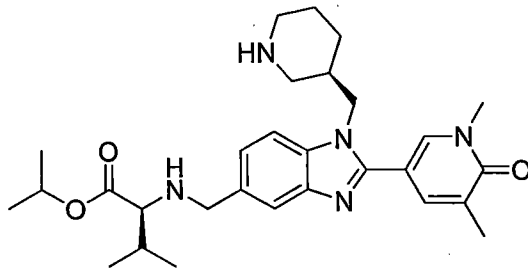
HCl之Et<sub>2</sub>O溶液。在真空下移除揮發物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(35 mg)。LCMS (系統J)：t<sub>RET</sub> = 1.02分鐘；MH<sup>+</sup> 508。

實例310：(S)-2-(((1-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-4-甲基戊酸環戊酯



向圓底燒瓶中饋入(S)-第三丁基 3-((5-(((1-(環戊基氧基)-4-甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)甲基)-2-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(中間物270，60 mg，0.099 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)及TFA (0.5 mL，6.49 mmol)。將容器加蓋且在室溫下攪拌2天。在真空中移除揮發物，得到黃色油狀物。將油狀物溶解於DMSO (1 mL)中且藉由MDAP (方法B)純化。在真空中蒸發溶劑，得到標題化合物(34 mg，0.067 mmol，67.9%產率)。LCMS (系統B)：t<sub>RET</sub> = 0.93分鐘；MH<sup>+</sup> 506。

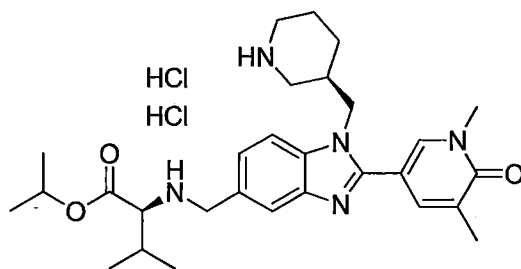
實例311：(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((R)-哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯



將5 M HCl之IPA溶液(10 mL，50.0 mmol)添加至(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-((((S)-1-異丙氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(180 mg，0.296 mmol) (其製備實例可參見中間物272)中，攪拌所得

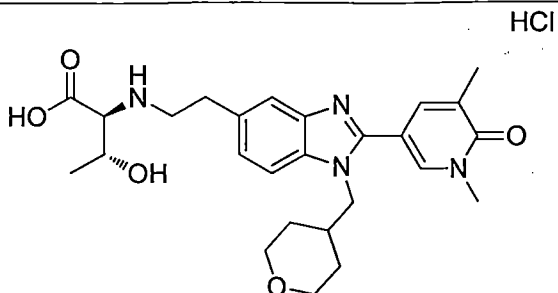
溶液1小時且停止攪拌度過週末。在真空中蒸發反應混合物，得到棕色膠狀物，溶解於MeOH中且裝載於5 g SCX柱上。依序用MeOH (50 mL)及2 M 氨之甲醇溶液(25 mL)溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份至乾且藉由MDAP (N31339-85-1，甲酸方法A)純化。向含有產物之潔淨溶離份添加2 M HCl水溶液(5 mL)且在真空中蒸發，得到白色固體。將N31339-85-A1溶解於MeOH中且裝載於5 g SCX柱上。依序用MeOH (20 mL)及2 M 氨之甲醇溶液(15 mL)溶離該柱。在真空中蒸發鹼性溶離份，得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為67%。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.48$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 508$ 。

**實例312：** (*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯二鹽酸鹽

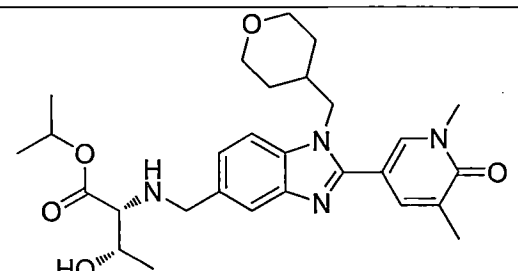
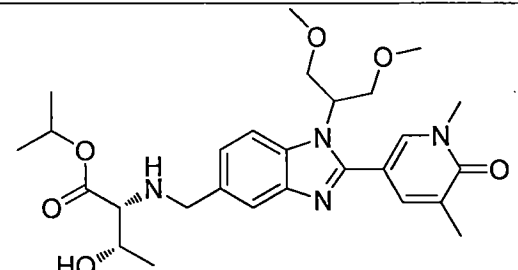
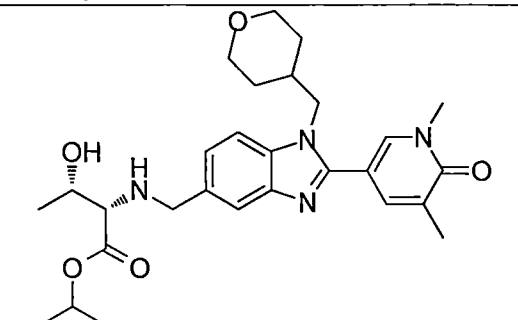
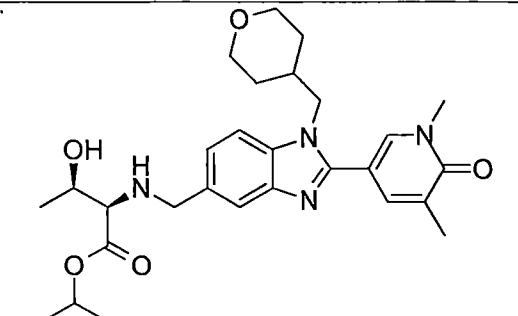
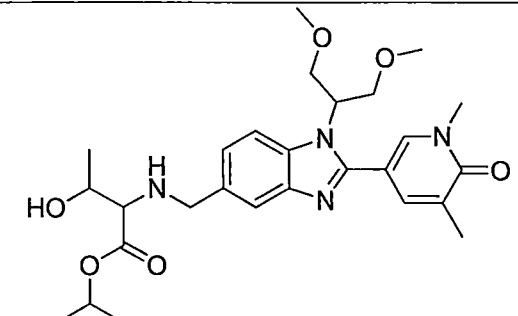


