



(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 201213332 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100122237

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

A61P31/16 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/24 美國

61/358,122

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴鮑格魯 柯林 BABAOGU, KERIM (US)；布珍洛 康斯坦汀 BOOJAMRA, CONSTANTINE G. (US)；艾森柏格 尤吉尼 EISENBERG, EUGENE J. (US)；許漢中 HUI, HON CHUNG (US)；麥克曼 李查德 MACKMAN, RICHARD L. (GB)；帕里須 傑 PARRISH, JAY P. (US)；珊吉 麥可 SANGI, MICHAEL (US)；桑德斯 奧利佛 SAUNDERS, OLIVER L. (US)；賽吉兒 達斯汀 SIEGEL, DUSTIN (US)；史波倫迪歐 大衛 SPERANDIO, DAVID (US)；楊海 YANG, HAI (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 678 頁

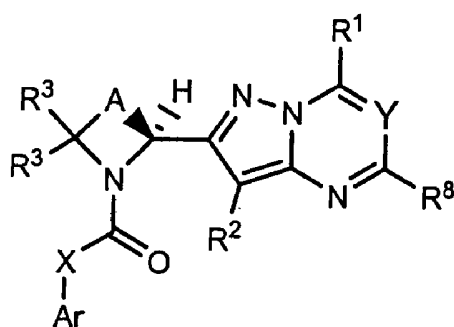
(54)名稱

抗病毒治療用的吡唑並 [1,5-a] 嘧啶類

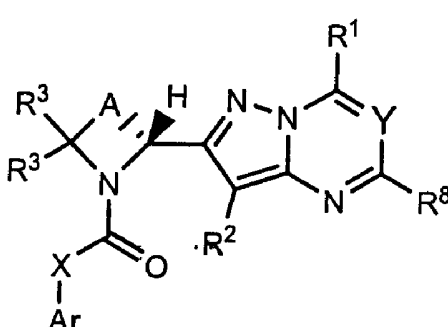
PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57)摘要

本發明提供式 I 或式 II 之化合物：

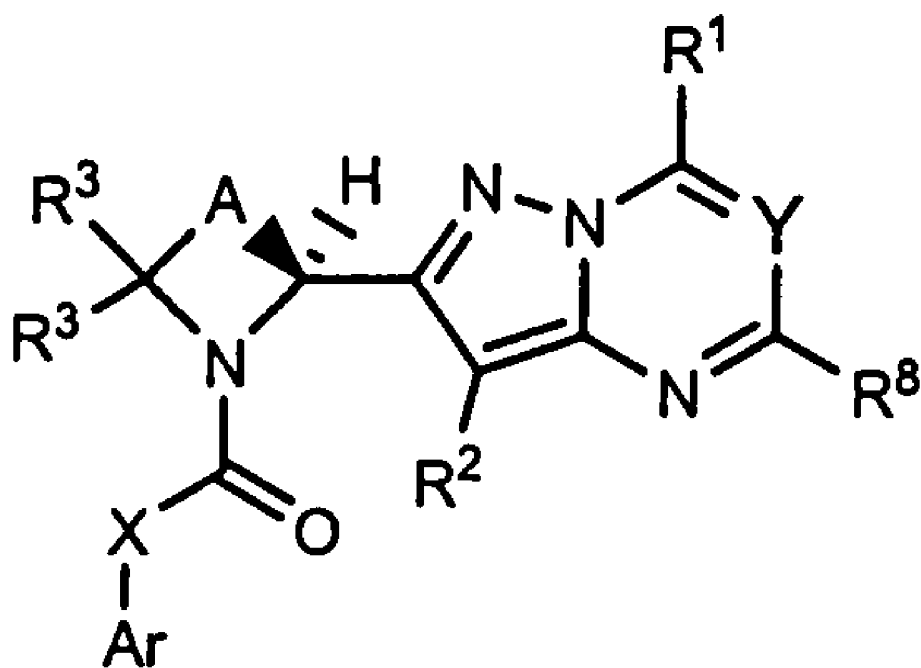


式 I

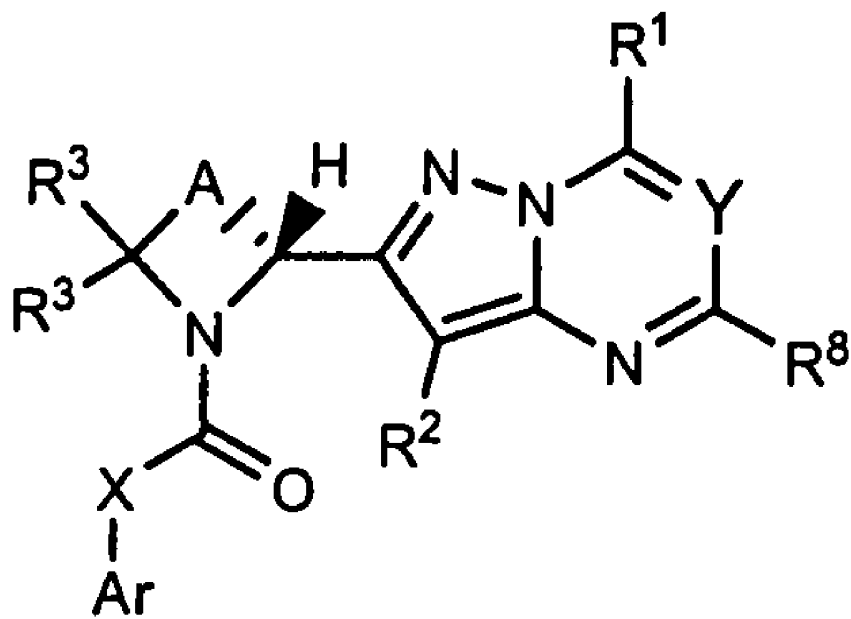


式 II

或其藥學上可接受之鹽或酯，如文中所述。化合物和其組成物係用於治療肺炎病毒亞科 (Pneumovirinae) 病毒感染。所提供之化合物、組成、和方法特別用於治療人類呼吸道合胞病毒感染。



式 I



式 II



(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 201213332 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100122237

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

A61P31/16 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/24 美國

61/358,122

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴鮑格魯 柯林 BABAOGU, KERIM (US)；布珍洛 康斯坦汀 BOOJAMRA, CONSTANTINE G. (US)；艾森柏格 尤吉尼 EISENBERG, EUGENE J. (US)；許漢中 HUI, HON CHUNG (US)；麥克曼 李查德 MACKMAN, RICHARD L. (GB)；帕里須 傑 PARRISH, JAY P. (US)；珊吉 麥可 SANGI, MICHAEL (US)；桑德斯 奧利佛 SAUNDERS, OLIVER L. (US)；賽吉兒 達斯汀 SIEGEL, DUSTIN (US)；史波倫迪歐 大衛 SPERANDIO, DAVID (US)；楊海 YANG, HAI (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 678 頁

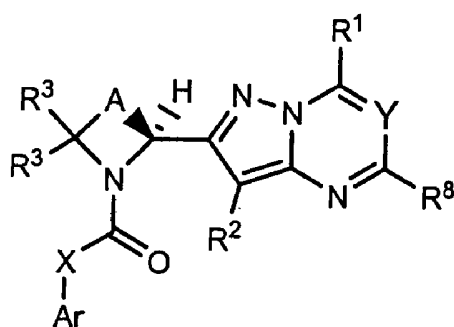
(54)名稱

抗病毒治療用的吡唑並 [1,5-a] 嘧啶類

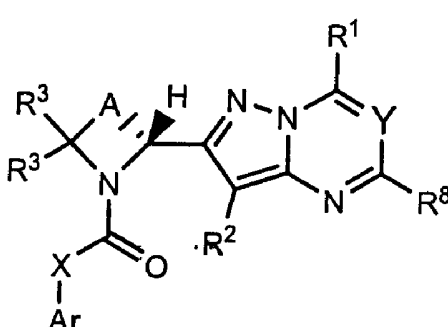
PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57)摘要

本發明提供式 I 或式 II 之化合物：



式 I



式 II

或其藥學上可接受之鹽或酯，如文中所述。化合物和其組成物係用於治療肺炎病毒亞科 (Pneumovirinae) 病毒感染。所提供之化合物、組成、和方法特別用於治療人類呼吸道合胞病毒感染。

六、發明說明：

有關申請案的相互參照

此申請案主張 2010 年 6 月 24 日申請之 U.S.申請案序號 61/358122 之優先權的利益。

【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於用於治療肺炎病毒亞科(*Pneumovirinae*)病毒感染之方法和化合物，特別是用於治療呼吸道合胞病毒感染之方法和核苷。

【先前技術】

肺炎病毒亞科病毒為反義單股(negative-sense, single-stranded)RNA 病毒，其負責許多流行的人類和動物疾病。病毒的肺炎病毒亞科次家族(sub-family)為副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)家族的一部份，且包括人類呼吸道合胞病毒(HRSV)。幾乎所有的孩子在其第二個生日之前皆已有 HRSV 感染。HRSV 是具有 0.5% 至 2% 需要住院治療之嬰兒和孩童感染者之下呼吸道感染的重要原因。患有慢性心臟、肺病的老人和成年人或免疫受抑制的老人和成年人亦具有發展為嚴重的 HRSV 疾病的高風險(<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>)。目前沒有疫苗能夠預防 HRSV 感染。單株抗體帕利珠單抗(palivizumab)是可用於免疫預防，但其使用限於高風險性的嬰幼兒，例如，早產兒，或有先天性心臟或肺病者，且一般使用成本常常是過

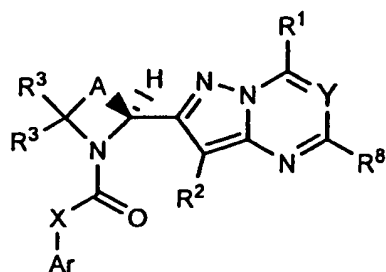
高的。此外，核苷類似物利巴韋林(ribavirin)已批准作為唯一的抗病毒劑以治療 HRSV 感染，但效果有限。因此，需要有抗肺炎病毒亞科療法。

某些消旋苯基(2-(吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮化合物為 Asinex 公司所發售(101 N. Chestnet St., Winston-Salem, NC 27101)，但這些化合物用於治療肺炎病毒亞科病毒感染的效用尚未被揭示。

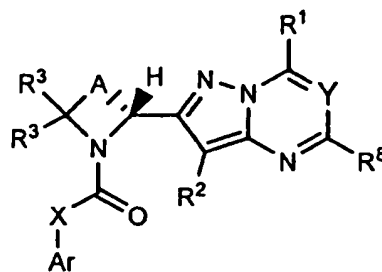
【發明內容】

所提供係是用於治療肺炎病毒亞科病毒家族所引起之感染的方法和化合物。

在一方面中，本發明提供式 I 或式 II 之化合物：



式 I



式 II

或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 爲 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 爲 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 爲 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地爲 H、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經

下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

與該 Ar 的必要(obligate)羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(C(R^5)_2)_m-$ 基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基任意地經 1 或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{11} 或 R^{12} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_8) 碳環基烷基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{14} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、
 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 或 $\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；和

其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 I 或式 II 之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 I 或式 II 之化合物的消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多形體、偽多形體、非晶形、水合物

或溶劑化物、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 I 或式 II 之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 I 或式 II 之化合物的消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多形體、偽多形體、非晶形、水合物或溶劑化物、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予混有藥學上可接受之稀釋劑或載劑的治療有效量之式 I 或式 II 之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予混有至少一種額外治療劑的治療有效量之式 I 或式 II 之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之含有下列成分之組合藥劑：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 I 或式 II 之化合物；或其藥學上可接受之鹽或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種具有抗肺炎病毒亞科病毒感染之活性的額外治療劑。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之含有下列成分之組合藥劑：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 I 或式 II 之化合物；或其藥學上可接受之鹽或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種具有對呼吸道合胞病毒感染之活性的額外治療劑。

於另一實施態樣中，所提供係是式 I 或式 II 之化合物或其藥學上可接受之鹽和/或酯之用途，其係用於治療肺炎病毒亞科病毒或呼吸道合胞病毒所引起之病毒感染。

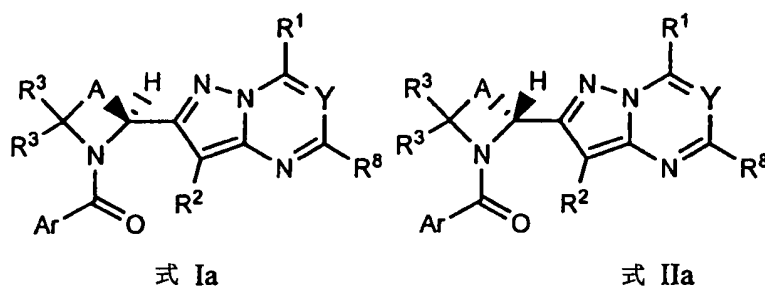
於另一方面中，本發明亦提供用於製備本發明之式 I 或式 II 化合物之文中所揭示之方法和新穎中間體。

於其他方面中，提供用於本發明之合成、分析、分離、單離、純化、鑑定和試驗的方法。

【實施方式】

現將詳細參考本發明之某些實施態樣，其實例係被說明於所附之描述、結構和化學式。雖然本發明將配合所列舉之實施態樣予以描述，將理解的是，其不欲用於將本發明限制至該等實施態樣。相反地，本發明欲涵蓋所有的替代物、修改、及相等物，其可被含括在如文中所述之本发明的全範圍內。

於一實施態樣中，所提供係是式 Ia 或式 IIa 所示之式 I 或式 II 之化合物：



或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-S(O)_p-$ ；

n 為 3 或 4；

p 各自為 1 或 2；

Y 為 N 或 CR^7 ；

Ar 為任意地經 1 至 5 個 R^6 取代之 C_6-C_{20} 芳基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團

置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 4 個 R⁴ 可一起形成任意經取代之 C₆ 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R⁴ 可一起形成 (C₃-C₇) 環烷基環，其中該 (C₃-C₇) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 2 個 R⁶ 可一起形成 (C₃-C₇) 環烷基環，其中該 (C₃-C₇) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R³ 一起形成鍵或 -(C(R⁵)₂)_m-基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R² 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 鹵烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇) 環烷基或 (C₄-C₈) 碳環基烷基；

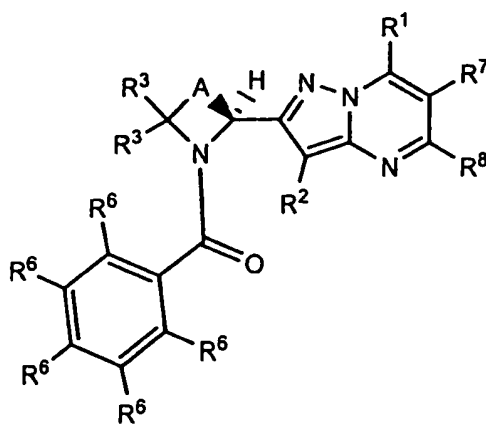
R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₄-C₈) 碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基 (C₁-C₈) 烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；和

其中每個 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹ 或

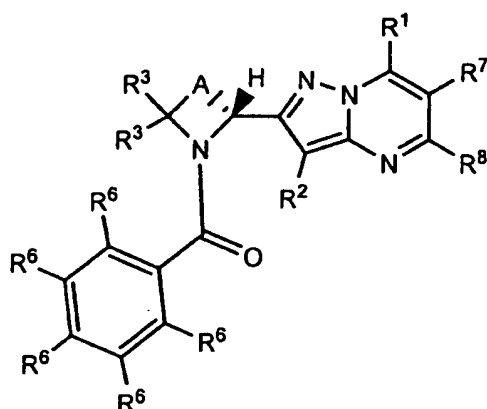
R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 或 OR^a 。

於式 Ia 或 IIa 的一實施態樣中，A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-(C(R^4)_2)_4-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H、任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基、或 OH。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H 或 CH_3 。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基、任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基或任意地經取代之 (C_4-C_8) 碳環基烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^8 任意地經取代之環丙基。

於一實施態樣中，所提供係是式 III 或式 IV 所示之式 I 或式 II 之化合物：



式 III



式 IV

或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-S(O)_p-$ ；

n 為 3 或 4；

p 各自為 1 或 2；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基、 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置

換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 4 個 R⁴ 可一起形成任意經取代之 C₆ 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R⁴ 可一起形成 (C₃-C₇) 環烷基環，其中該 (C₃-C₇) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

R^a 各自獨立地為 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 鹵烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇) 環烷基或 (C₄-C₈) 碳環基烷基；

R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₄-C₈) 碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基 (C₁-C₈) 烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；和

其中每個 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹ 或 R¹² 的 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 鹵烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、芳基 (C₁-C₈) 烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇) 環烷基或 (C₄-C₈) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、SH、SR^a、S(O)_pR^a 或 OR^a。

於式 III 或 IV 之一實施態樣中，化合物為式 III 所示。於此實施態樣的另一方面中，A 為 -(C(R⁴)₂)₃-。於此實

施態樣的另一方面中，A 爲 $-(C(R^4)_2)_4-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 爲 $-C(R^4)_2OC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 爲 $-C(R^4)_2SC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 爲 $-C(R^4)_2S(O)_pC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 各自爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^2 爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 爲任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物爲式 III 所示，其中 A 爲 $-(C(R^4)_2)_3-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自爲 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 爲任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 爲甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^3 各自爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^2 爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 爲任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 爲 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 爲 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 爲 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 爲鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 爲 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 爲任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 爲甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 爲 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中

， R^3 和 R^2 各自為 H。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物為式 III 所示，其中 A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ ，且 R^3 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物為式 III 所示，其中 A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ ，且 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^3 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施

態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。

於式 III 或 IV 之一實施態樣中，化合物為式 IV 所示。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-(C(R^4)_2)_4-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-C(R^4)_2OC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-C(R^4)_2SC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-C(R^4)_2S(O)_pC(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物為式 IV 所示，其中 A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^3 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實

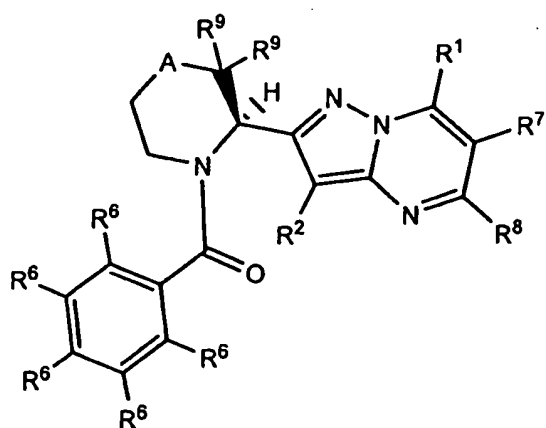
施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之(C_3-C_7)環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之(C_1-C_8)烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物為式 IV 所示，其中 A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ ，且 R^3 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為任意地經取代之(C_1-C_8)烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^4 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之(C_3-C_7)環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之(C_1-C_8)烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為

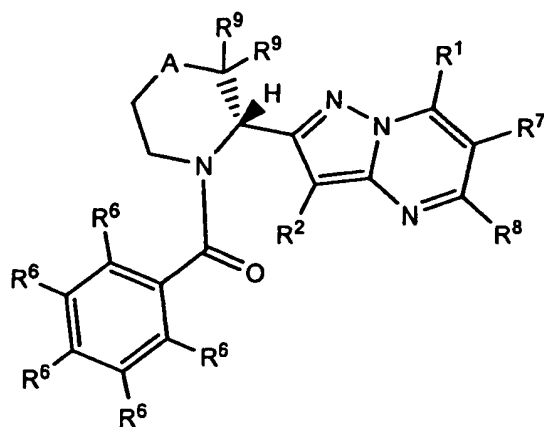
OR¹¹。

於式 III 或 IV 之另一實施態樣中，化合物為式 IV 所示，其中 A 為 $-(C(R^4)_2)_3-$ ，且 R² 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，R⁴ 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁴ 為任意地經取代之 (C₁-C₈) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁴ 為甲基。於此實施態樣的另一方面中，R³ 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，R⁸ 為任意地經取代之 (C₃-C₇) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 為 H。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 為任意地經取代之 (C₁-C₈) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 為甲基。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 為 OR¹¹。