將(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((*R*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-甲基丁酸異丙酯(其製法參見實例311) (96 mg, 0.189 mmol)溶解於DCM (2 mL)中，且在攪拌下添加1 M HCl之乙醚溶液(0.5 mL, 0.500 mmol)。在真空中蒸發所得懸浮液，得到呈白色固體狀之標題化合物。反應之總產率為97%。LCMS (系統C)： $t_{\text{RET}} = 0.48$ 分鐘， $\text{MH}^+ = 508$ 。

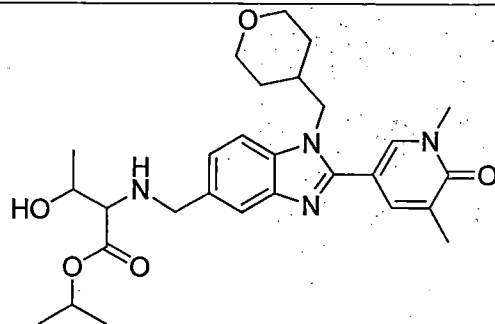
以類似於實例17之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例313：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸鹽酸鹽(製備自：實例290)，系統D，0.56分鐘，<math>MH^+ = 483</math>，產量10 mg，38%。</p> |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

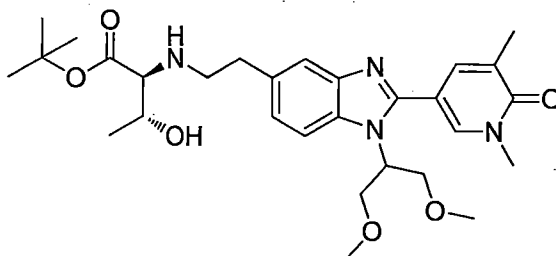
以類似於實例95之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例314：</b> (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物116及中間物287)，系統E，3.07分鐘，<math>MH^+ = 511</math>，產量78 mg，11%。</p>   |    |
| <p><b>實例315：</b> (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物224及中間物287)，系統E，3.15分鐘，<math>MH^+ = 515</math>，產量85 mg，30%。</p>             |   |
| <p><b>實例316：</b> (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物116及中間物288)，系統D，0.84分鐘，<math>MH^+ = 511</math>，產量61.8 mg，56%。</p> |  |
| <p><b>實例317：</b> (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-哌喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物116及中間物289)，系統D，0.85分鐘，<math>MH^+ = 511</math>，產量78.3 mg，71%。</p> |  |
| <p><b>實例318：</b> 2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物224及中間物290)，系統F，1.40分鐘，<math>MH^+ = 515</math>，產量480 mg，35%。</p>                                  |  |

實例319：2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物116及中間物290)，系統F, 1.33分鐘， $MH^+$  = 511，產量449 mg，33%。

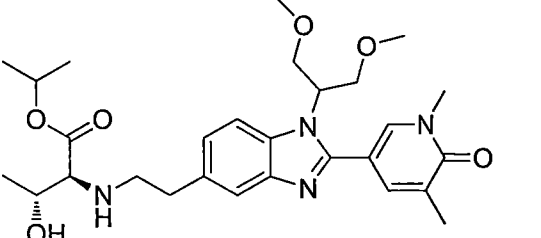
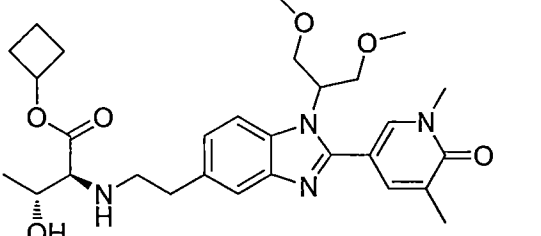
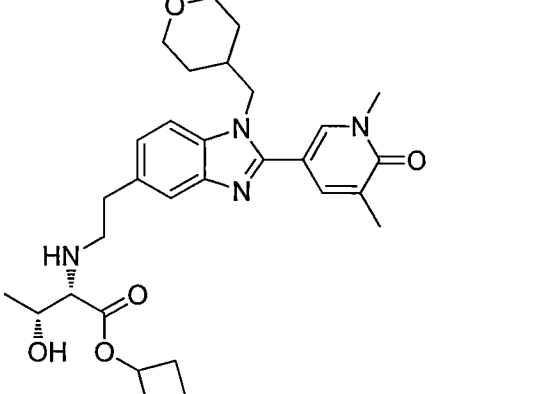