於另一實施態樣中，所提供係是式 V 或式 VI 所示之式 I 或式 II 之化合物：



式 V



式 VI

或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-C(R^4)_2-$ 、 $-(C(R^4)_2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-S(O)_p-$ ；

p 各自為 1 或 2；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷

基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀芳基、C₂-C₂₀雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基；

R^a 各自獨立地為(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀芳基、C₂-C₂₀雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基；

R⁹ 各自獨立地為 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基；

R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀芳基、C₂-C₂₀雜環基、(C₃-C₇)環烷基、(C₄-C₈)碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基(C₁-C₈)烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；且

其中每個 R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹ 或 R¹² 的(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀芳基、C₂-C₂₀雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、SH、SR^a、S(O)_pR^a 或 OR^a。

於式 V 或 VI 之一實施態樣中，化合物為式 V 所示。於此實施態樣的另一方面中，A 為-(C(R⁴)₂)₂-。於此實施態樣的另一方面中，A 為-C(R⁴)₂-。於此實施態樣的另一

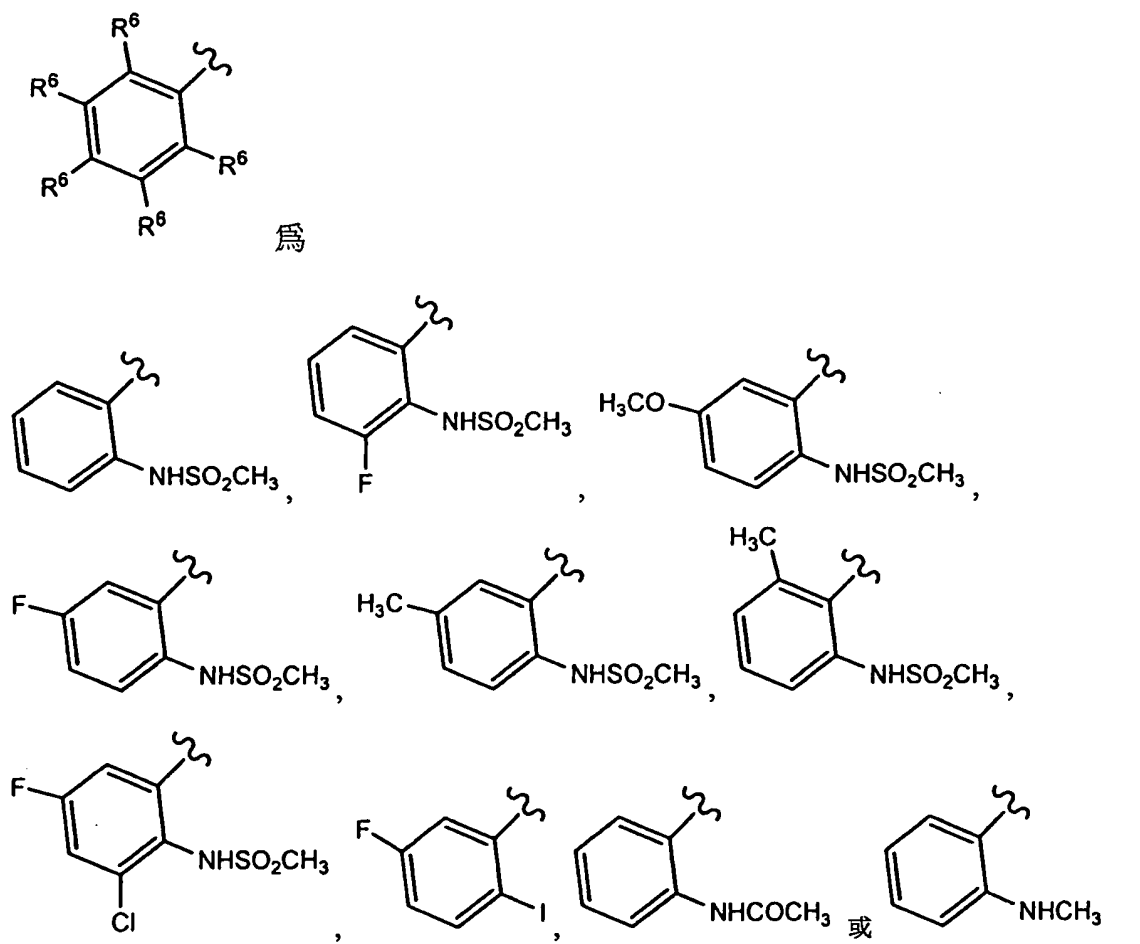
方面中，A 爲 -O-。於此實施態樣的另一方面中，A 爲 -S-。
 於此實施態樣的另一方面中，A 爲 -S(O)_p-。於此實施態樣的另一方面中，R² 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，R⁸ 爲任意地經取代之 (C₃-C₇) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 -NR¹¹S(O)_pR^a。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 NR¹¹C(O)R¹¹。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 NR¹¹R¹²。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲鹵素。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 爲任意地經取代之 (C₁-C₈) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 爲甲基。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 爲 OR¹¹。於此實施態樣的另一方面中，R³ 和 R² 各自爲 H。

於式 V 或 VI 之另一實施態樣中，化合物爲式 V 所示，其中 A 爲 -C(R⁴)₂-。於此實施態樣的另一方面中，各自 R⁴ 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R⁴ 爲任意地經取代之 (C₁-C₈) 烷基，且剩餘的 R⁴ 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R⁴ 爲 CH₃，且剩餘的 R⁴ 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，R² 爲 H。於此實施態樣的另一方面中，R⁸ 爲任意地經取代之 (C₃-C₇) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 -NR¹¹S(O)_pR^a。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 NR¹¹C(O)R¹¹。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲 NR¹¹R¹²。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R⁶ 爲鹵素。於此實施態樣的另一方面中，R¹ 爲 H。於此實施態樣的另一方面中

， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^9 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為甲基。

於式 V 或 VI 之另一實施態樣中，化合物為式 V 所示，其中 A 為 $-C(R^4)_2-$ ，且 R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為 CH_3 ，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 CH_3 。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NHSO_2CH_3$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OH。於此實施態樣的一方面中， R^1 為任意地經取代

之 (C_1-C_8) 烷基，且 R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。
 於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基，且 R^8 為環丙基。
 於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，各自 R^9 為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為甲基。於此實施態樣的一方面中，



於式 V 或 VI 之一實施態樣中，化合物為式 VI 所示。
 於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-(C(R^4)_2)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-C(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-O-$ 。於此實施態樣的另一方面中，A 為

-S-。於此實施態樣的另一方面中，A 為 $-S(O)_p-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。

於式 V 或 VI 之另一實施態樣中，化合物為式 VI 所示，其中 A 為 $-C(R^4)_2-$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為 CH_3 ，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣之另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中

， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^9 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為甲基。

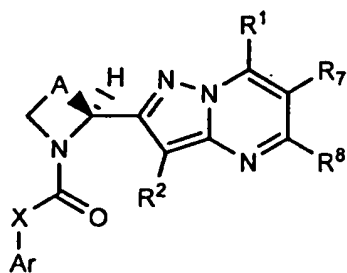
於式 V 或 VI 之另一實施態樣中，化合物為式 VI 所示，其中 A 為 $-C(R^4)_2-$ ，且 R^2 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^4 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^4 為 CH_3 ，且剩餘的 R^4 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NR^{11}R^{12}$ 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為鹵素。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為甲基。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中，至少 1 個 R^6 為 $NHSO_2CH_3$ 。於此實施態樣的另一方面中， R^1 為 OR^{11} 。於此實施態樣的另一方面中， R^3 和 R^2 各自為 H。於此實施態樣的另一方面中， R^9 各自

為 H。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的另一方面中，1 個 R^9 為 H，且其餘的 R^9 為甲基。

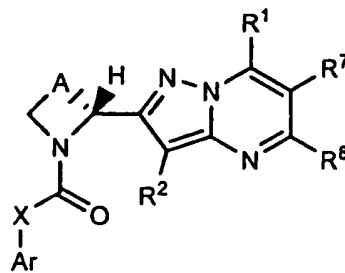
於式 I-VI 化合物之另一實施態樣中， R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 為 H、 OR^{11} 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、或 (C_2-C_8) 炔基。於此實施態樣的一方面中， R^7 和 R^8 各自為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為 H，且 R^7 或 R^8 的其餘者為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的一方面中， R^7 為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，且 R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^7 為 H，且 R^8 為任意地經取代之 (C_3-C_7) 環烷基。於此實施態樣的另一方面中， R^7 為 H，且 R^8 為環丙基。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為鹵素，且 R^7 或 R^8 的其餘者為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為 OR^{11} ，且 R^7 或 R^8 的其餘者為任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基。

。於此實施態樣的一方面中， R^7 和 R^8 各自為 CH_3 。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為 H ，且 R^7 或 R^8 的其餘者為 CH_3 。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為鹵素，且 R^7 或 R^8 的其餘者為 CH_3 。於此實施態樣的一方面中， R^7 或 R^8 中之一者為 OR^{11} ，且 R^7 或 R^8 的其餘者為 CH_3 。

於另一實施態樣中，所提供係是式 VII 或式 VIII 所示之式 I 或式 II 之化合物：

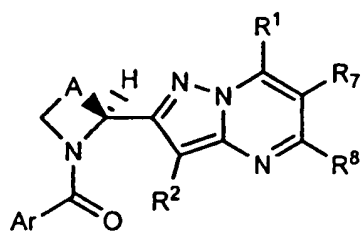


式 VII

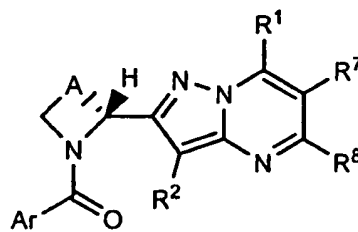


式 VIII

於另一實施態樣中，所提供係是式 VIIa 或式 VIIIa 所示之式 I 或式 II 之化合物：

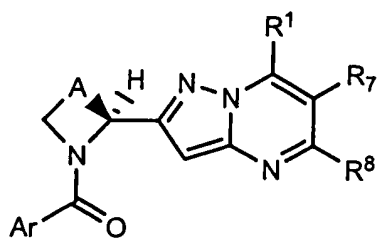


式 VIIa

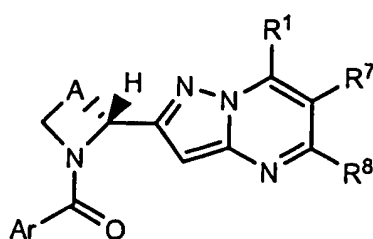


式 VIIIa

於另一實施態樣中，所提供係是式 VIIb 或式 VIIIb 所示之式 I 或式 II 之化合物：

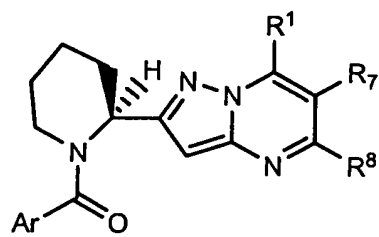


式 VIIb

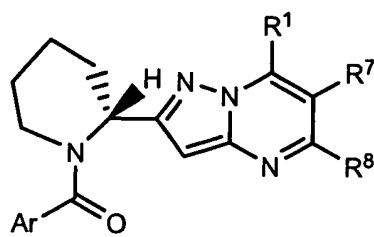


式 VIIIb

於另一實施態樣中，所提供係是式 VIIc 或式 VIIIc 所示之式 I 或式 II 之化合物：

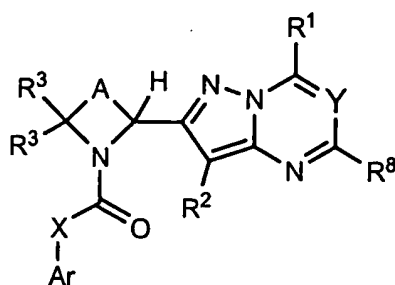


式 VIIc



式 VIIIc

於另一實施態樣中，所提供係是式 IX 化合物：



式 IX

或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 爲 3、4、5 或 6；

p 各自爲 1 或 2；

Ar 爲 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 爲 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 爲 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地爲 H 、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(C(R^5)_2)_m-$ 基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{11} 或 R^{12} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_8) 碳環基烷基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{14} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 或 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ ；且

其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

所提供的化合物不為：

(2-氟苯基)(2-(5-甲基-7-(三氟甲基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮；

2-(7-羥基-5-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

4-氟-3-(2-(7-羥基-5-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌

啖 -1-羰基)-N-甲基苯磺醯胺；

N-(2-(2-(7-羥基-5-甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；

(2-(5-乙基-7-羥基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

N-(2-(2-(5-乙基-7-羥基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；

(2-(7-羥基-5,6-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

N-(2-(2-(7-羥基-5,6-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；或

(2-(6-氟-7-羥基-5-甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮。

下面針對基團、取代基和範圍所列示之特定定義僅用於說明；其不會排除其他的清楚定義或針對基團和取代基所定義之範圍內的其他定義。下面所列示之特定定義係針對式 I-IX 化合物的特定定義。欲理解的是，通式包括針對該式之所有次化學式(subformula)。因此，式 VII 包括式 VIIa、VIIb 和 VIIc，除非另有指明，且式 I-IX 包括式 I、Ia、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIII、VIIIa、VIIIb、VIIIc 和 IX，除非另有指明。

於一實施態樣中，本發明包括式 I 化合物。

於另一實施態樣中，本發明包括式 VII 化合物。

R² 的特定定義為 H。

R^3 的特定定義為 H。

Y 的特定定義為 CR^7 。

R^7 的特定定義為 H、鹵素或 (C_1-C_8) 烷基。

R^7 的另一特定定義為 H、氟、甲基或乙基。

R^7 的另一特定定義為甲基。

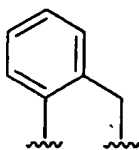
n 的特定定義為 3 或 4。

一特定群組之化合物為下述化合物：其中 R^4 為 H 或任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，或在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環。

一特定群組之化合物為下述化合物：其中 1 個 R^4 基團為 H、 CH_3 或 CF_3 ，且剩餘的 R^4 基團為 H。

R^4 的另一特定定義為 H。

A 的特定定義為 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 或結構：



A 的另一特定定義為 $-(CH_2)_3-$ 。

X 的特定定義為 $-CR^{13}(NR^{11}C(O)OR^{11})-$ 、 $-CR^{13}(NR^{11}R^{12})-$ 、 $-CR^{13}(NR^{11}S(O)_pR^a)-$ 或 X 不存在。

X 的另一特定定義為 $-CH(NHC(O)OC(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(NHC(O)OCH_3)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(NHS(O)_2CH_3)-$ ，或 X 不存在。

一特定群組之化合物為 X 不存在之化合物。

R^1 的特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^1 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a ，先決條件係是當 R^8 為甲基或乙基，則 R^1 不為 OH 或 CF_3 。

R^1 的另一特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 N_3 、
 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、
 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、
 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^1 的任何 (C_1-C_8) 烷基、
 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、
 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：
 側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、
 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、
 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a ，先決條件係是 R^1 不為 OH 或 CF_3 。

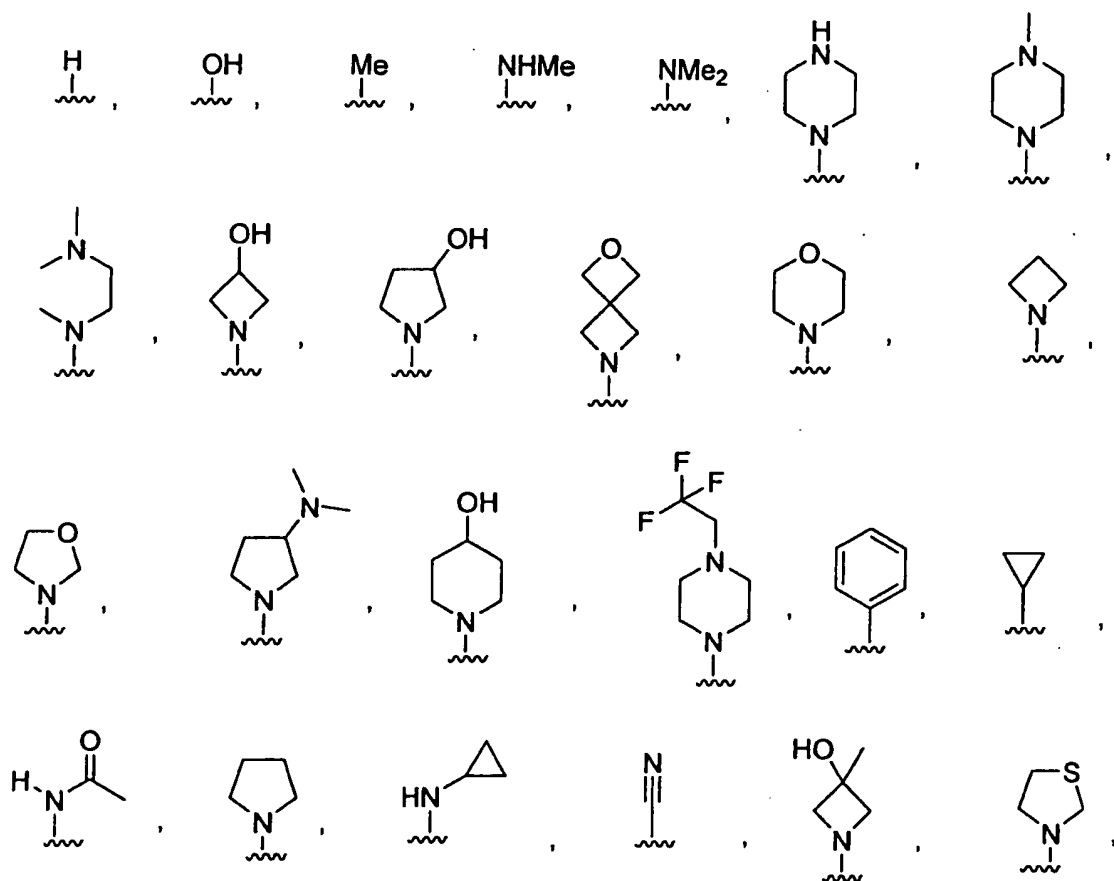
R^1 的另一特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CN 、 (C_1-C_8) 烷基、
 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、或 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^1 的任何 (C_1-C_8) 烷基、
 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環

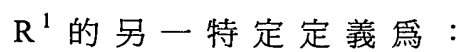
基、(C₃-C₇)環烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、NHR^a、SH、SR^a、S(O)_pR^a、OR^a、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、NHS(O)_pR^a、NR^aS(O)_pR^a、NHC(O)R^a、NR^aC(O)R^a、NHC(O)OR^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NHR^a、NR^aC(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)NH₂、NHC(O)NHR^a、NHC(O)N(R^a)₂、NHC(O)NH₂、=NH、=NOH、=NOR^a、NR^aS(O)_pNHR^a、NR^aS(O)_pN(R^a)₂、NR^aS(O)_pNH₂、NHS(O)_pNHR^a、NHS(O)_pN(R^a)₂、NHS(O)_pNH₂、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)₂ 或 R^a。