實例320：(2*S*,3*R*)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯

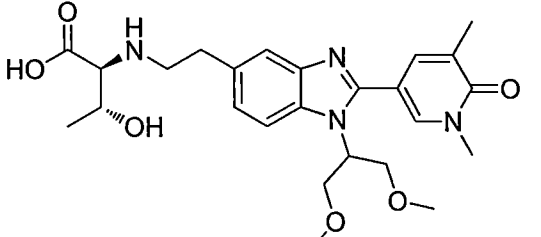


在0℃下向5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-5-(環氧乙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(其製法參見中間物291，500 mg，1.304 mmol)於THF (13 mL)中之溶液中添加 $BF_3 \cdot OEt_2$  (0.165 mL，1.304 mmol)且攪拌溶液15分鐘。隨後將三乙胺(0.545 mL，3.91 mmol)添加至反應混合物中，繼而添加(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(304 mg，1.434 mmol)及TsOH (248 mg，1.304 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(276 mg，1.304 mmol)且繼續再攪拌12小時。將飽和 $NaHCO_3$  (20 mL)添加至反應混合物中且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機相，乾燥( $Na_2SO_4$ )，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC使用kinetexc8 (150×30)mm 5  $\mu$ 管柱用5 Mm碳酸氫銨(水溶液)/乙腈溶離來純化粗產物。凍乾適當溶離份，得到標題化合物(2*S*,3*R*)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯(67 mg，9.4%產率)。LCMS (系統E)： $t_{RET}$  = 1.46分鐘； $MH^+$  543。

以類似於實例320之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例321：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯(製備自：中間物291及中間物31a)，系統E，1.39分鐘，<math>MH^+</math> = 529，產量45 mg，6.4%</p>         |   |
| <p><b>實例322：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物291及中間物32)，系統E，1.50分鐘，<math>MH^+</math> = 541，產量46 mg，6.3%</p>          |   |
| <p><b>實例323：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸環丁酯(製備自：中間物292及中間物32)，系統E,1.33分鐘，<math>MH^+</math> = 537，產量75 mg，14%</p> |  |

以類似於實例71之方式製備以下實例：

|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>實例324：</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸(製備自：實例320)，系統E，1.15分鐘，<math>MH^+</math> = 487，產量45 mg，64%</p> |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

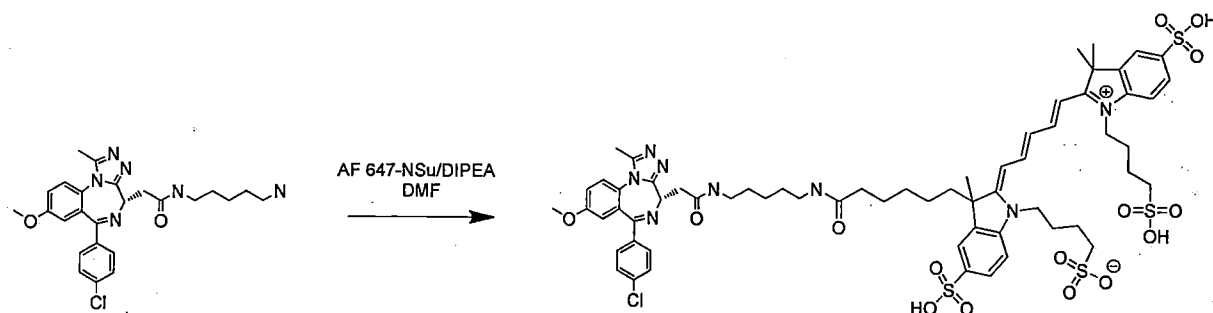
## 生物學資料

### 時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

使用時差式螢光共振能量轉移結合分析評定結合。其利用蛋白質N端之6 His純化標記物作為經銷螯合物(PerkinElmer AD0111)標記之抗-6 His抗體的抗原決定基，以使得銷可結合於充當供體螢光團之蛋白質。用Alexa Fluor647 標記溴域BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之小分子高親和力結合物(參考化合物X)且其充當FRET對中之受體。

**參考化合物X：** 4-((*Z*)-3-(6-((5-(2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-

4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)戊基)胺基)-6-側氧基己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)-3H-吡啶-1-鎗-2-基)戊-2,4-二烯-1-亞基)-3-甲基-5-磺基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸鹽)