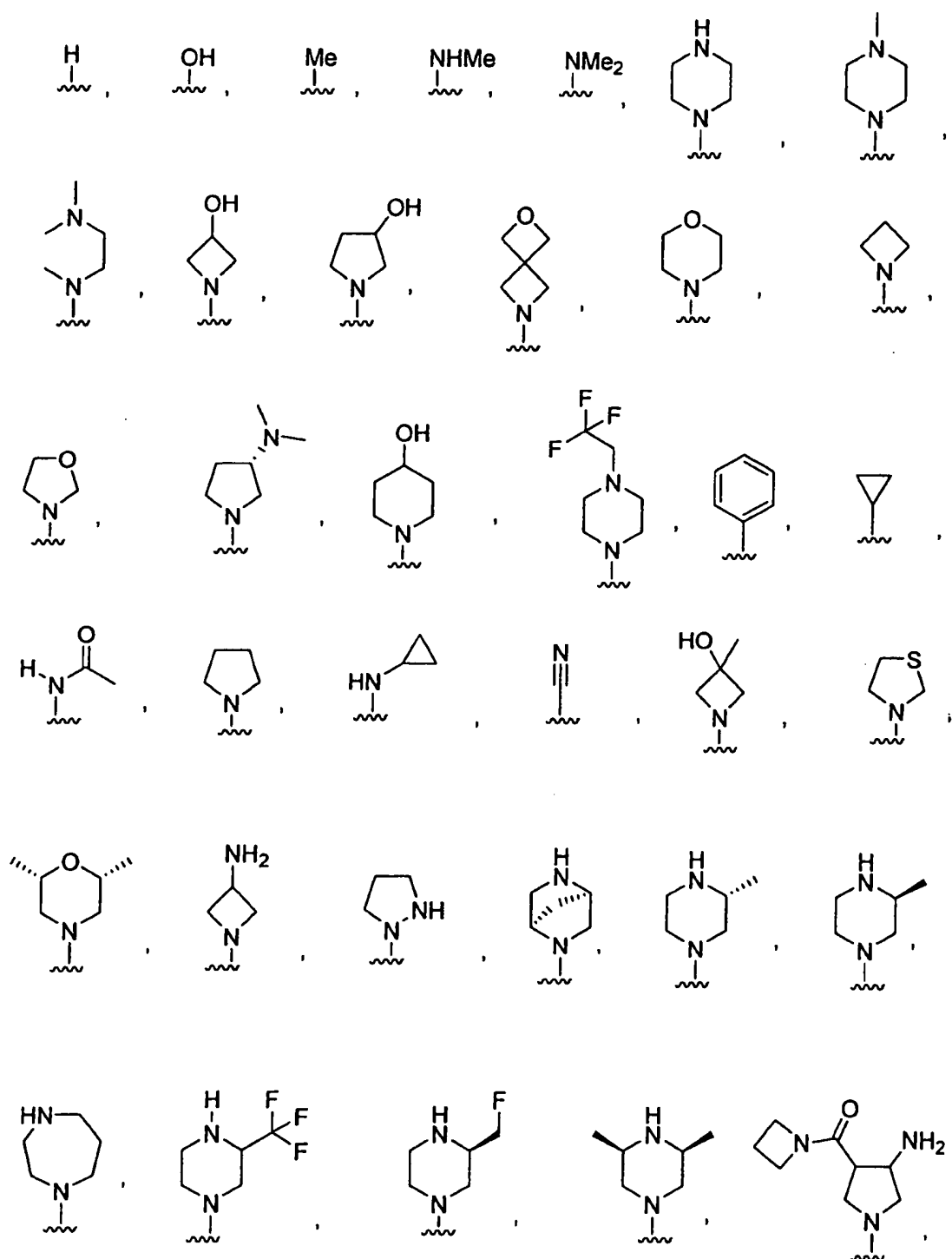
R¹ 的另一特定定義為 H 或 C₂-C₂₀ 雜環基，其中 R¹ 的任何 C₂-C₂₀ 雜環基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、NHR^a、SH、SR^a、S(O)_pR^a、OR^a、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、NHS(O)_pR^a、NR^aS(O)_pR^a、NHC(O)R^a、NR^aC(O)R^a、NHC(O)OR^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NHR^a、NR^aC(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)NH₂、NHC(O)NHR^a、NHC(O)N(R^a)₂、NHC(O)NH₂、=NH、=NOH、=NOR^a、NR^aS(O)_pNHR^a、NR^aS(O)_pN(R^a)₂、NR^aS(O)_pNH₂、NHS(O)_pNHR^a、NHS(O)_pN(R^a)₂、NHS(O)_pNH₂、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)₂ 或 R^a。

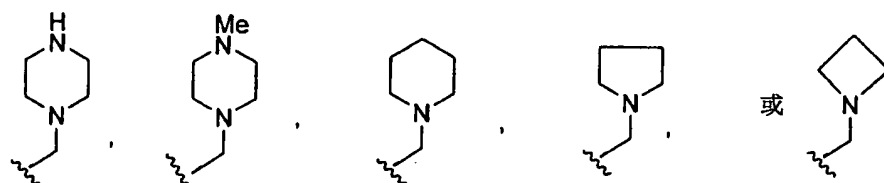
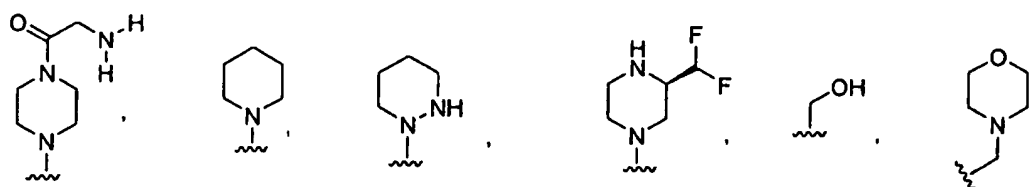
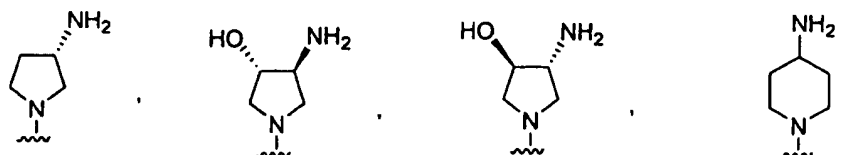
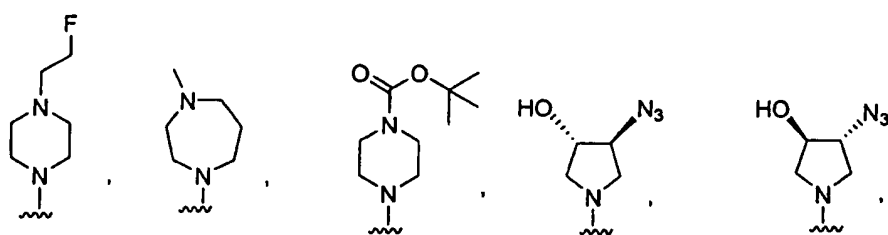
R^1 的另一特定定義為 H 或 C_2-C_{20} 雜環基。

R^1 的另一特定定義為：

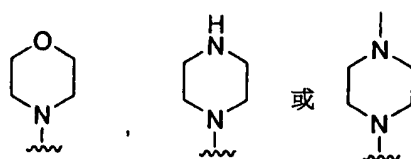






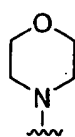


R^1 的另一特定定義為 H、甲基或：



R^1 的另一特定定義為 H、甲基、咪啉基、哌啶基或 N-甲基哌啶基。

R^1 的另一特定定義為 H 或：



R^1 的另一特定定義為 H 或咪啉基。

Ar 的特定定義為 C_6-C_{20} 芳基，其中 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代。

Ar 的另一特定定義為任意地經 1 至 5 個 R^6 取代之苯基。

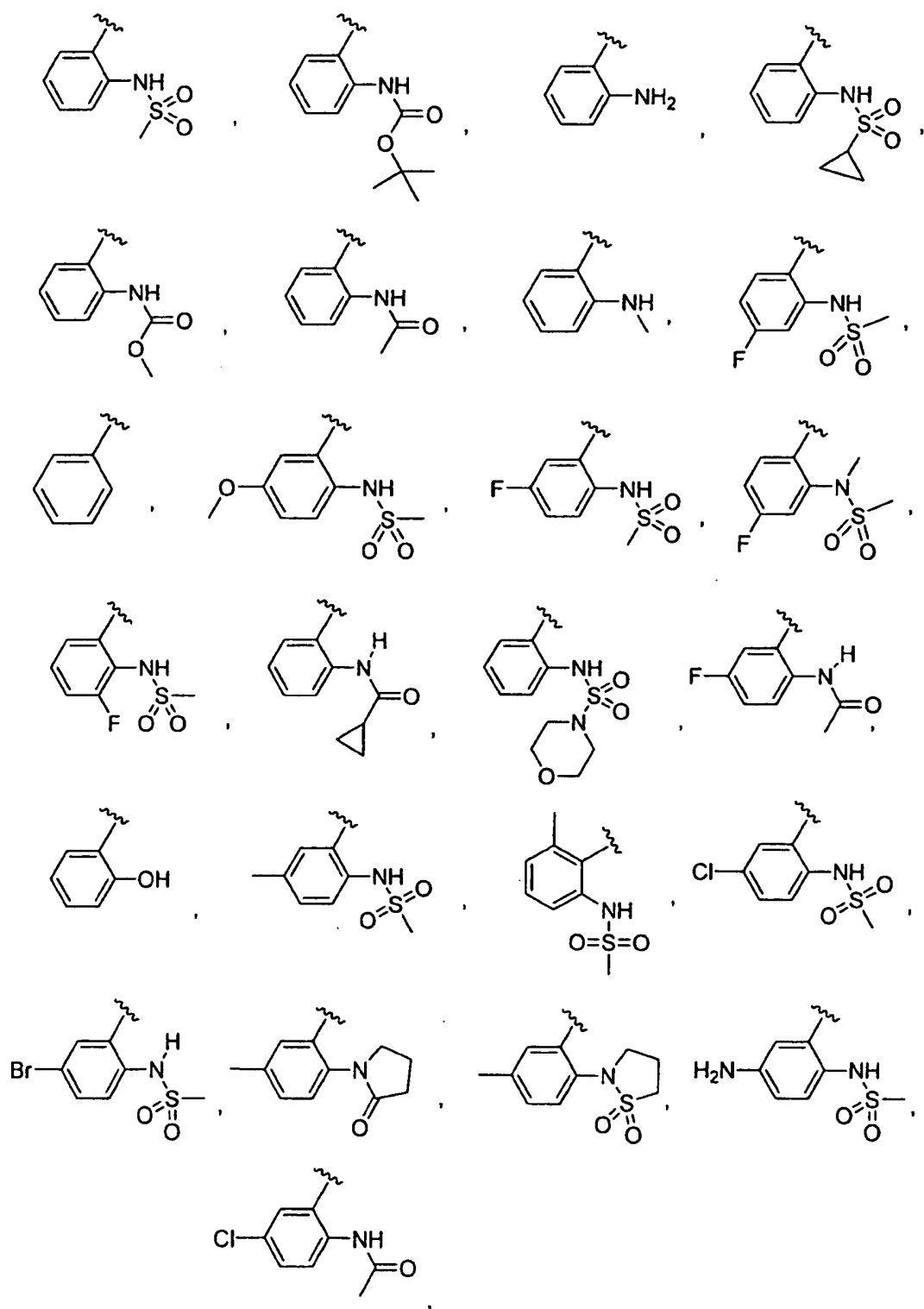
R^6 的特定定義為 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 CN 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^6 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基和 (C_3-C_7) 環烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

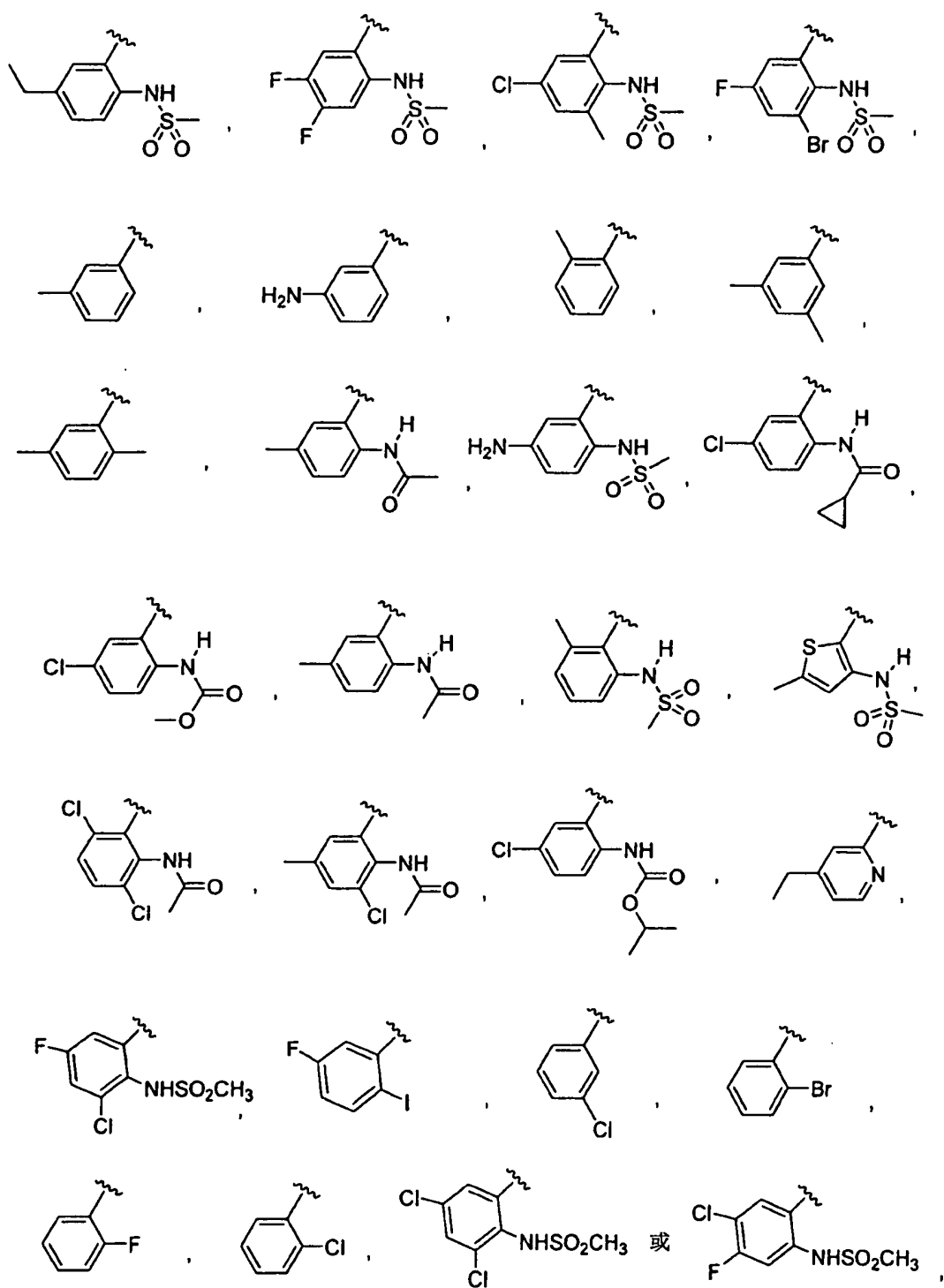
R^6 的另一特定定義為 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 (C_1-C_8) 烷基或鹵素。