向*N*-(5-胺基戊基)-2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺(其製法參見參考化合物J, WO2011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol)於DMF (40 μl)中之溶液中添加AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966 μmol)亦於DMF (100 μl)中之溶液。用DIPEA (1 μl, 5.73 μmol)鹼化混合物且於渦流混合器上攪拌隔夜。蒸發反應混合物至乾。將固體溶解於乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1 mL)中, 過濾, 施用於Phenomenex Jupiter C18製備型管柱且用以下梯度溶離(A = 0.1%三氟乙酸之水溶液, B= 0.1% TFA/90%乙腈/10%水): 流速= 10 ml/min., AU = 20/10 (214 nm): 5-35%, t=0分鐘: B = 5%; t=10分鐘: B = 5%; t=100分鐘: B = 35%; t=115分鐘: B = 100%(分離梯度: 0.33%/min)。

主要組分在範圍26-28%B溶離, 但似乎由兩個峰組成。藉由分析型HPLC (Spherisorb ODS2, 經60分鐘, 1至35%)分析應含有「兩種」組分之中間溶離份(F1.26): 單一組分在28%B下溶離。組合溶離份F1.25/26&27且蒸發至乾。用DMF轉移, 蒸發至乾, 用無水乙醚濕磨且在<0.2 mbar下乾燥藍色固體隔夜: 1.54 mg。

分析型HPLC (Spherisorb ODS2, 經60分鐘, 1至35%B):

MSM10520-1:  $[M+H]^+$  (觀察值): 661.8/-, 與M-29對應。此等於M-29之 $[(M+2H)/2]^+$ 質量計算值1320.984。其為用Alexa Fluor 647染料獲得之標準產生值, 且表示在質譜儀之條件下兩個亞甲基之理論損失。

分析原理: 在競爭性化合物不存在下, 激發鎔使供體在 $\lambda 618$  nm下發射, 其激發Alexa標記之溴域結合化合物, 從而引起可在 $\lambda 647$  nm下量測的增加之能量轉移。在可結合此等蛋白質之足夠濃度之化合物存在下, 相互作用遭破壞, 從而使螢光共振能量轉移發生可定量之下降。

使用突變之蛋白質評定本發明化合物與溴域BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之結合以偵測與溴域上結合域1 (BD1)或結合域2 (BD2)之差別結合。乙醯基離胺酸結合袋中此等單一殘基突變大大較低氟配體(參考化合物X)對突變域之親和力(對於非突變域>1000倍選擇性)。因此, 在最終分析條件下, 不能偵測到氟配體與突變域之結合, 隨後分析適合於測定化合物與單一非突變溴域之結合。

蛋白質產生: 使重組人類溴域[(BRD2 (1-473) (Y113A)及(Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A)及(Y348A)、BRD4 (1-477) (Y97A)及(Y390A)、及BRDT (1-397) (Y66A)及(Y309A)]表現於大腸桿菌細胞(對於BRD2/3/4, 在pET15b載體中, 且對於BRDT, 在pET28a載體中)中, 其中N端具有6-His標記物。使經His標記之溴域丸粒再懸浮於50 mM HEPES (pH7.5)、300 mM NaCl、10 mM 咪唑& 1  $\mu$ l/ml蛋白酶抑制劑混合物中, 使用音波處理自大腸桿菌細胞提取且使用鎳瓊脂糖高效管柱純化, 洗滌蛋白質, 隨後用20管柱體積之含有緩衝液50 mM HEPES (pH7.5)、150 mM NaCl、500 mM咪唑之0-500 mM咪唑之線性梯度溶離。藉由Superdex 200製備級尺寸排阻管柱完成最終純化。將經純化蛋白質儲存在-80℃下20 mM HEPES(pH 7.5)及100 mM NaCl中。藉由肽質量指紋譜確認蛋白質身分且藉由質量光譜測定法確認預

測之分子量。

溴域BRD2、3、4及T、BD1+BD2突變體分析之方案：將所有分析組分溶解於含有50 mM HEPES pH7.4、50 mM NaCl、5%甘油、1 mM DTT及1 mM CHAPS之緩衝液組合物中。溴域蛋白之最終濃度為10 nM且Alexa Fluor647配體在Kd下。預混合此等組分，將5 µl此反應混合物添加至Greiner 384孔黑色低容量微量滴定盤中含有50 nl各種濃度之測試化合物或DMSO媒劑(最終0.5% DMSO)的所有孔中，且在室溫下在黑暗中培育30分鐘。將5 µl含有1.5 nM最終濃度抗6His鎗螯合物之偵測混合物添加至所有孔中且再進行黑暗培育至少30分鐘。隨後於Envision讀盤儀( $\lambda_{ex} = 317$  nm，供體 $\lambda_{em} = 615$  nm；受體 $\lambda_{em} = 665$  nm；Dichroic LANCE dual)上讀取培養盤。在兩種發射波長下進行時差式螢光強度量測，計算受體/供體之比率且用於資料分析。將所有資料根據各培養盤上16個高(抑制劑對照-WO 2011/054846A1之實例11)及16個低(DMSO)對照孔之平均值標準化。隨後施用以下形式之四參數曲線擬合：

$$y = a + ((b-a)/(1 + (10^x/10^c)^d))。$$

其中『 $a$ 』為最小值，『 $b$ 』為希爾斜率(Hill slope)，『 $c$ 』為 $pIC_{50}$ ，且『 $d$ 』為最大值。

結果：除實例82、92、93、271、286及304外，所有實例均在以上BRD4分析中測試，且發現在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 在4.5至8.0範圍內，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 在4.4至7.2範圍內，實例21、24、48、60及302除外，其在BRD4 BD2分析中之 $pIC_{50} < 4.3$ 。發現實例303在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 為7.3，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.8。發現實例68在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.6，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.2。發現實例305在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 為7.3，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.4。發現實