R^6 的另一特定定義為 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 或

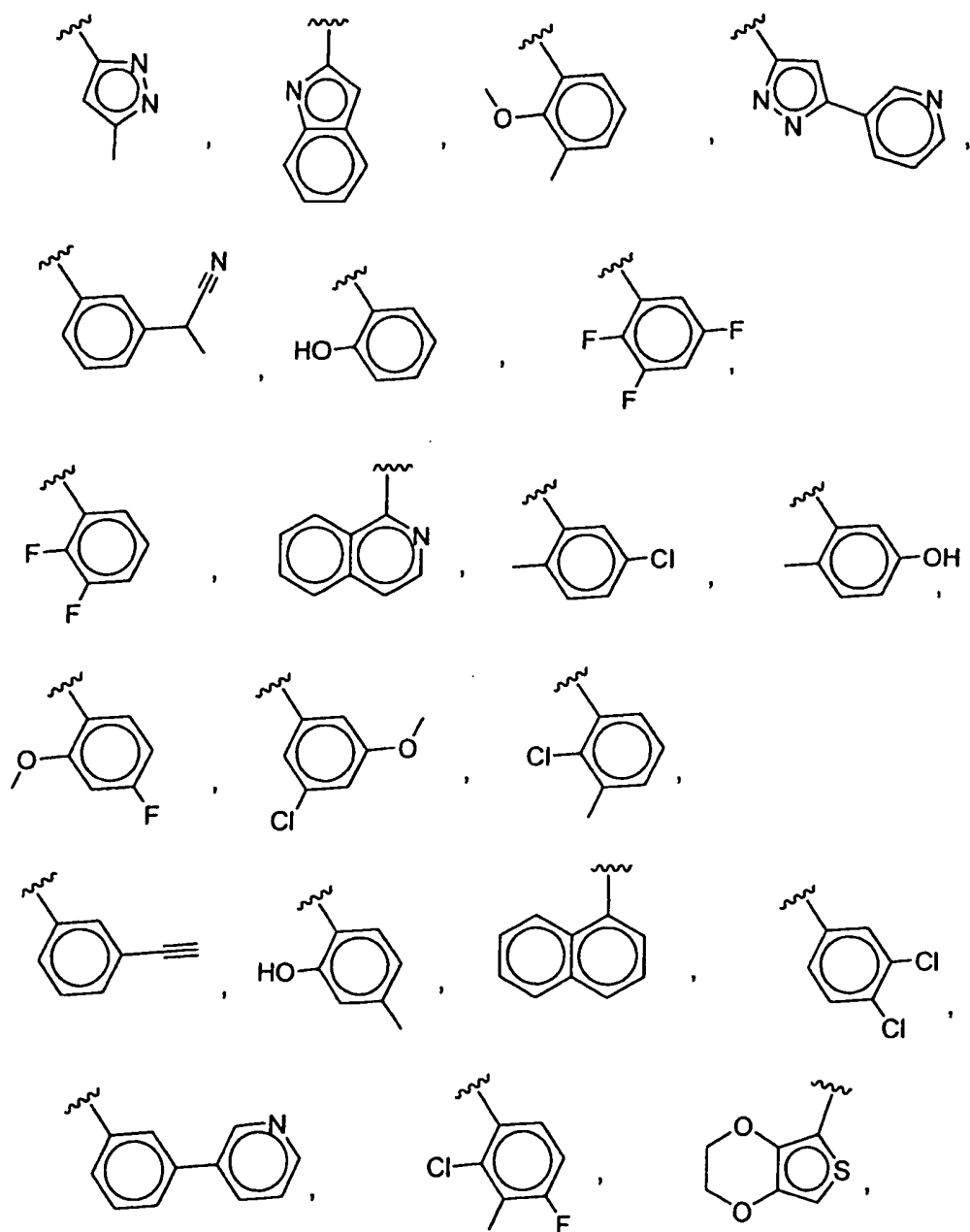
鹵素。

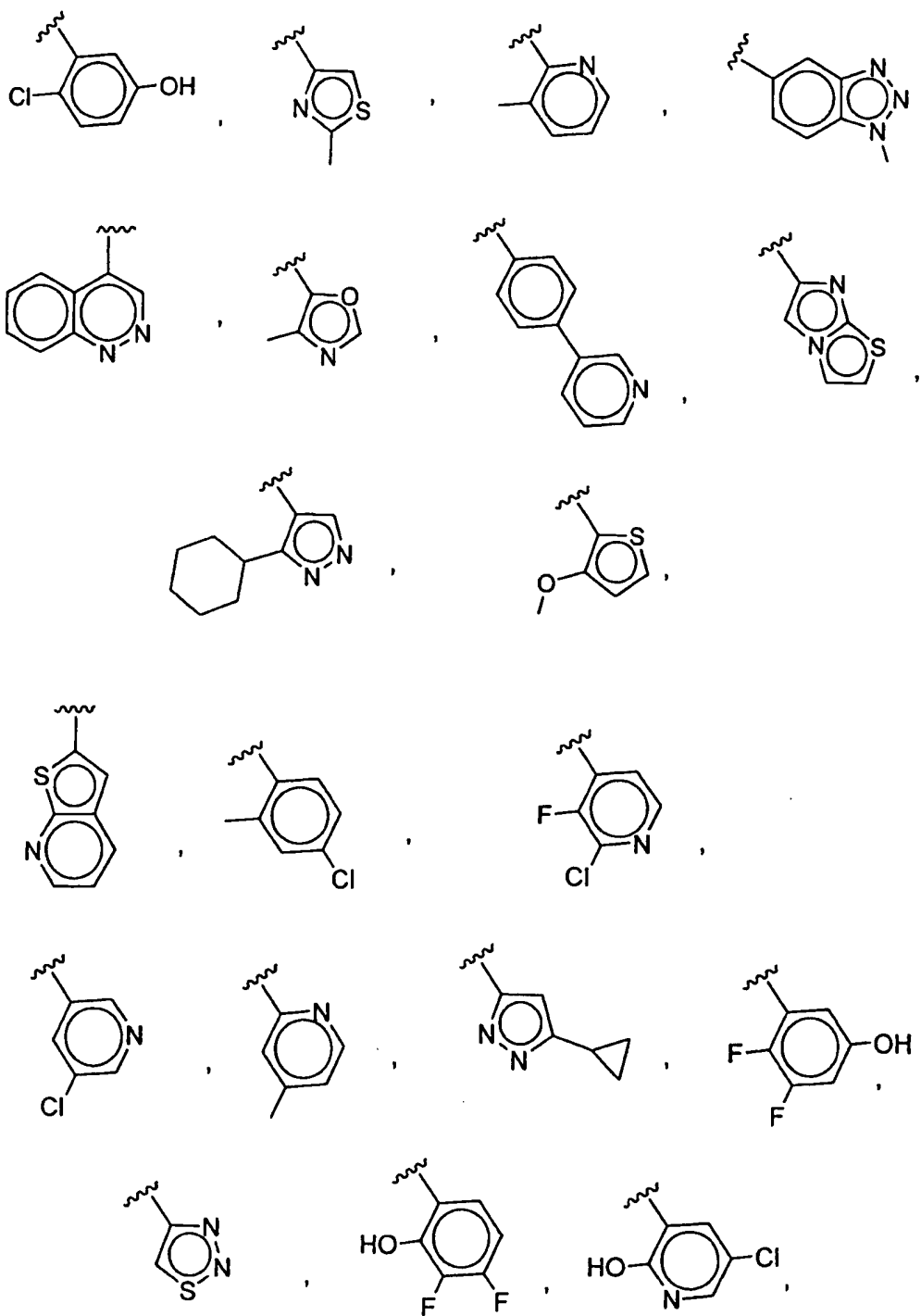
Ar 的特定定義為：

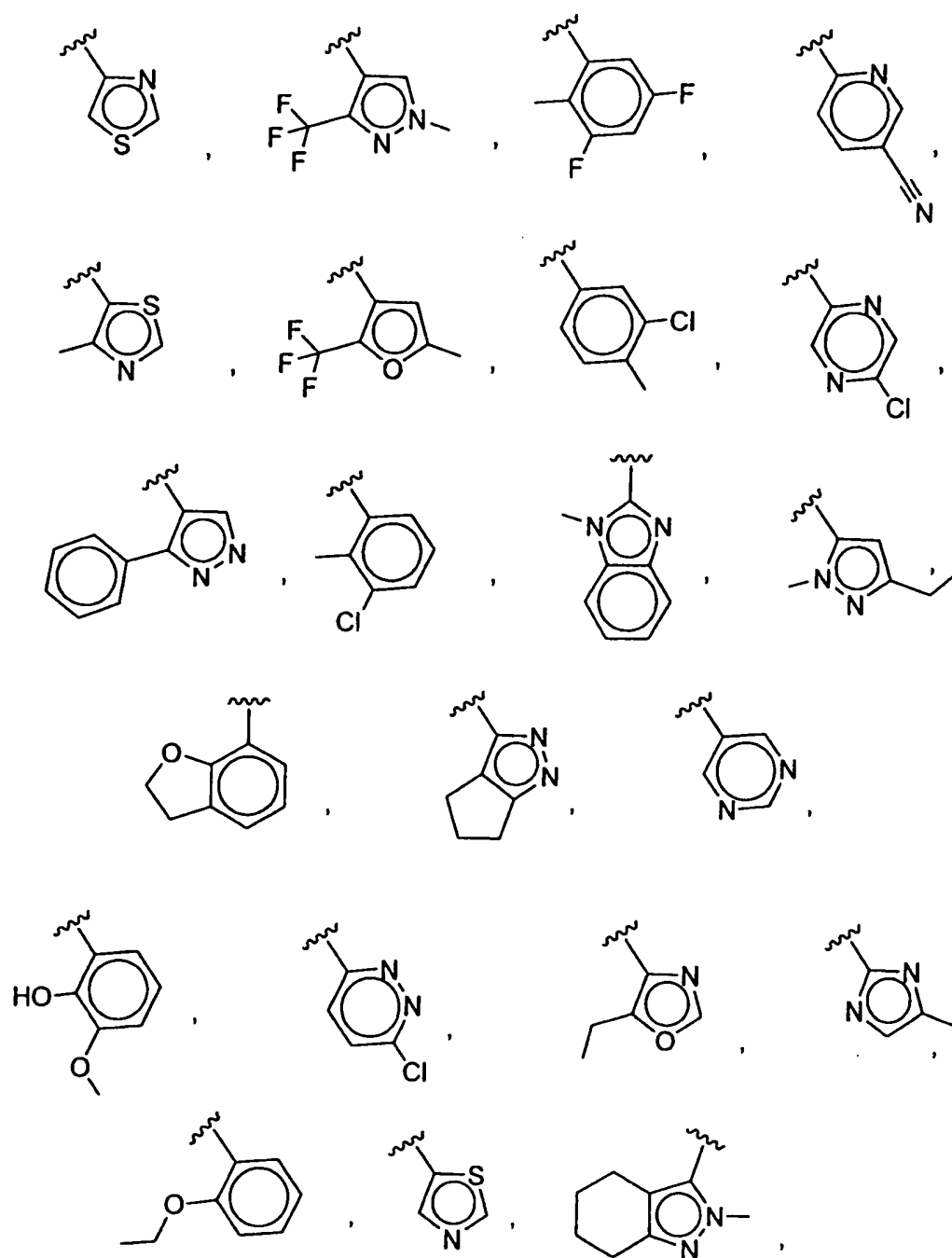


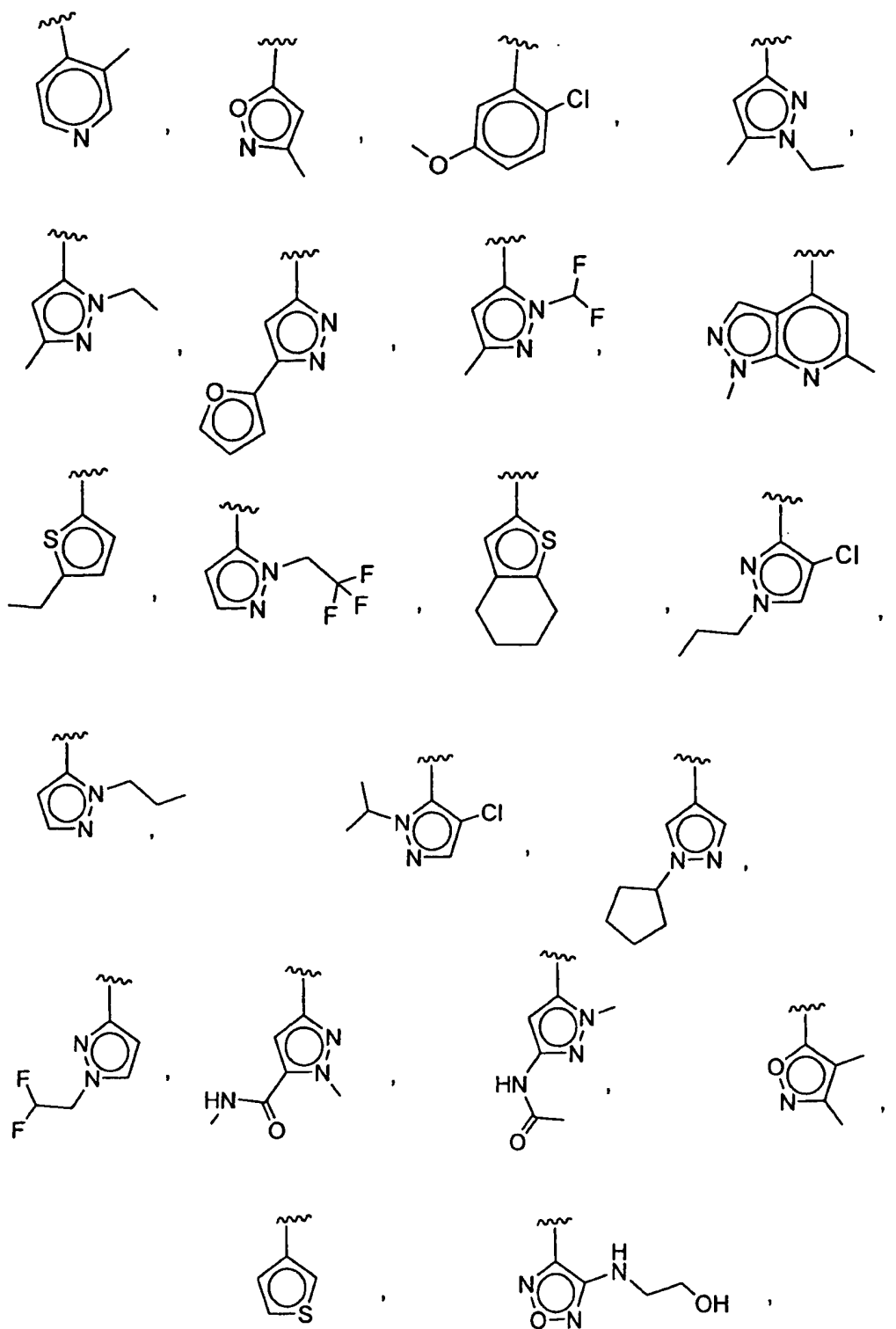


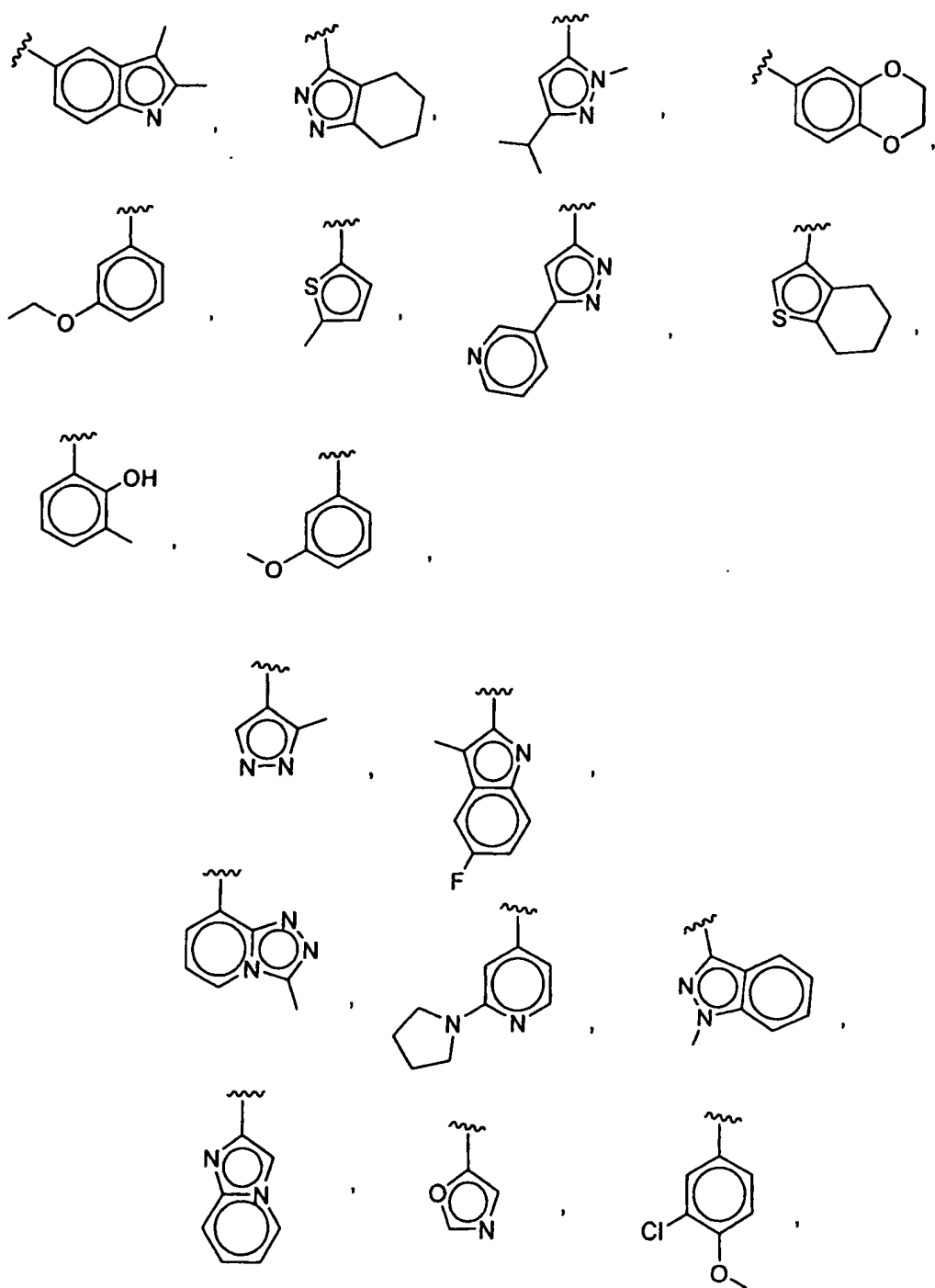


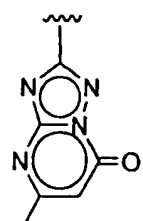
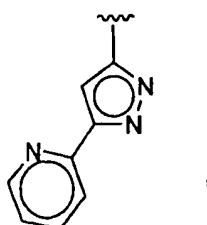
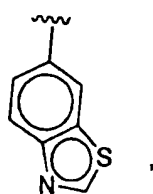
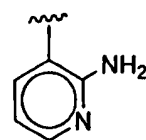
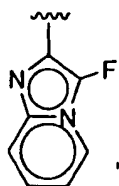
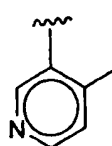
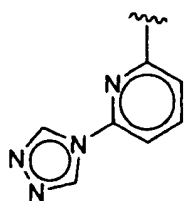
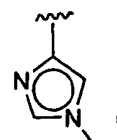
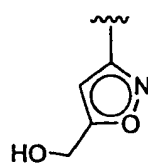
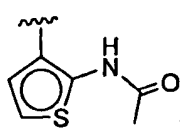
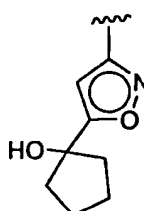
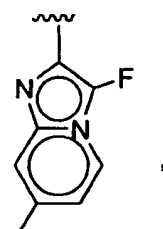
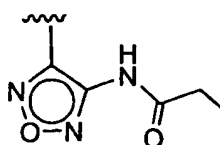
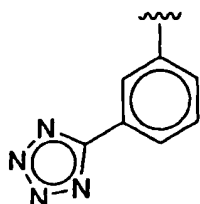
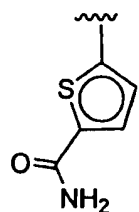
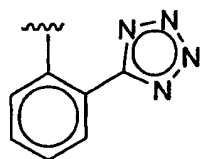
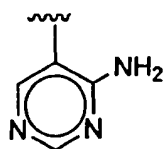
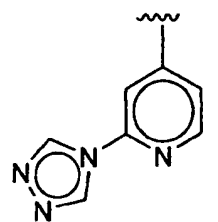
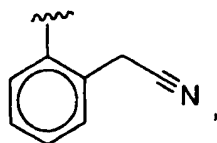
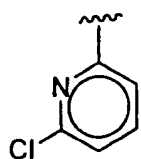


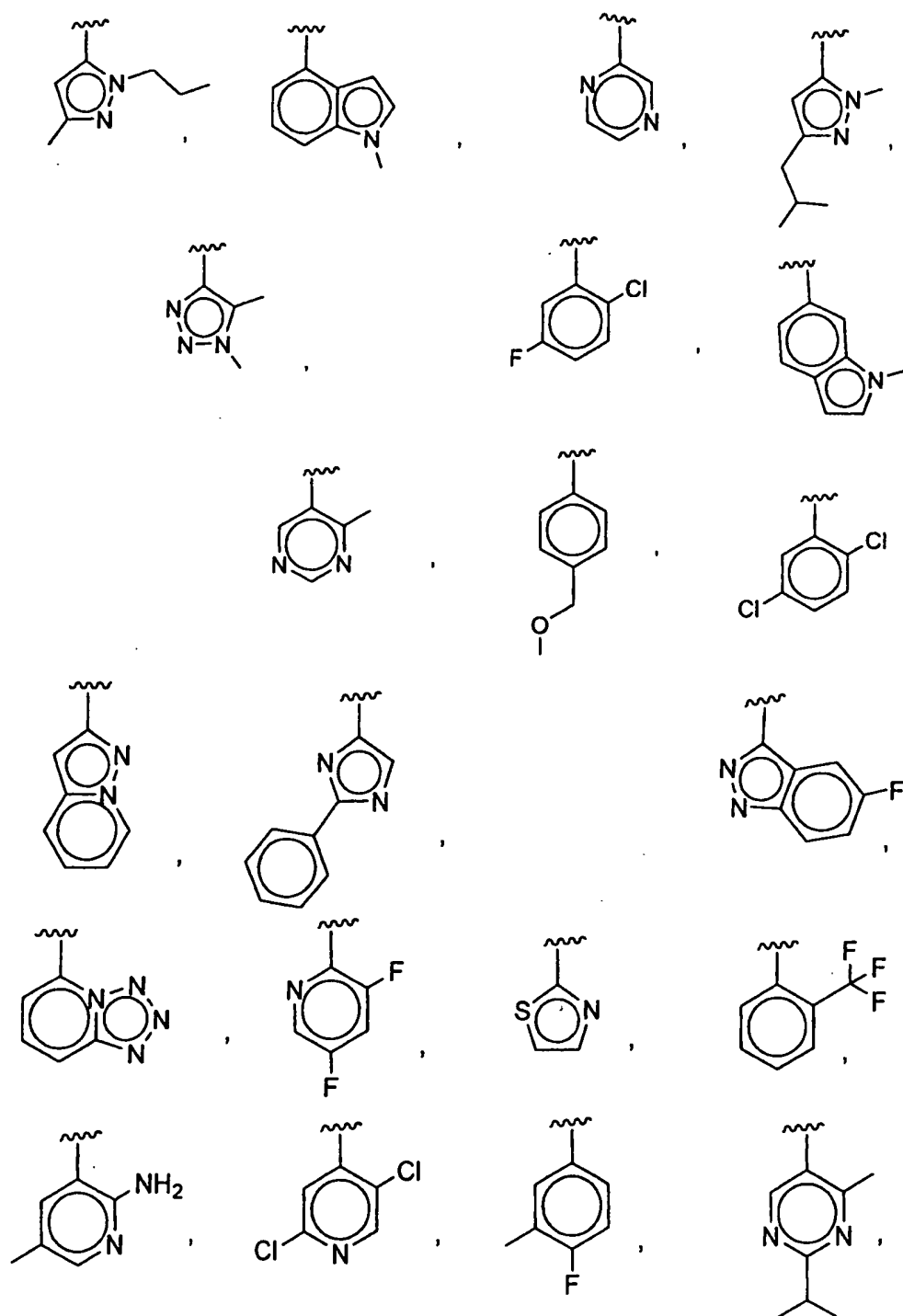


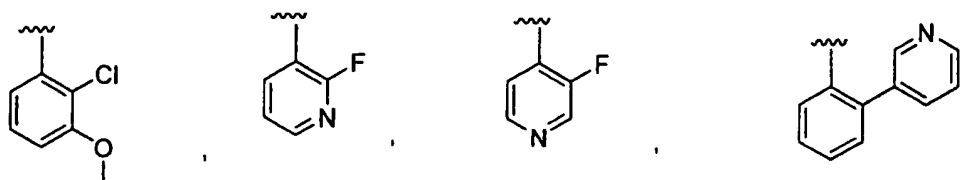
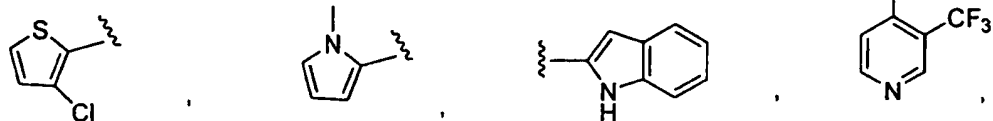
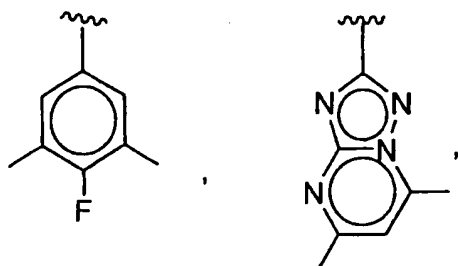


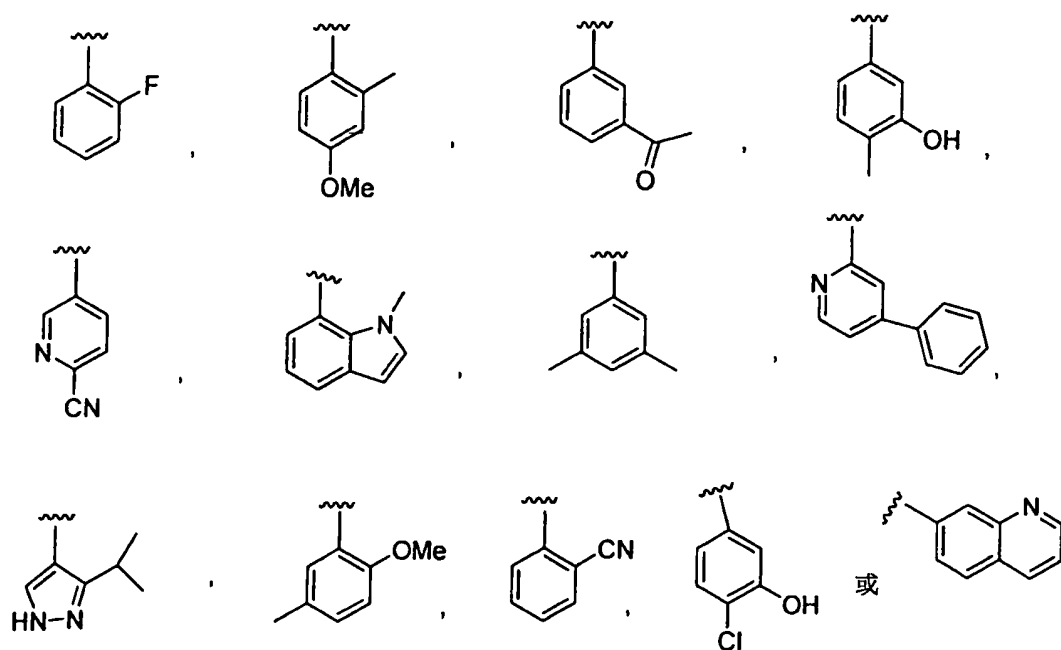




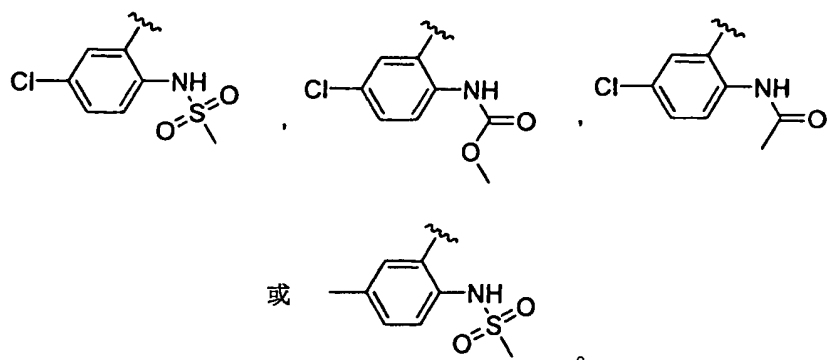




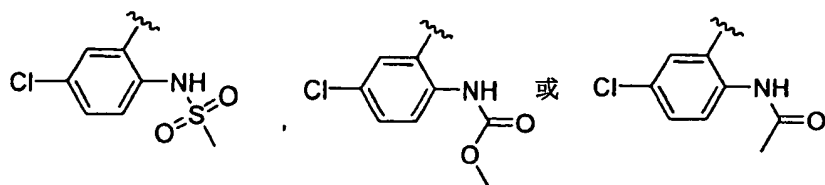




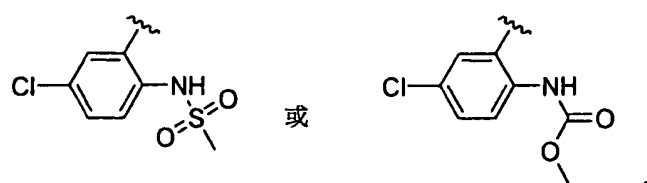
Ar 的另一特定定義為：



Ar 的另一特定定義為：



Ar 的另一特定定義為：



R^8 的特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、
 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、
 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、
 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^8 的任何 (C_1-C_8) 烷基、
 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、
 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、
鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、
 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、
 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a ；先決條件係是當 R^1 為 OH 或 CF_3 ，則 R^8 不為甲基或乙基。

R^8 的另一特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 N_3 、
 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、

$-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、
 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、
 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、
 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^8 的任何 (C_1-C_8) 烷基、
 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、
 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、
 鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、
 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、
 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、
 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、
 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、
 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、
 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、
 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a ；先決條件係是 R^8 不為甲基或乙基。

R^8 的另一特定定義為 H 、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、
 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、
 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、
 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_3-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^8 的任何 (C_3-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

R^8 的另一特定定義為 H 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^8 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、或 (C_3-C_7) 環烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、

$-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、
 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、
 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、
 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、
 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、
 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、
 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$
 或 R^a 。

R^8 的另一特定定義為 C_2-C_{20} 雜環基，其中 C_2-C_{20} 雜環基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

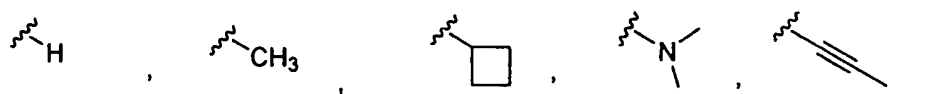
R^8 的另一特定定義為 C_2-C_{20} 雜環基，其中 C_2-C_{20} 雜環基任意地經 1 或多個下列基團取代：羥基、 NH_2 、 CN 或 $-OP(O)(OH)_2$ 。

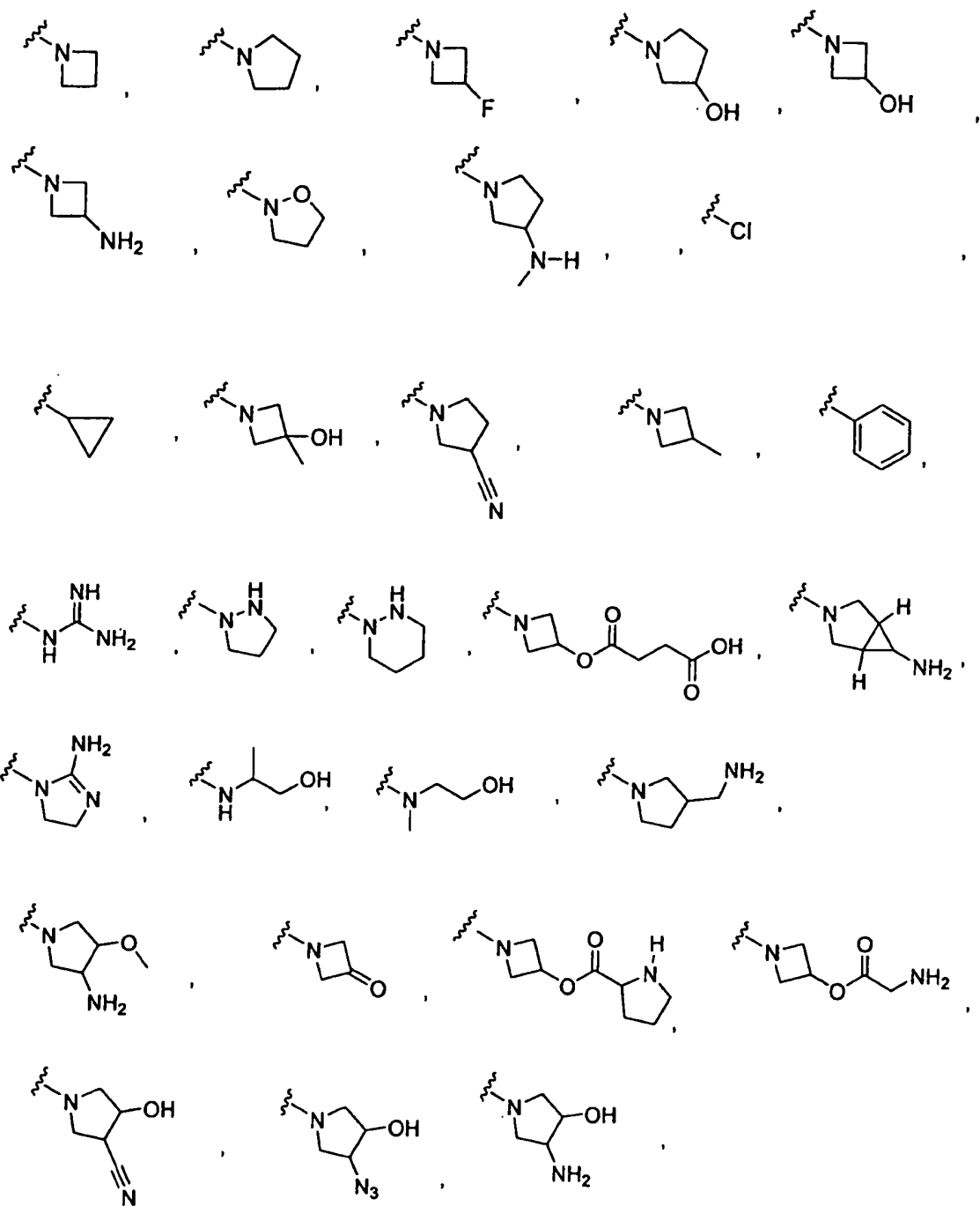
R^8 的另一特定為吡咯啉基或四氫氮唉基，其中吡咯

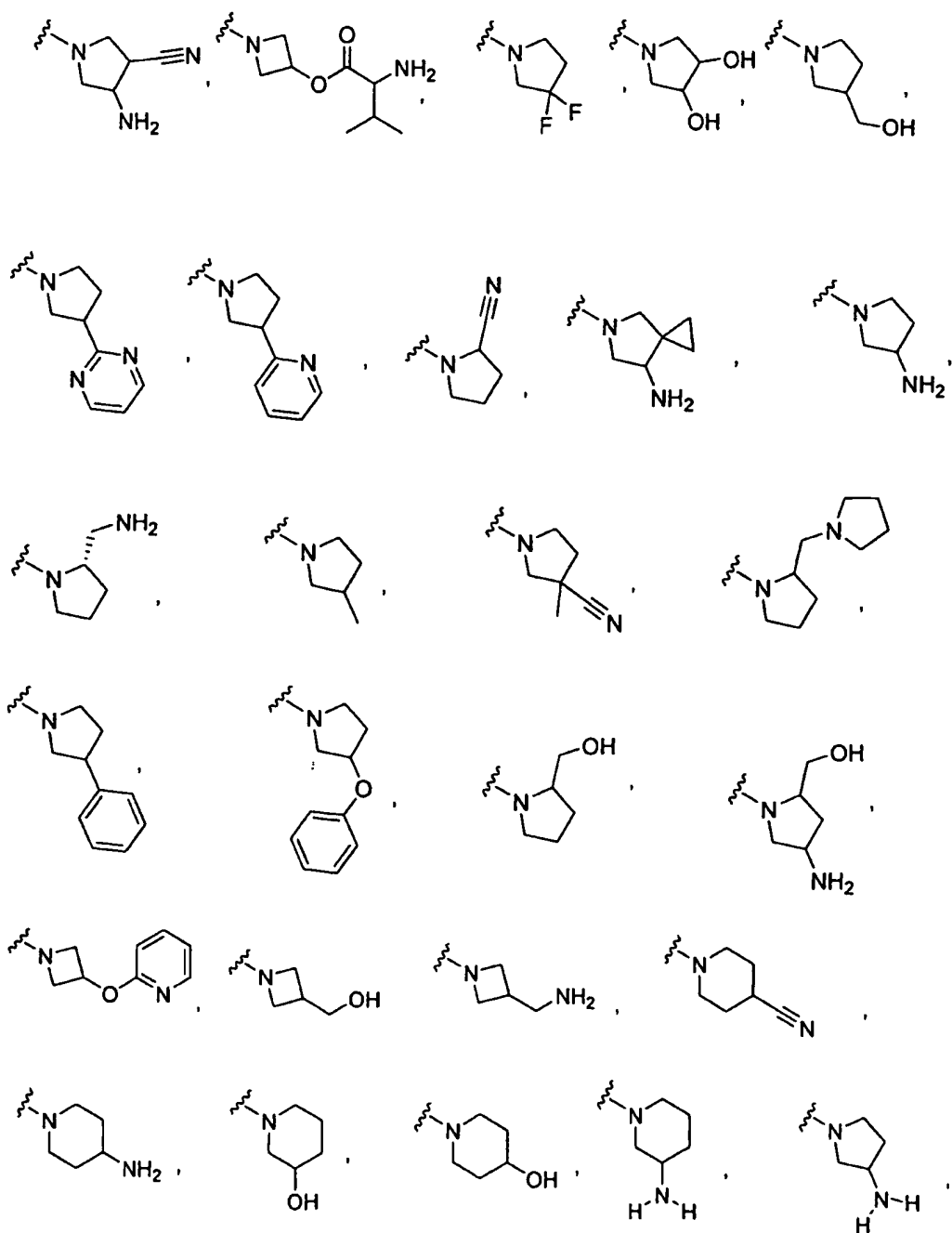
啖基或四氫氮唉基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

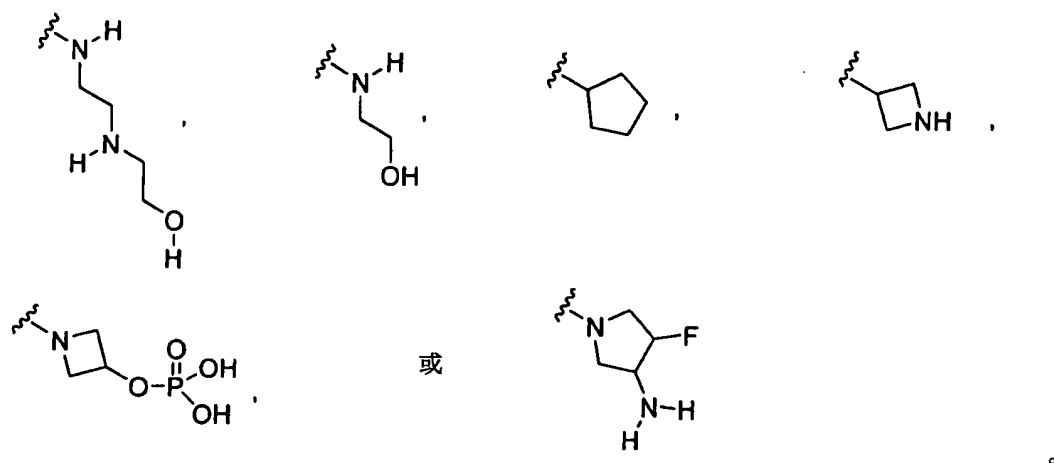
R^8 的另一特定定義為吡咯啖基或四氫氮唉基，其中吡咯啖基或四氫氮唉基任意地經 1 或多個下列基團取代：羥基、 NH_2 、 CN 或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。