例66在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.7，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 為5.9。發現實例303之乙二磺酸鹽在BRD4 BD1分析中平均 $pIC_{50}$ 為7.3，且在BRD4 BD2分析中平均 $pIC_{50}$ 為6.6。

#### 量測LPS誘導之自人類全血產生MCP-1

藉由toll樣受體促效劑(諸如細菌脂多糖(LPS))活化單核細胞使得可產生關鍵發炎性介體，包括MCP-1。此類路徑被廣泛認為是一系列自體免疫及發炎性病徵之病理生理學的關鍵。於含有肝素鈉(Leo Pharmaceuticals)之管中收集血液(每毫升血液10個單位肝素)。製備96孔複合盤，其於100% DMSO中含有1  $\mu$ L測試樣品(考慮到供體可變性，製備兩個重複樣)。將130  $\mu$ L全血分配於96孔複合盤之各孔中且在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培育30分鐘。將10  $\mu$ L於PBS中製備之脂多糖(來自沙門氏菌(*Salmonella typhosa*); L6386)(最終分析濃度200 ng/mL)添加至複合盤之各孔中。隨後將培養盤置於37°C 5% CO<sub>2</sub>下潮濕的初級細胞培育箱中18-24小時。將140  $\mu$ L PBS添加至含有血液之複合盤之所有孔中。隨後密封培養盤且在2500 rpm下離心10分鐘。將25  $\mu$ L細胞上清液置於預先塗有人類MCP-1捕捉抗體之96孔MSD盤中。密封培養盤且置於600 rpm下之震盪器上1小時(室溫)。將25  $\mu$ L用MSD SULFO-TAG<sup>TM</sup>試劑標記之抗人類MCP-1抗體添加至MSD盤之各孔中(50 $\times$ 儲備液用稀釋劑100 1:50稀釋，最終分析濃度為1  $\mu$ g/mL)。隨後再密封培養盤且再震盪一小時，隨後用PBS洗滌。隨後將150  $\mu$ L 2 $\times$ MSD讀取緩衝液T(儲備液4 $\times$ MSD讀取緩衝液T用去離子化水50:50稀釋)添加至各孔中且於MSD Sector Imager 6000上讀取培養盤。由資料產生各化合物之濃度反應曲線且計算 $pIC_{50}$ 值。

結果：在以上分析中測試所有實例(除實例2-11、13、15-36、38-62、65、67、69-79、81-88、90、91、93-94a、95-99、137-143、145、147、150-156、184-190、192-210、234-247、271、285-286、

288、293、301-302、304、310、313及324外)且發現平均 $pIC_{50}$ 在4.6至8.8範圍內。實例303之平均 $pIC_{50}$ 為7.6。實例68之平均 $pIC_{50}$ 為5.4。實例305之平均 $pIC_{50}$ 為8.0。實例66之平均 $pIC_{50}$ 為6.0。實例303之乙二磺酸鹽之平均 $pIC_{50}$ 為7.5。

此等資料展示以上全血分析中測試之溴域抑制劑抑制關鍵發炎性介體MCP-1之產生。

#### 由hCES-1水解

藉由羧酸酯酶1 (CES1)水解含ESM之BET抑制劑為傳遞靶向分子之一個態樣。使用HPLC分析測定藉由重組人類CES1水解某些本發明化合物之速率。自Novoprotein, Summit, New Jersey, USA (目錄號C450)獲得人類細胞中表現且純化至均質之重組人類CES1 (Gly18-Glu563, C端帶有聚組胺酸標記物)。在384孔盤中, 在20°C下, 於50 mM磷酸鈉pH 7.5/100 mM NaCl之緩衝液中進行反應。分析使用固定濃度之測試化合物(50  $\mu$ M)及CES1 (50 nM), 且反應時程藉由在增加之時間藉由添加甲酸降低pH值來終止樣品反應獲得。隨後, 藉由HPLC, 使用50×2 mm C18 5  $\mu$ M逆相管柱(Phenomenex Gemini), 在1 ml/min之流速下, 使用含有0.1%甲酸之乙腈之水溶液的梯度來分析經終止反應之樣品以解析來自未水解之酯的產物酸。使用300 nm波長下之吸光度監測層析。使用經積分峰面積測定所形成產物之百分比且將其用於測定反應之初始速率。在此等條件下, CES1對各測試化合物之特定活性(單位 $\mu$ M/min/ $\mu$ M)藉由反應之初始速率除以CES1濃度獲得。