R^8 的另一特定定義為：

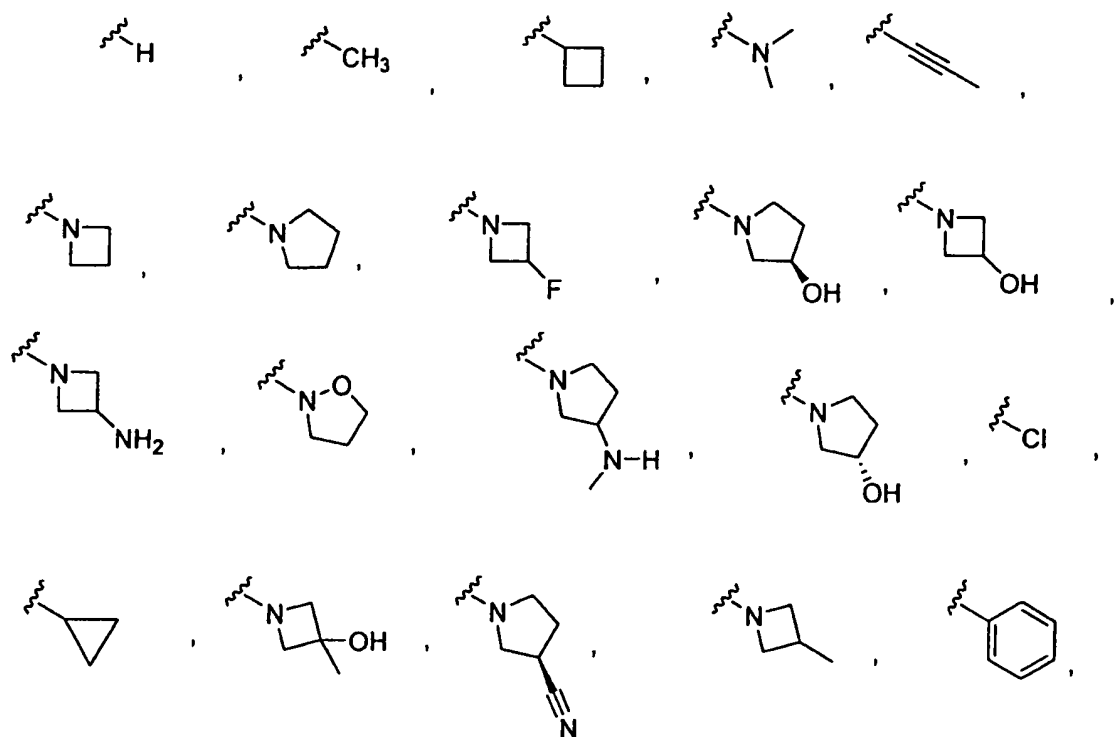


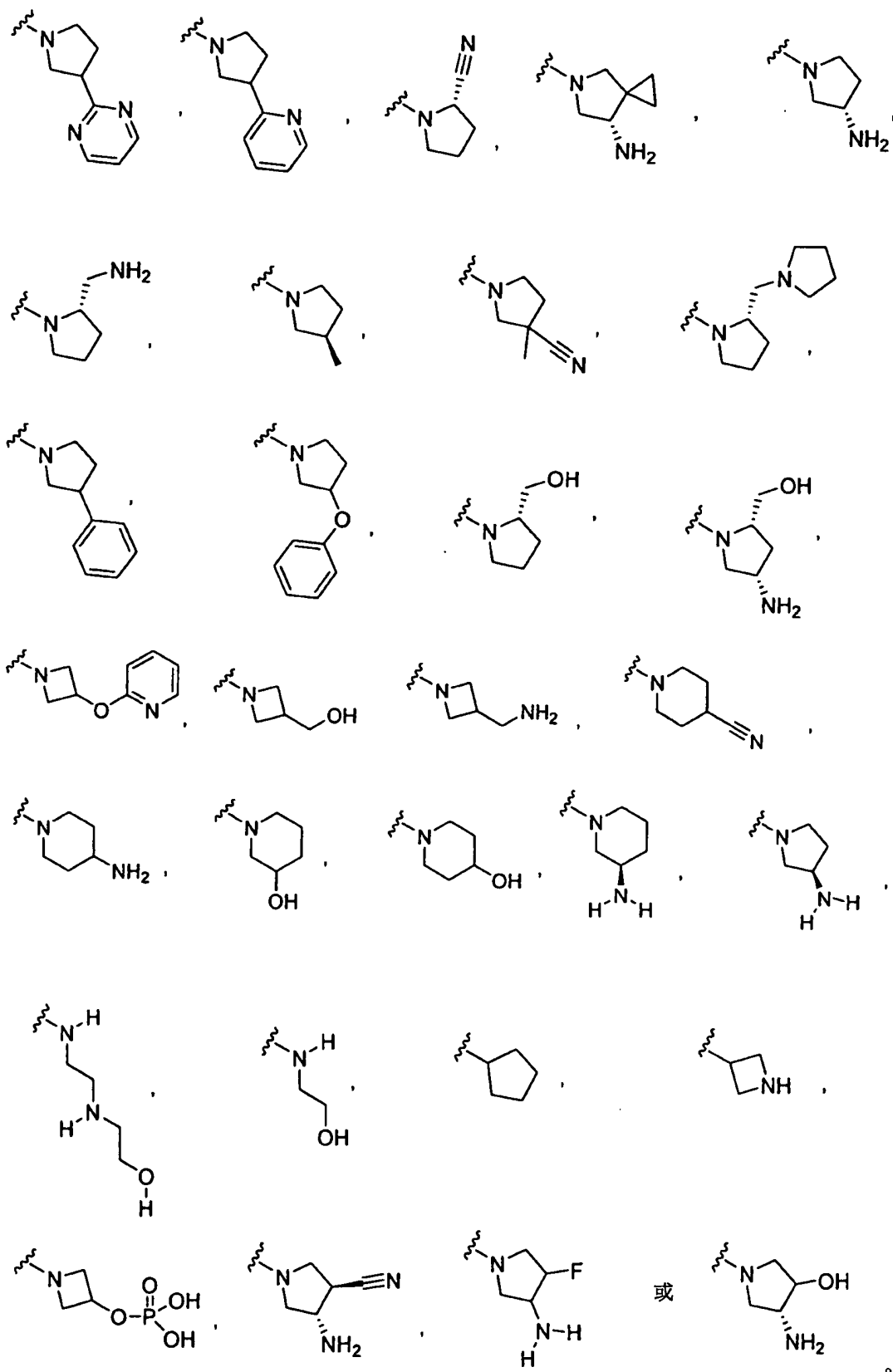




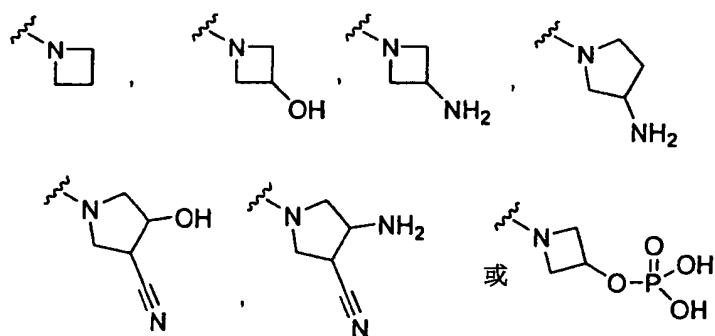


R^8 的另一特定定義為：

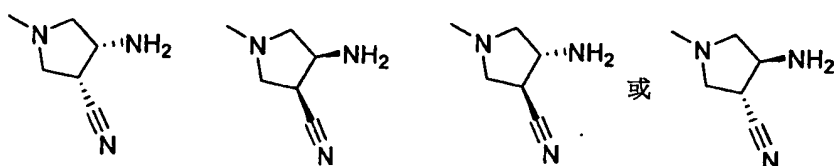




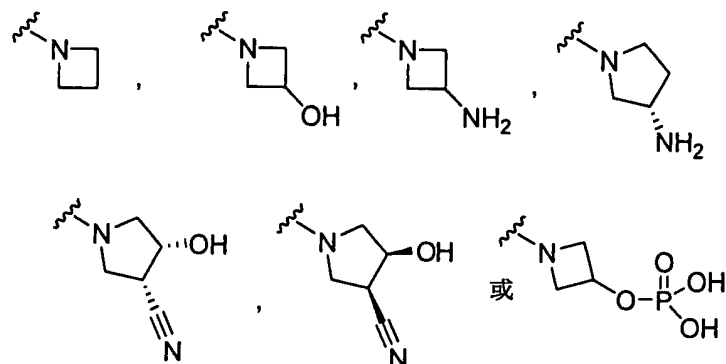
R⁸ 的另一特定定義為：



R^8 的另一特定定義為：



R^8 的另一特定定義為：



於一實施態樣中，式 I-IX 化合物不包括：

(2-氟苯基)(2-(5-甲基-7-(三氟甲基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮；

2-(7-羥基-5-甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

4-氟-3-(2-(7-羥基-5-甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-N-甲基苯磺醯胺；

N-(2-(2-(7-羥基-5-甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-

1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；

(2-(5-乙基-7-羥基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)
(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

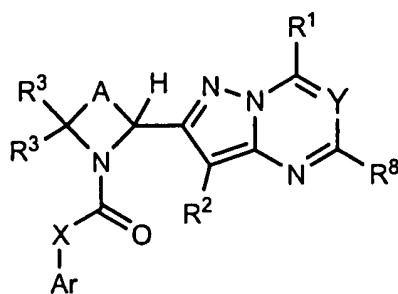
N-(2-(2-(5-乙基-7-羥基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；

(2-(7-羥基-5,6-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)
(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮；

N-(2-(2-(7-羥基-5,6-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺；或

(2-(6-氟-7-羥基-5-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)
(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 IX 化合物：



式 IX

或其藥學上可接受之鹽或酯：

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H 、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(C(R^5)_2)_m-$ 基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{11} 或 R^{12} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_8) 碳環基烷基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ ，或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{14} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 或 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ ；且

其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 IX 化合物的消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多形體、偽多形體、非晶形、水合物或溶劑化物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 IX 化合物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之式 IX 化合物的消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、多形體、偽多形體、非晶形、水合物或溶劑化物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予混有藥學上可接受之稀釋劑或載劑之治療有效量的式 IX 化合物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予混有至少 1 種額外治療劑之治療有效量的式 IX 化合物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之肺炎病毒亞科感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之含有下列成分之組合藥劑：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 IX 化合物(如上面

針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)；或其藥學上可接受之鹽或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種具有抗肺炎病毒亞科病毒感染之活性的額外治療劑。

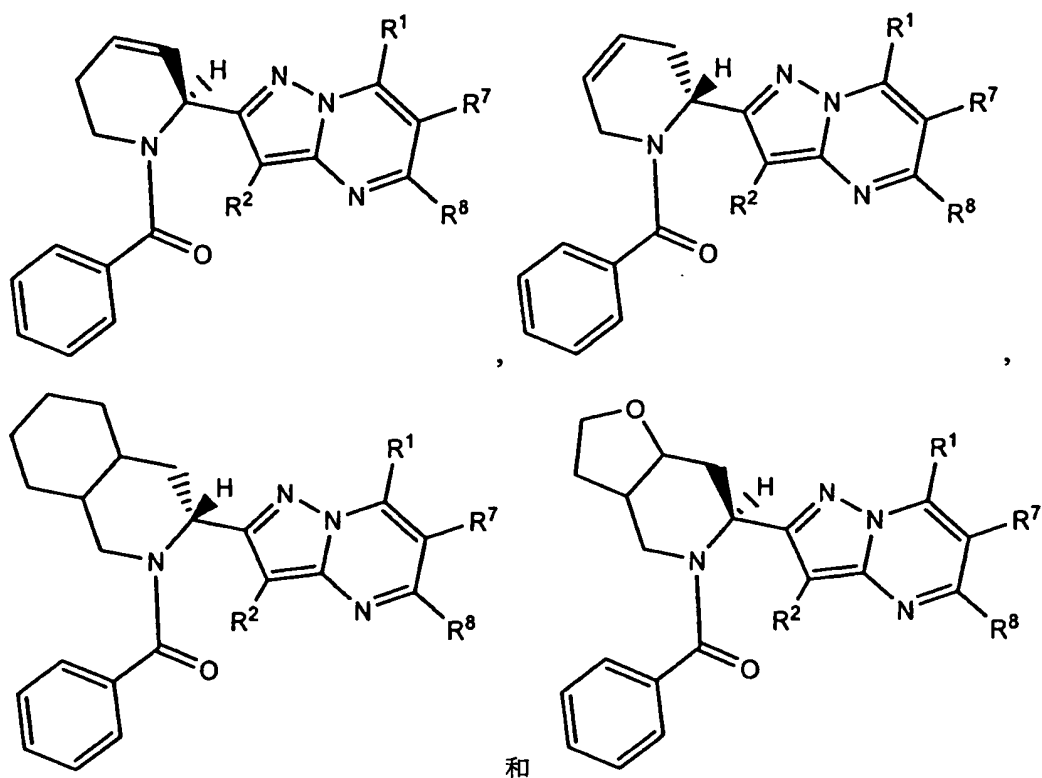
於另一實施態樣中，所提供係是需要彼之哺乳動物之呼吸道合胞病毒感染之治療方法，係藉由投予治療有效量之含有下列成分之組合藥劑：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 IX 化合物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)；或其藥學上可接受之鹽或酯；和

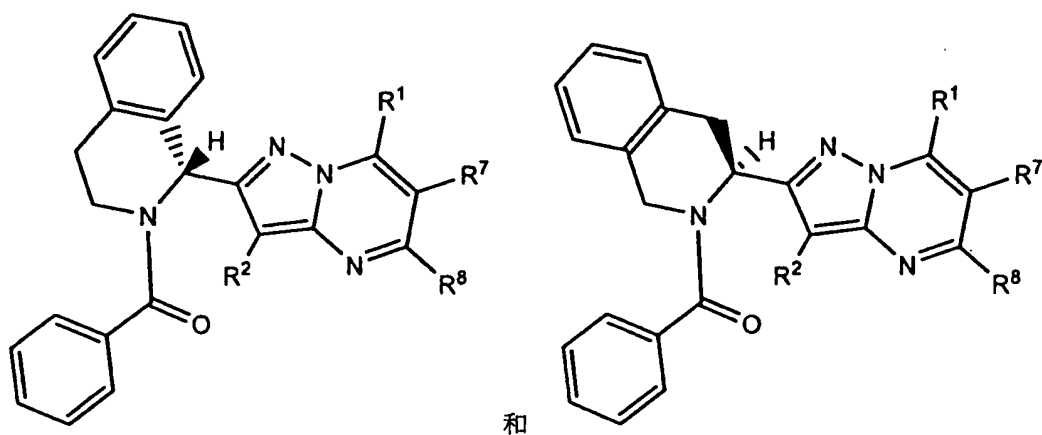
b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種具有抗呼吸道合胞病毒之活性的額外治療劑。

於另一實施態樣中，所提供係是式 IX 化合物(如上面針對肺炎病毒亞科感染之治療方法所述之式 IX 化合物)、或其藥學上可接受之鹽和/或酯於治療肺炎病毒亞科病毒或呼吸道合胞病毒所引起之病毒感染的用途。

式 I-IX 化合物的一些實施態樣具體指明：在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 $-NR^a-$ 。這些實施態樣的非限制性實例為：

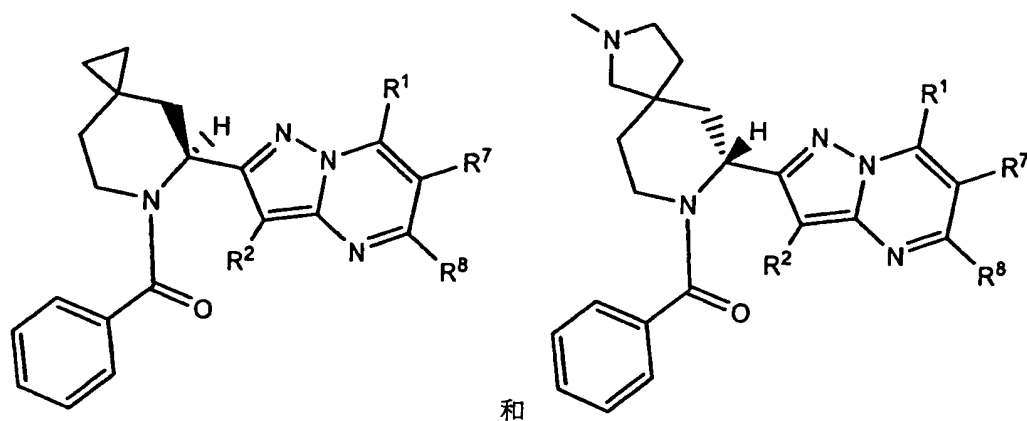


式 I-IX 化合物的一些實施態樣具體指明：在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環。這些實施態樣的非限制性實例為：

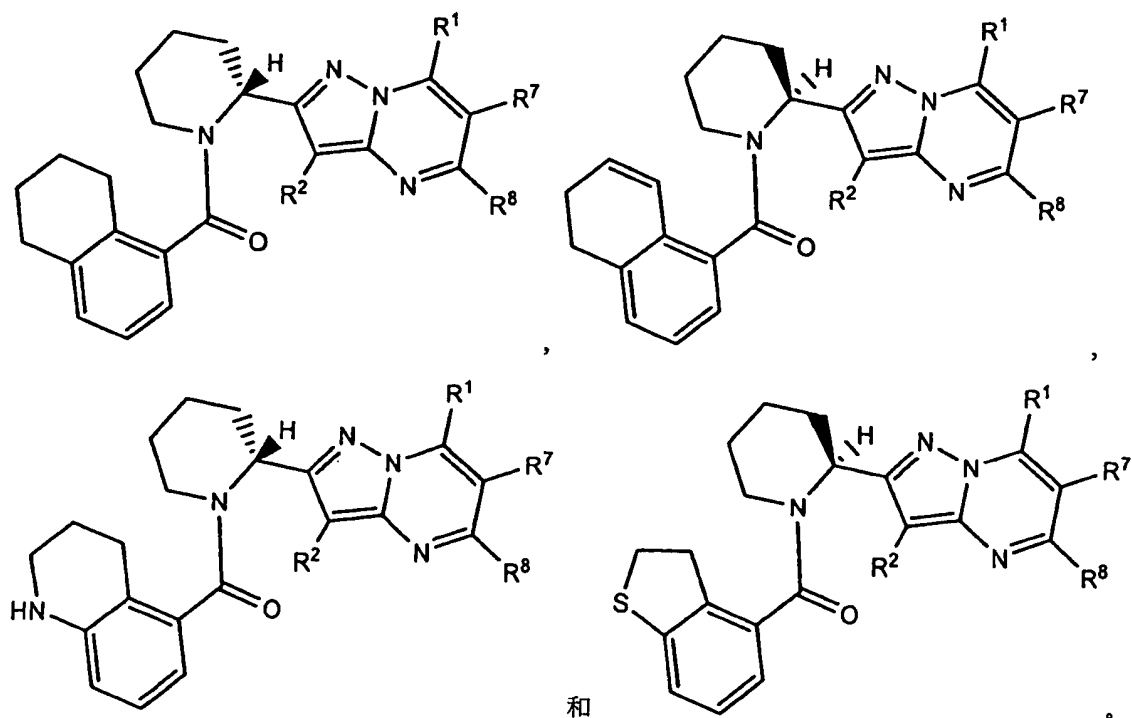


式 I-IX 化合物的一些實施態樣具體指明：在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 $-NR^a-$ 。這些實施態樣的非限

制性實例為：

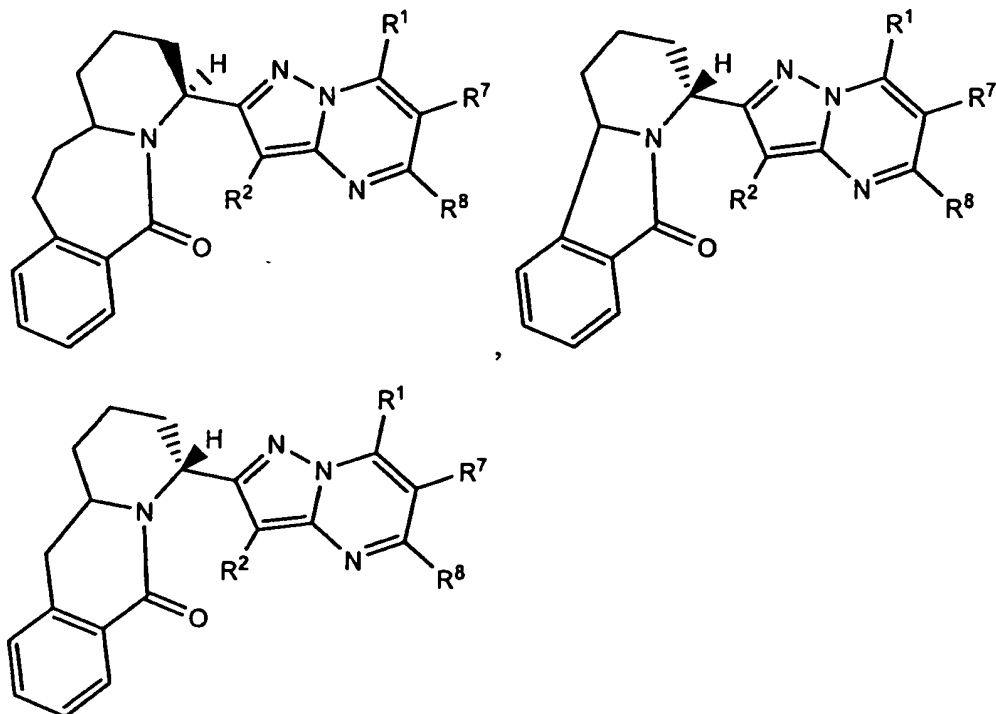


式 I-II 化合物的一些實施態樣具體指明：在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 $-NR^a-$ 。這些實施態樣的非限制性實例為：