結果：實例1、5、13、14、98、100、102、104、109a、110、112、116、119、120、124、125、127、128、136、139、139a/b、140、141、143、146、147、155、157、159、160、168、173、181a、184、187、189、211、219-222、225a/b、228、228a/b、

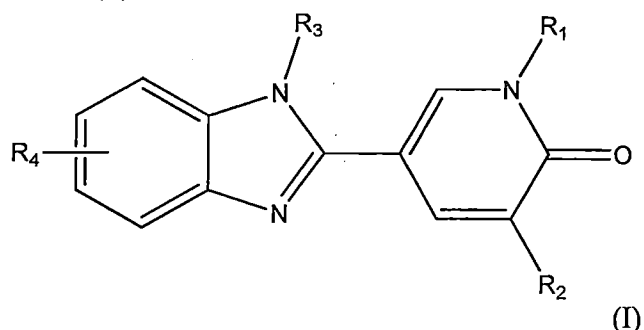
229a/b、230、250、258-259、263、268、287、289、303及305在以上分析中之水解速率為0.05至30.92(每分鐘每微莫耳濃度CES1水解之測試化合物的微莫耳濃度數)。實例303在以上分析中之平均水解速率之0.21 (n=2)。實例305在以上分析中之平均水解速率為0.31 (n=2)(每分鐘每微莫耳濃度CES1水解之測試化合物的微莫耳濃度數)。測試了實例16、138、156、212、214、216及162a，但在此分析中無可偵測水解水準。

**【符號說明】**

無

# 申請專利範圍

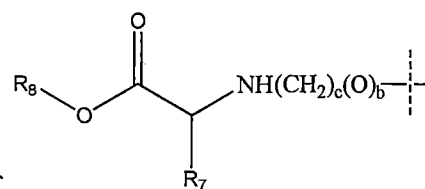
1. 一種式(I)化合物或其鹽，



其中

$R_1$ 及 $R_2$ 各獨立地為氫或甲基，其限制條件為 $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者為甲基；

$R_3$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、環烷基、雜環烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ；



$R_4$ 連接於苯并咪唑之5或6位置且表示

$R_5$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$ ；

$R_6$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羥基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、鹵基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 及 $-COCH_3$ ；

$R_7$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_g$ 環烷基、 $-(CH_2)_h$ 雜環烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ；

$R_8$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基、雜環烷基或 $-CHR_{16}R_{17}$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經 $C_{1-3}$ 烷氧基取代，且其中 $R_{16}$ 為氫或 $C_{1-3}$ 烷基，

且R<sub>17</sub>為環烷基或雜環烷基；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>及R<sub>18</sub>各獨立地為氫或C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sub>13</sub>為氫、羥基、-CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>、鹵基、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、1*H*-咪唑-4-基、-SH、-SeH、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基或4-羥基苯基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基可視情況經以下基團取代：鹵基、羥基、-NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>或-SCH<sub>3</sub>；