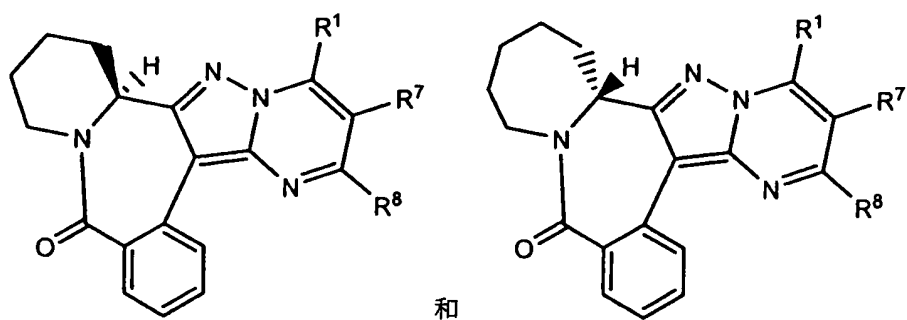


式 I-II 化合物的一些實施態樣具體指明：與 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-$

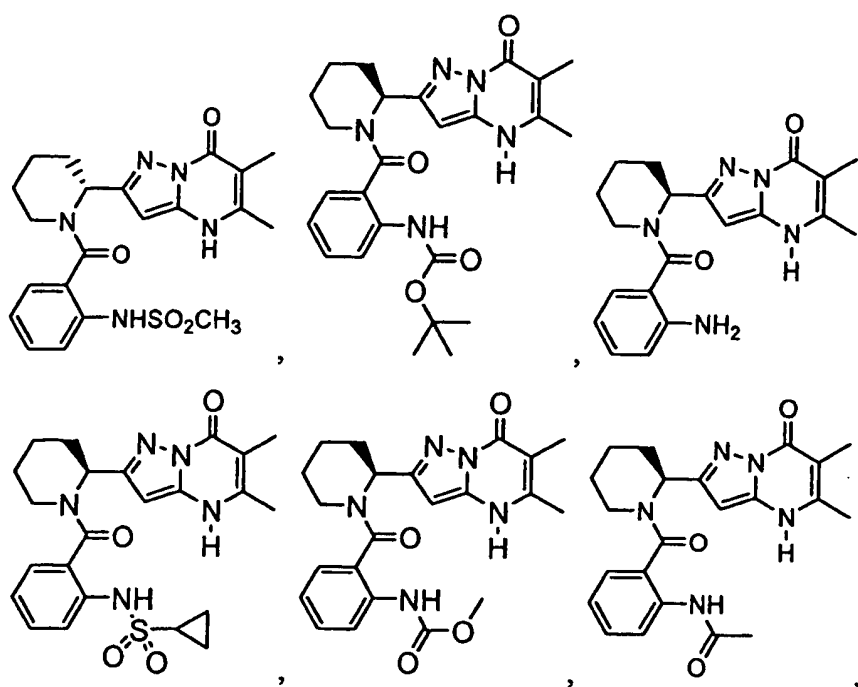
$(C(R^5)_2)_m$ -基團，其中 m 為 1 或 2。這些實施態樣的非限制性實例為：

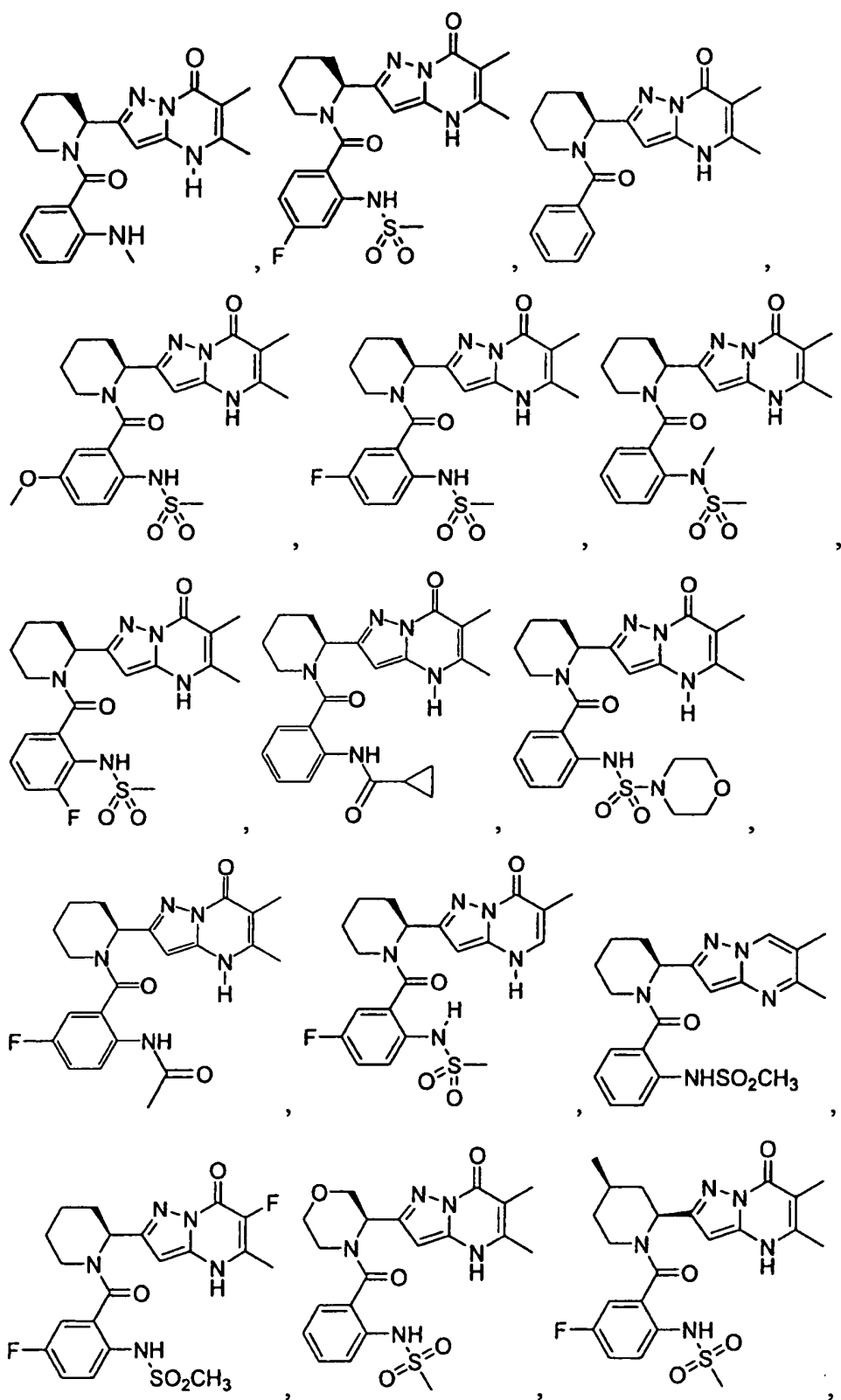


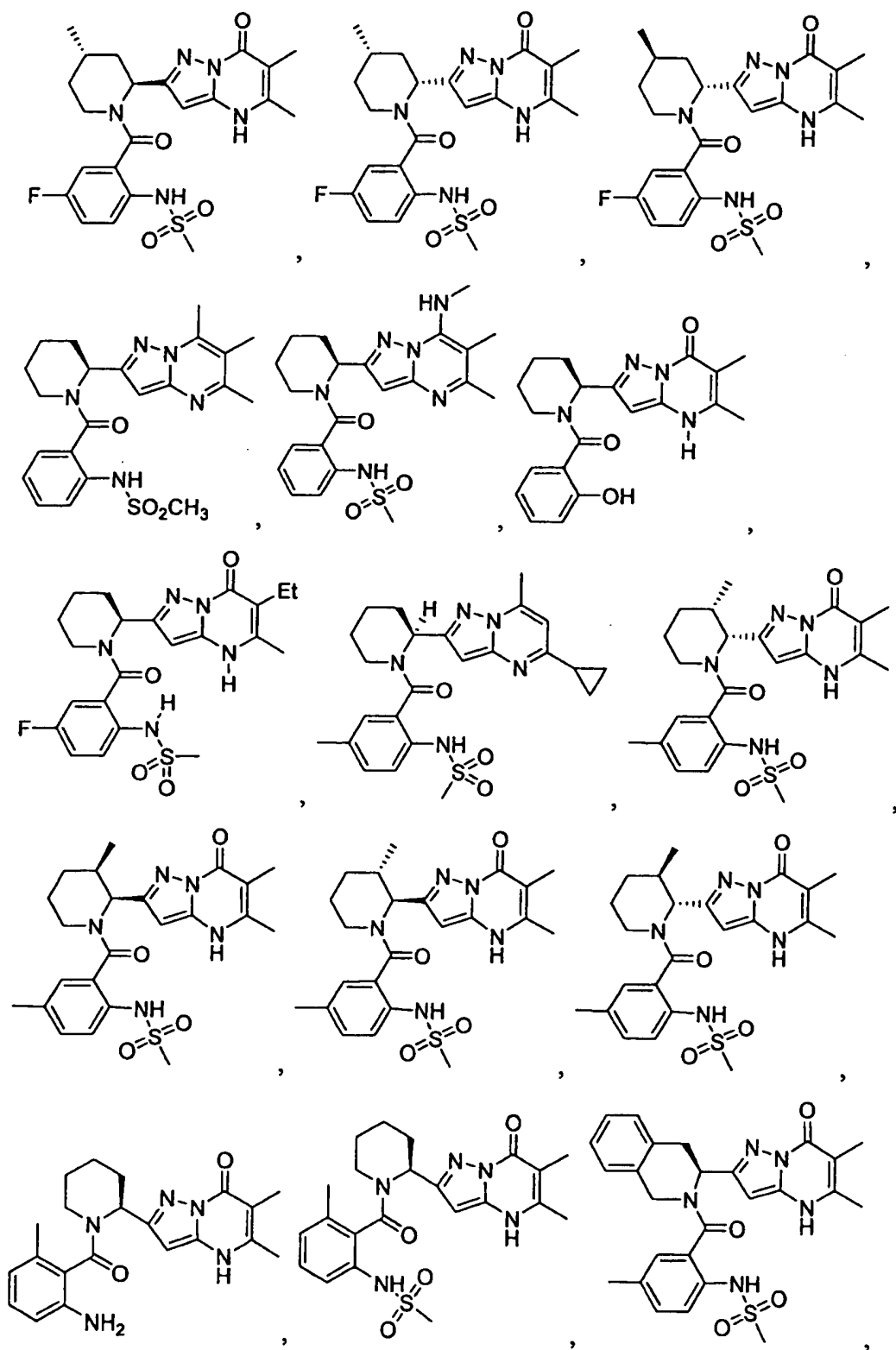
式 I-II 化合物的一些實施態樣具體指明：與 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵。這些實施態樣的非限制性實例為：