a為0、1、2或3；

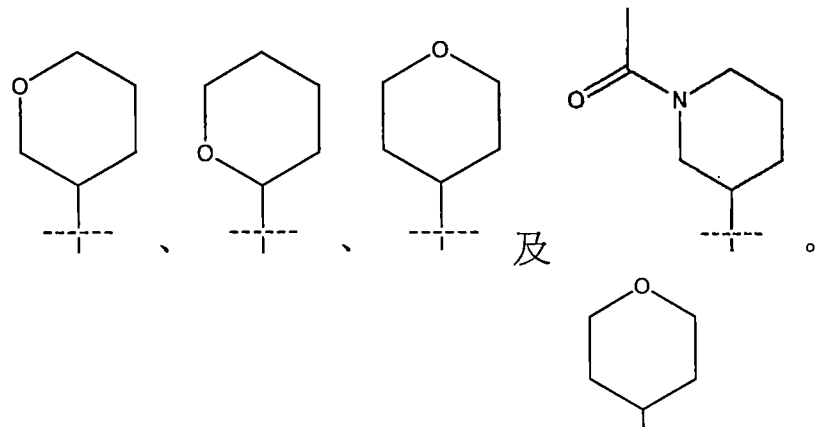
b為0或1；

c為1、2或3，其限制條件為當b為1時，c為2或3；

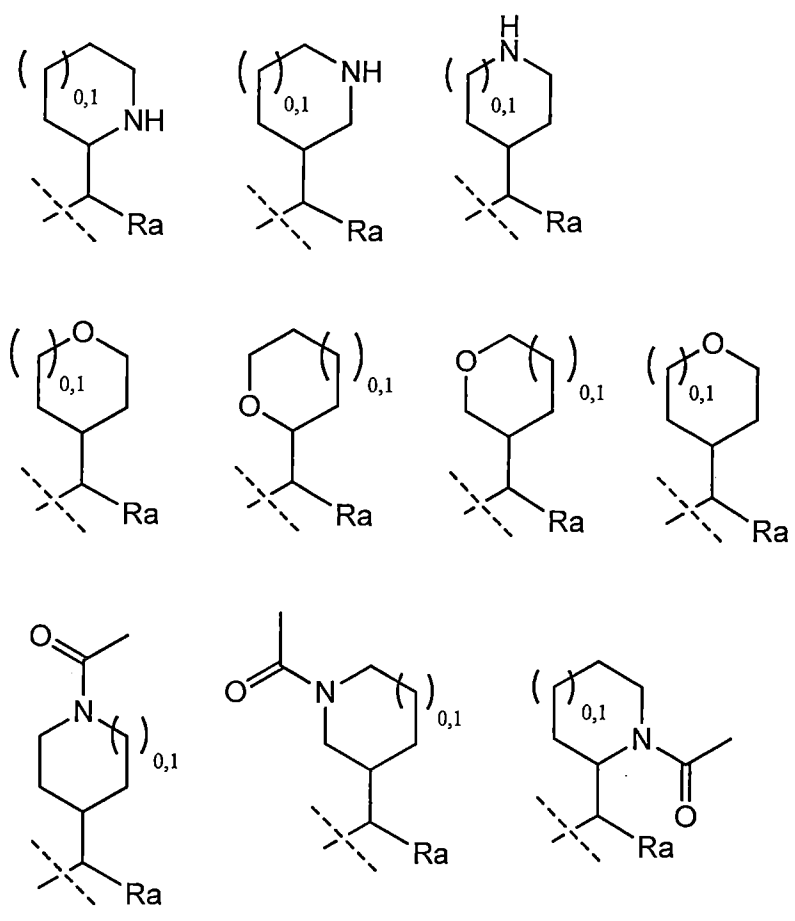
d及e各獨立地為1或2；且

g及h各獨立地為0、1或2。

- 2. 如請求項1之化合物，其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>各為甲基。
- 3. 如請求項1或請求項2之化合物，其中R<sub>3</sub>表示5或6員雜環烷基或基團-CHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>，其中R<sub>5</sub>表示氫或C<sub>1-3</sub>烷基及R<sub>6</sub>表示5或6員雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經C<sub>1-3</sub>烷基或-COCH<sub>3</sub>取代。
- 4. 如請求項3之化合物，其中R<sub>6</sub>選自由以下組成之群：

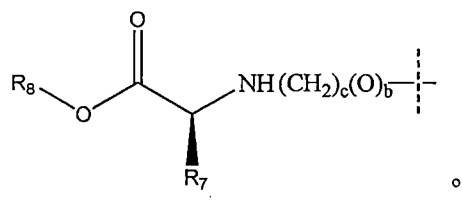


- 5. 如請求項3之化合物，其中R<sub>6</sub>為：
- 6. 如請求項3之化合物，其中R<sub>3</sub>選自由以下組成之群：



其中 $R_a$ 為氫或 $C_{1-3}$ 烷基。

- 7. 如請求項3之化合物，其中 $R_5$ 為氫。
- 8. 如請求項1或2之化合物，其中 $R_3$ 為 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ， $R_5$ 為 $-(CH_2)_dOR_9$ ， $a$ 為0且 $R_6$ 為 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 。
- 9. 如請求項8之化合物，其中 $R_5$ 與 $R_6$ 各表示 $-CH_2OCH_3$ 。
- 10. 如請求項1或2之化合物，其中 $R_4$ 連接於該苯并咪唑之5位置。
- 11. 如請求項1或2之化合物，其中 $b$ 為0。
- 12. 如請求項1或2之化合物，其中 $c$ 為1。
- 13. 如請求項1或2之化合物，其中 $R_4$ 表示：



- 14. 如請求項1或2之化合物，其中 $R_7$ 為氫、甲基、異丙基、第二丁基、異丁基、 $-CH_2-$ 苯基、 $-CH_2-4-$ 羟基苯基、 $-CH_2OH$ 、-

CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>SeH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>-1*H*-咪唑-4-基。

15. 如請求項14之化合物，其中R<sub>7</sub>為異丙基、第二丁基或-CH(CH<sub>3</sub>)OH。
16. 如請求項15之化合物，其中R<sub>7</sub>為-CH(CH<sub>3</sub>)OH。
17. 如請求項1或2之化合物，其中R<sub>8</sub>為氫。
18. 如請求項1或2之化合物，其中R<sub>8</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基或環烷基。
19. 如請求項18之化合物，其中R<sub>8</sub>為異丙基、異丁基或環戊基。
20. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

(2S,3R)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3*S*)-噁烷-3-基甲基]-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S,3R)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸第三丁酯；

(2S,3R)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸2-甲基丙酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-[(1-{[(3R)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]胺基}-3-甲基丁酸丙-2-基酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-甲氧基丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸 2,2-二甲基丙酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸環丁酯；

(2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)胺基]丙酸環戊酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-[(1-{[(3S)-1-乙醯基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

(2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)胺基)-3-羥基丁酸丙-2-基酯；

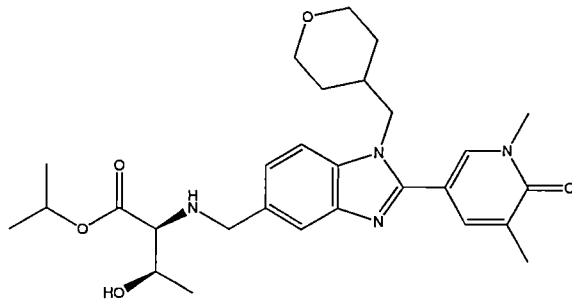
(2R,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)胺基)-3-羥基

丁酸環丁酯；及

(2*S*,3*R*)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)胺基]-3-羥基丁酸(3*S*)-氧雜環戊烷-3-基酯，

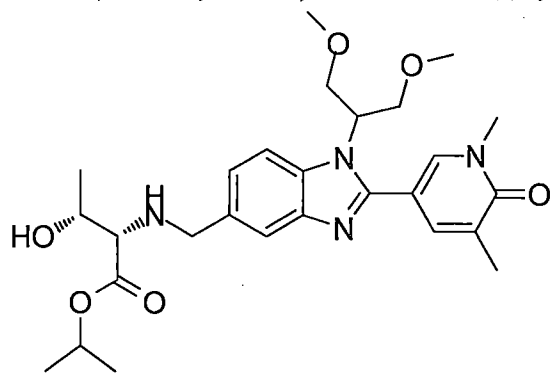
或其鹽。

21. 如請求項1之化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



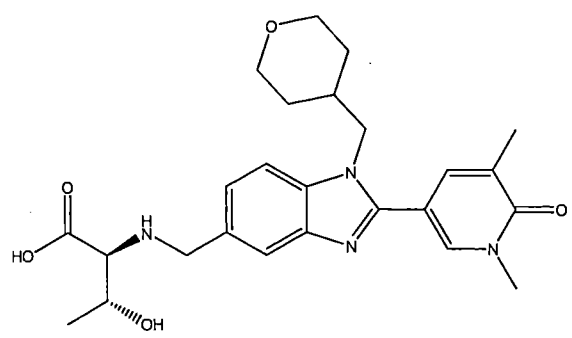
或其鹽。

22. 如請求項1之化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯：



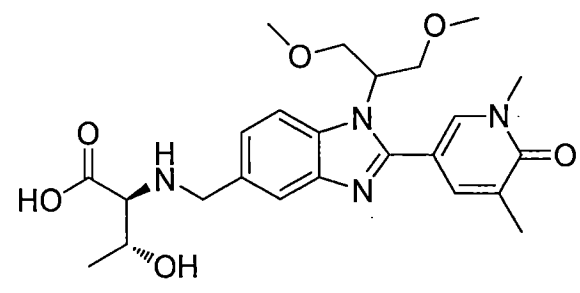
或其鹽。

23. 如請求項1之化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：



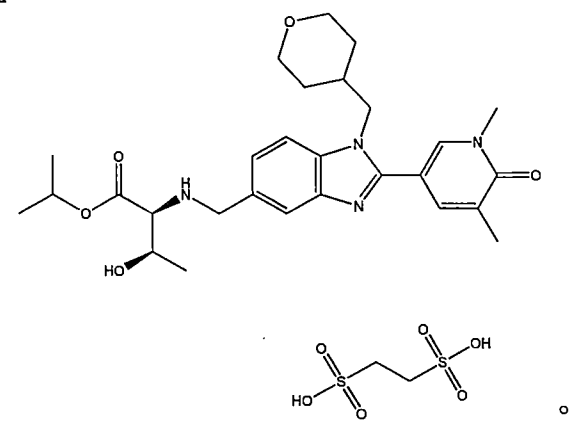
或其鹽。

24. 如請求項1之化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：



或其鹽。

25. 如請求項1、2及20至24中任一項之化合物，其為醫藥學上可接受之鹽的形式。
26. 如請求項1之化合物，其為下式之(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸異丙酯的1,2-乙烷二磺酸鹽：



27. 如請求項26之化合物，其為實質上結晶形式。

28. 如請求項27之化合物，其特徵為在5.4、8.8、9.9、11.6、13.8、16.9、18.0、16.6、19.1、19.4、19.8、20.4、20.9、21.3、22.0、22.4、22.9、23.4、24.9及25.1度 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 實驗誤差之 $2\theta$ 值處具有顯著X射線粉末繞射(XRPD)峰。
29. 如請求項1、2及20至24中任一項之化合物，其為游離鹼形式。
30. 如請求項1、2及20至24中任一項之化合物，其用於療法中。
31. 如請求項1、2及20至24中任一項之化合物，其用於治療類風濕性關節炎。
32. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至29中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。
33. 一種如請求項1至29中任一項之化合物之用途，其用於製造治療類風濕性關節炎之藥物。
34. 一種如請求項1至29中任一項之化合物之用途，其用於製造治療自體免疫或發炎性疾病或癌症之藥物。