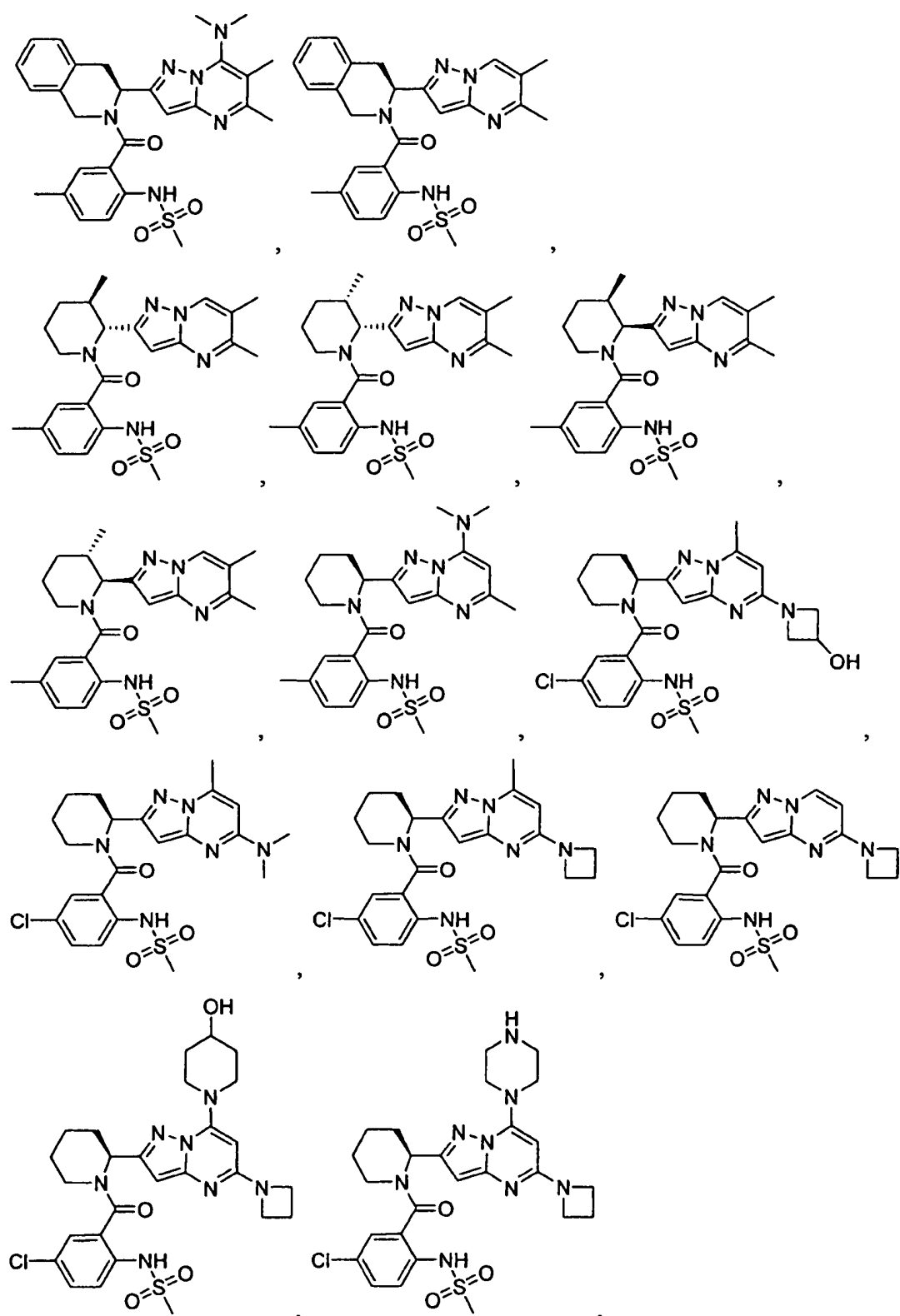


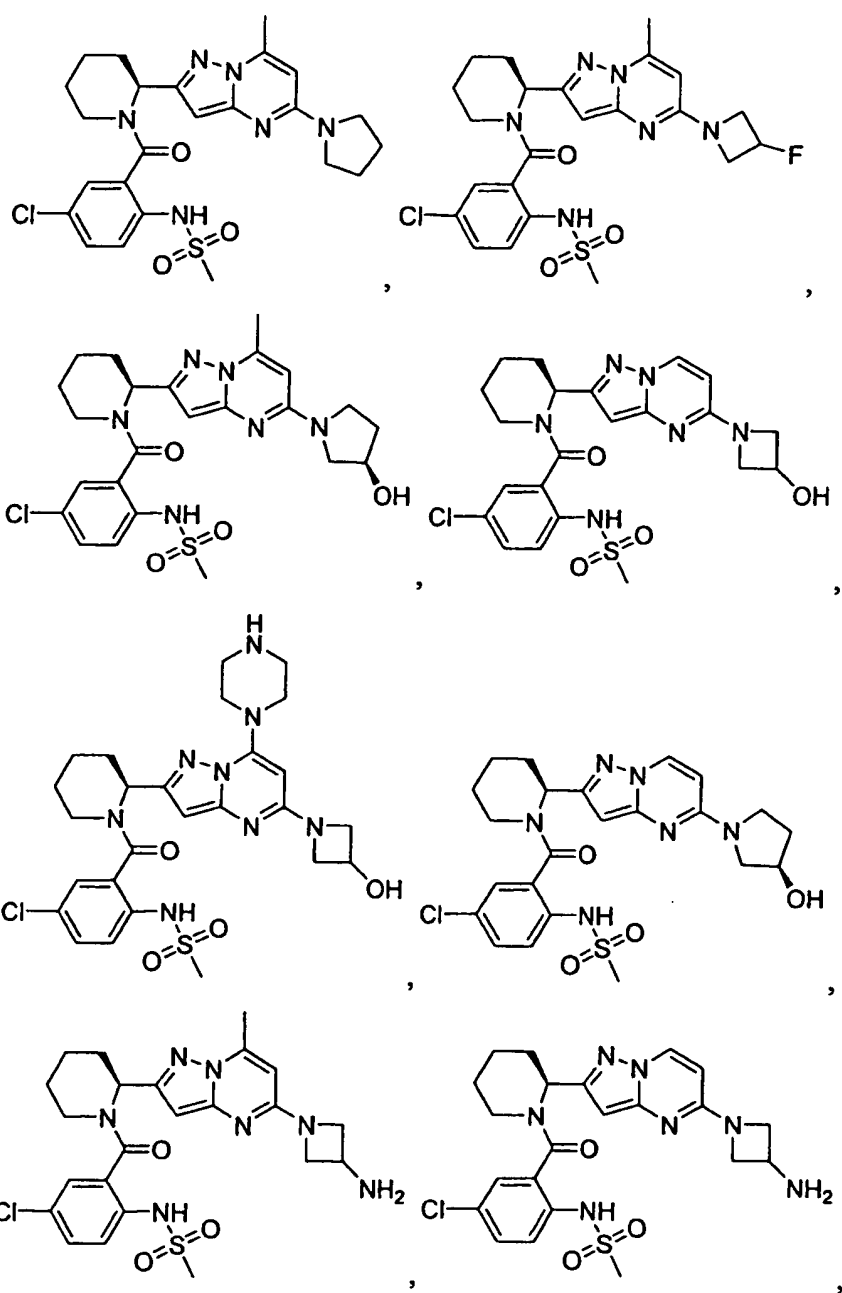
於另一實施態樣中，式 I 化合物係選自：

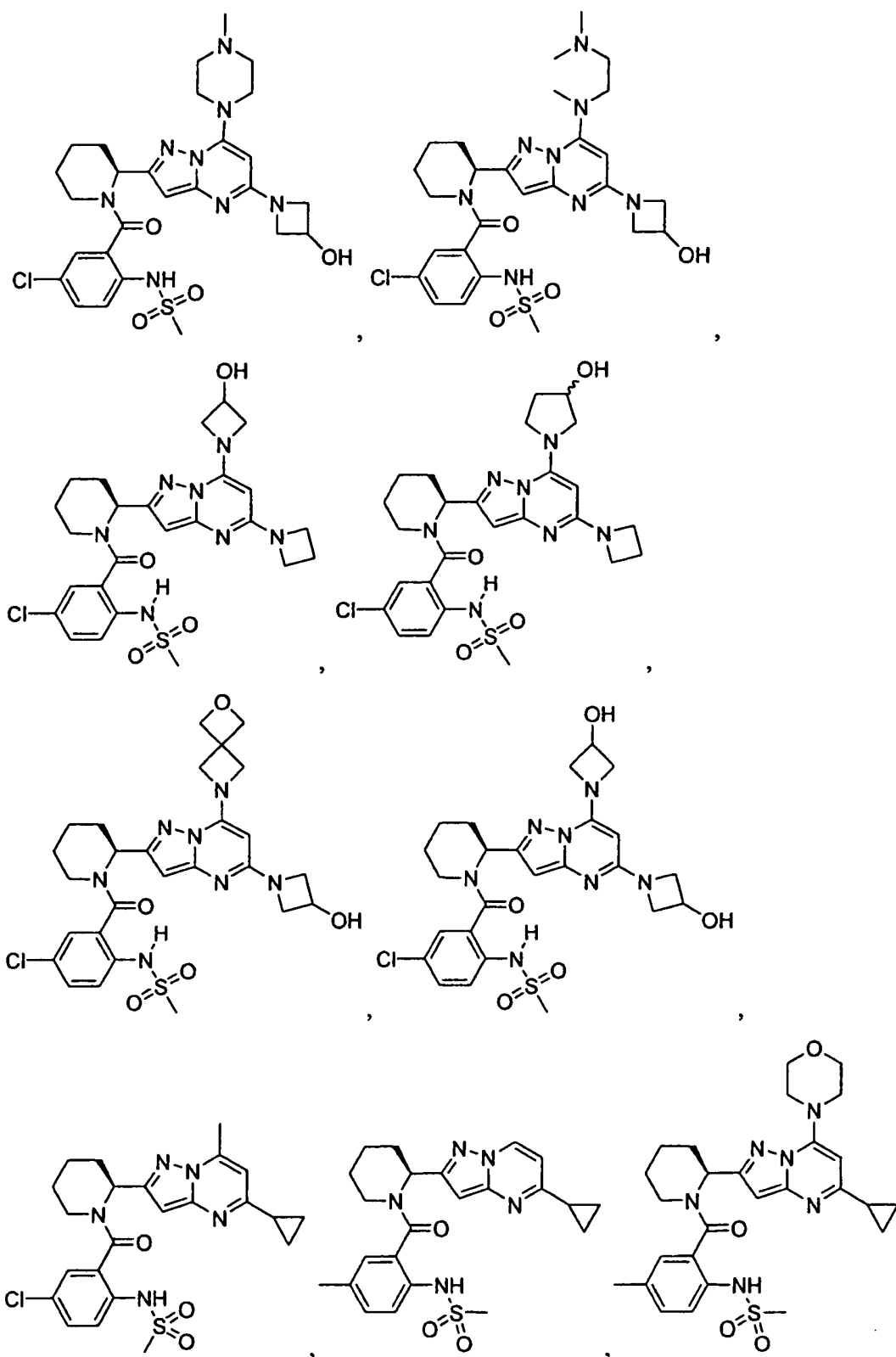


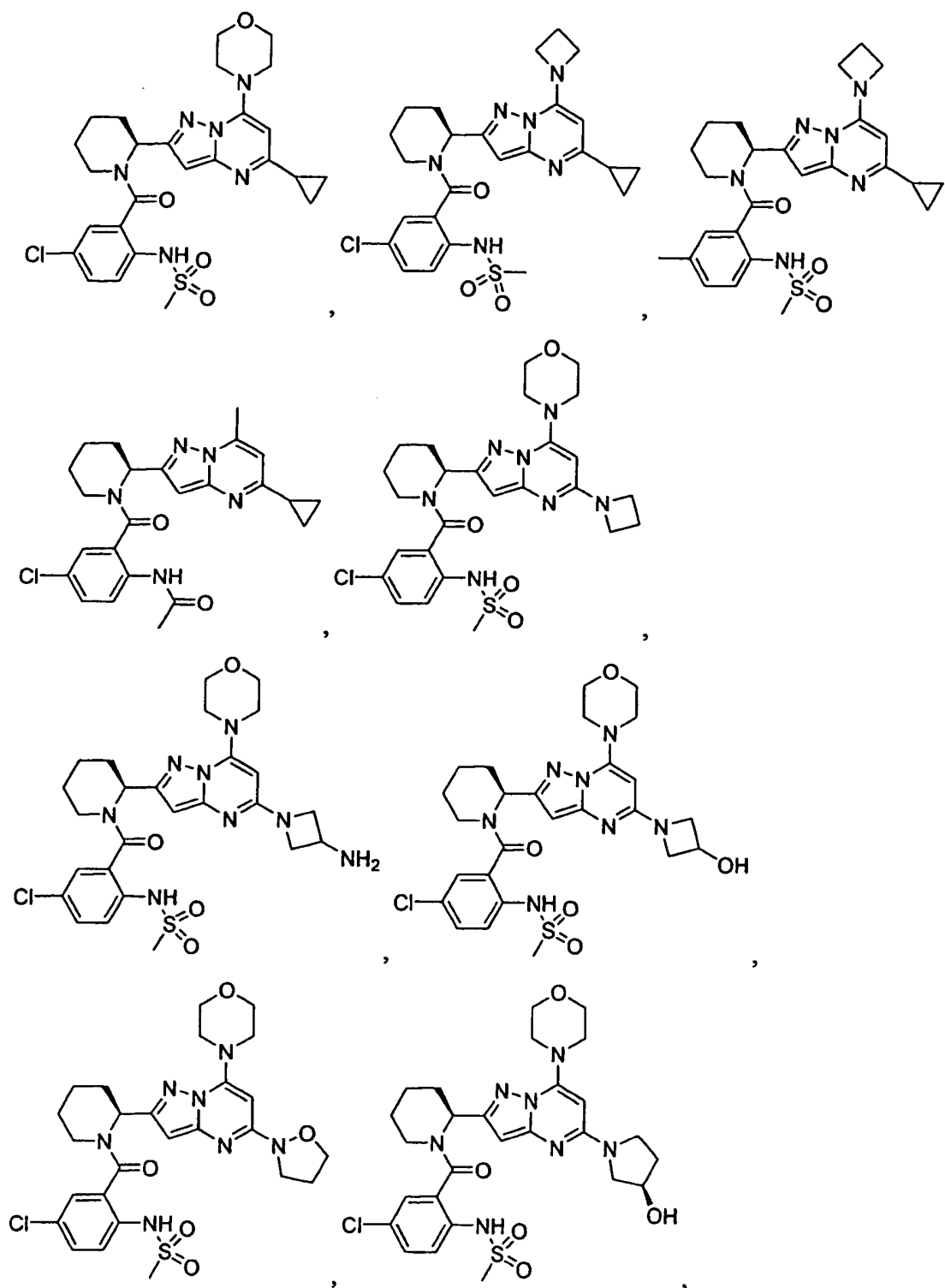


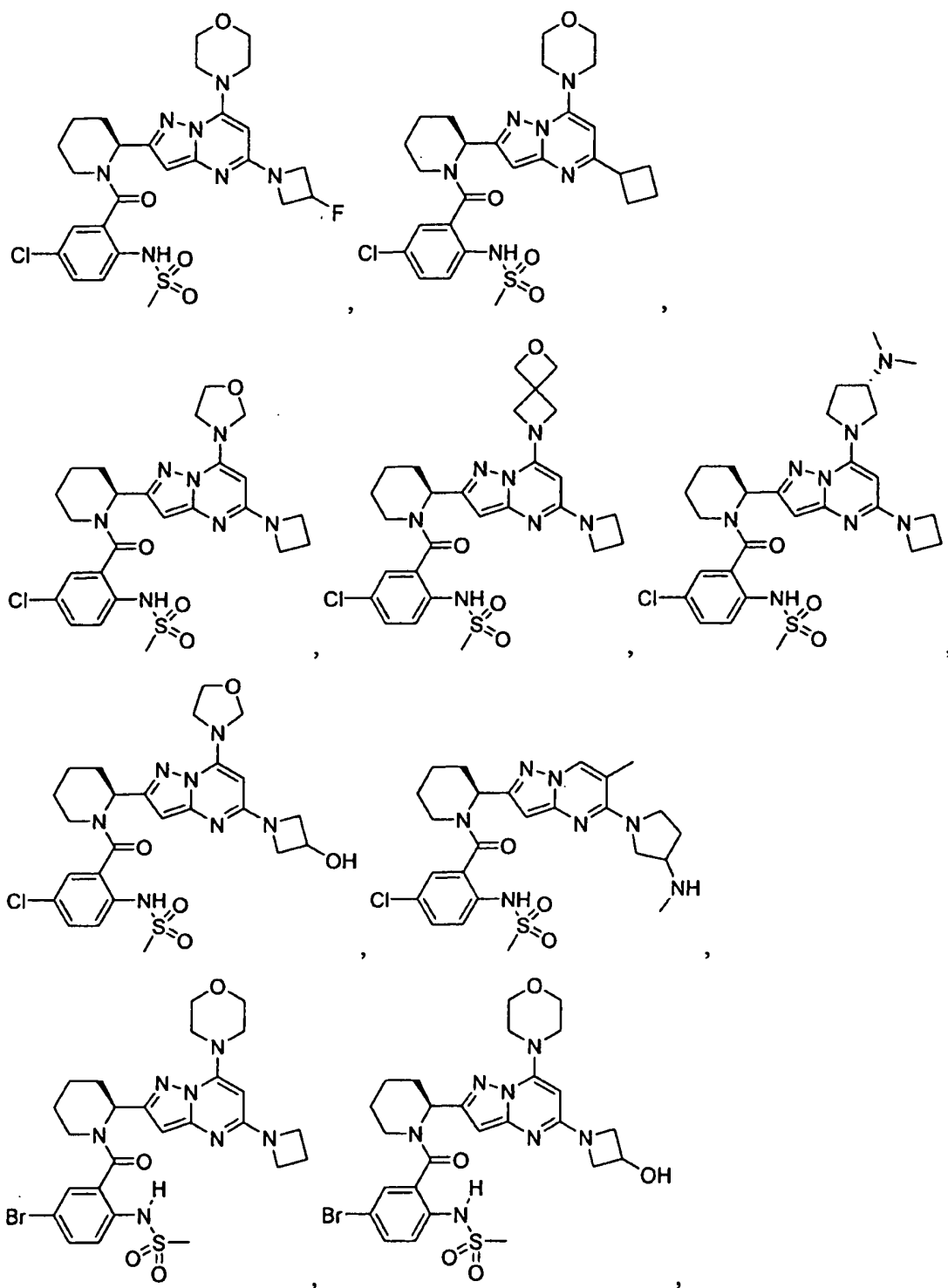


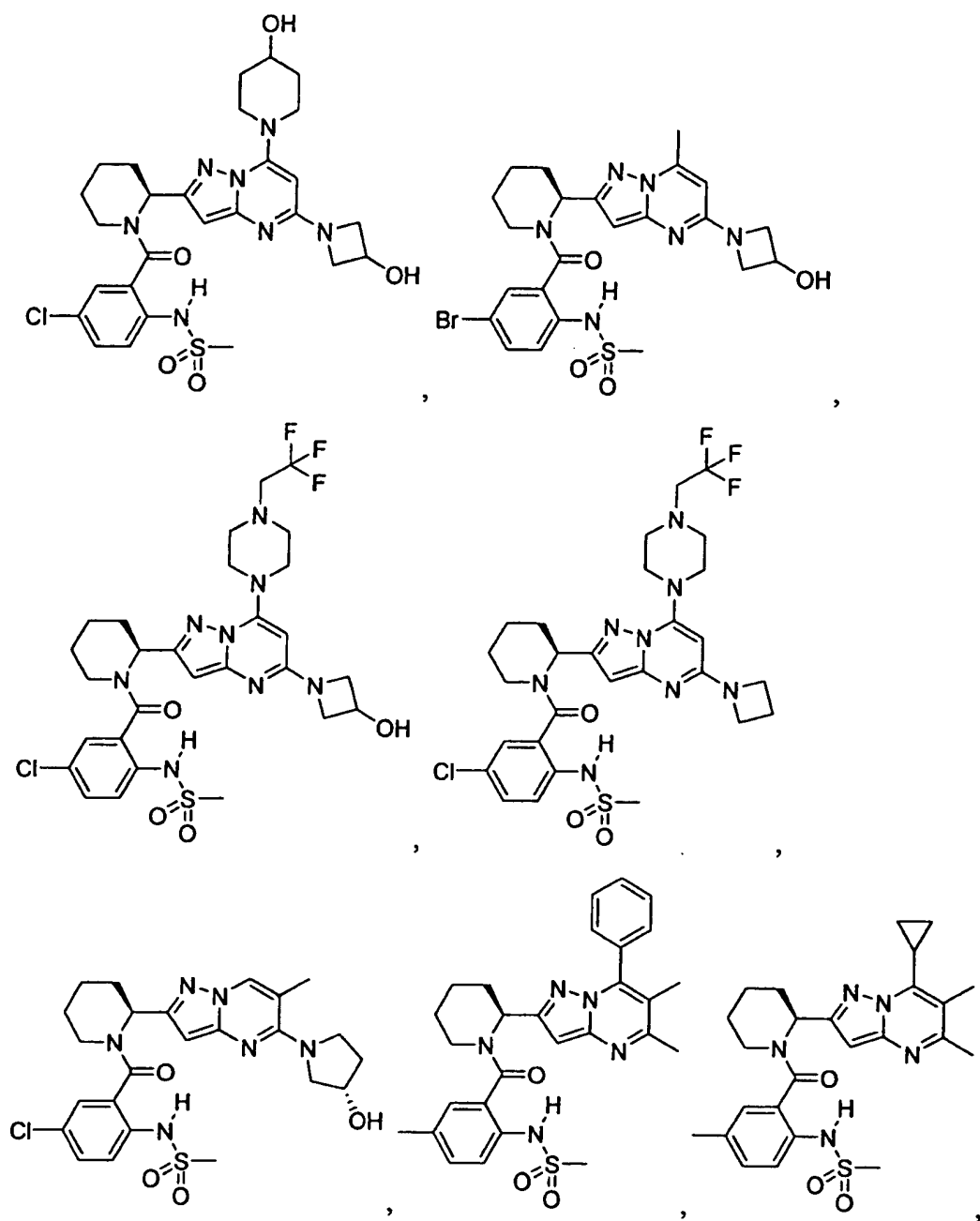


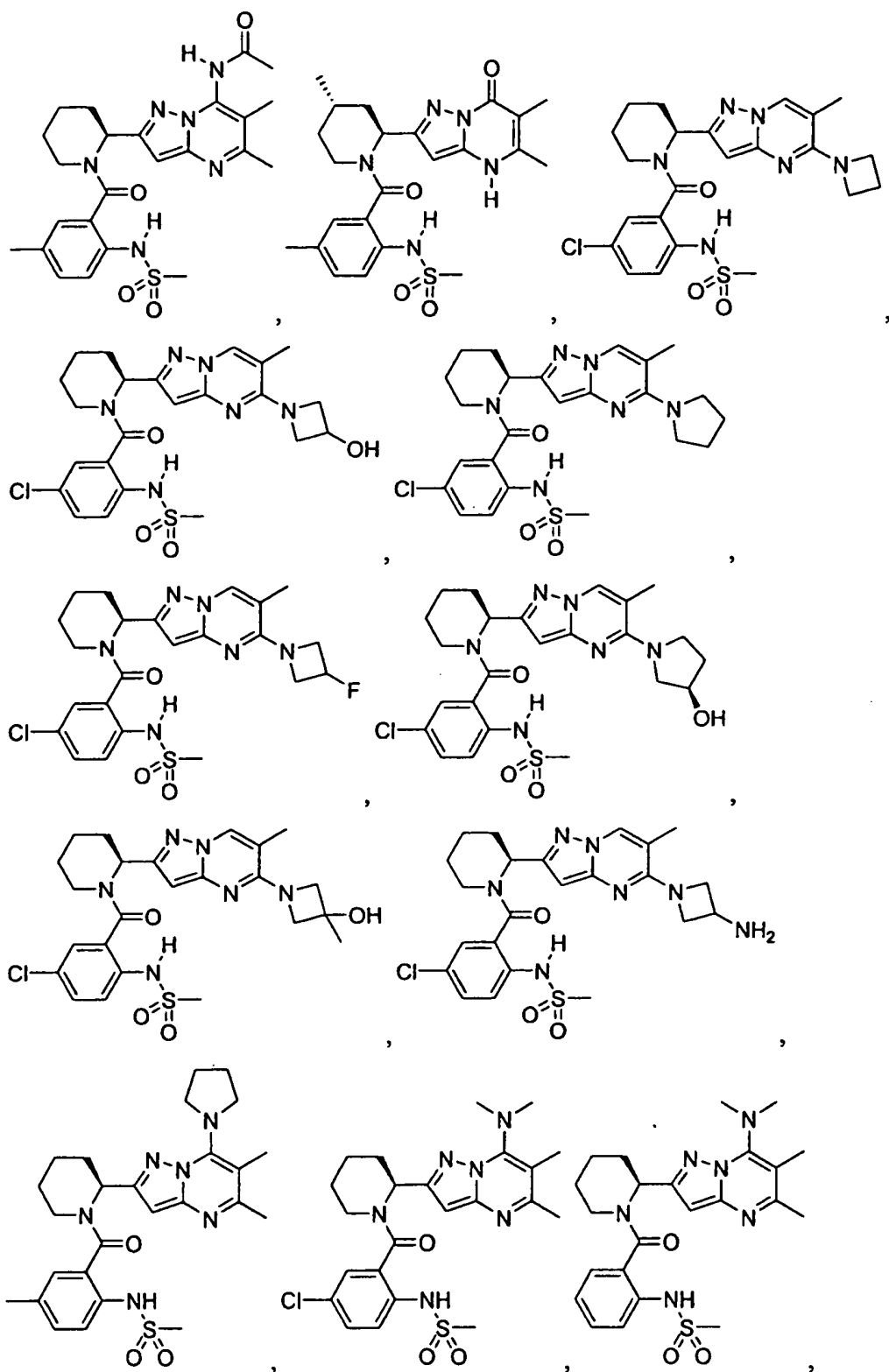


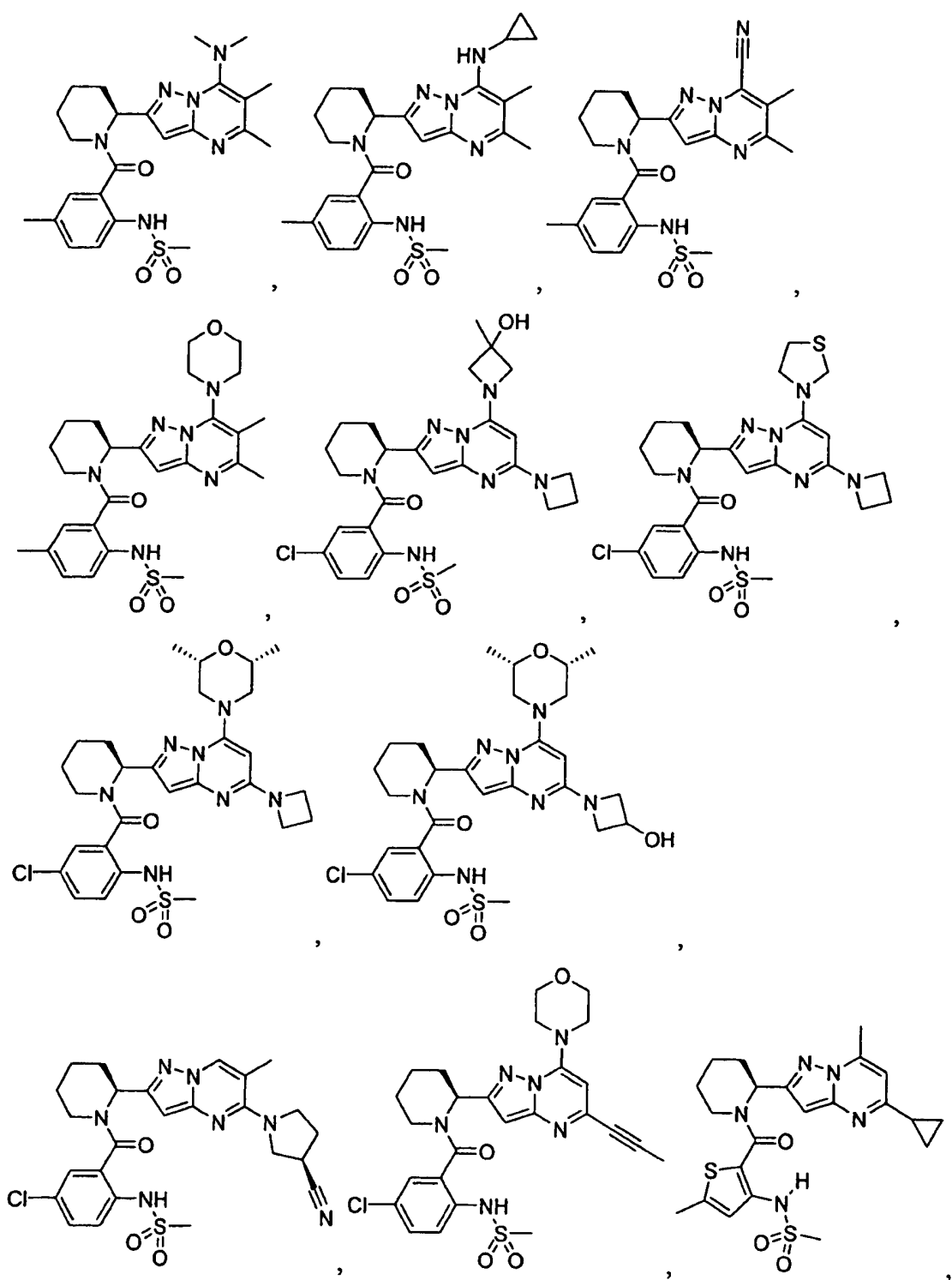


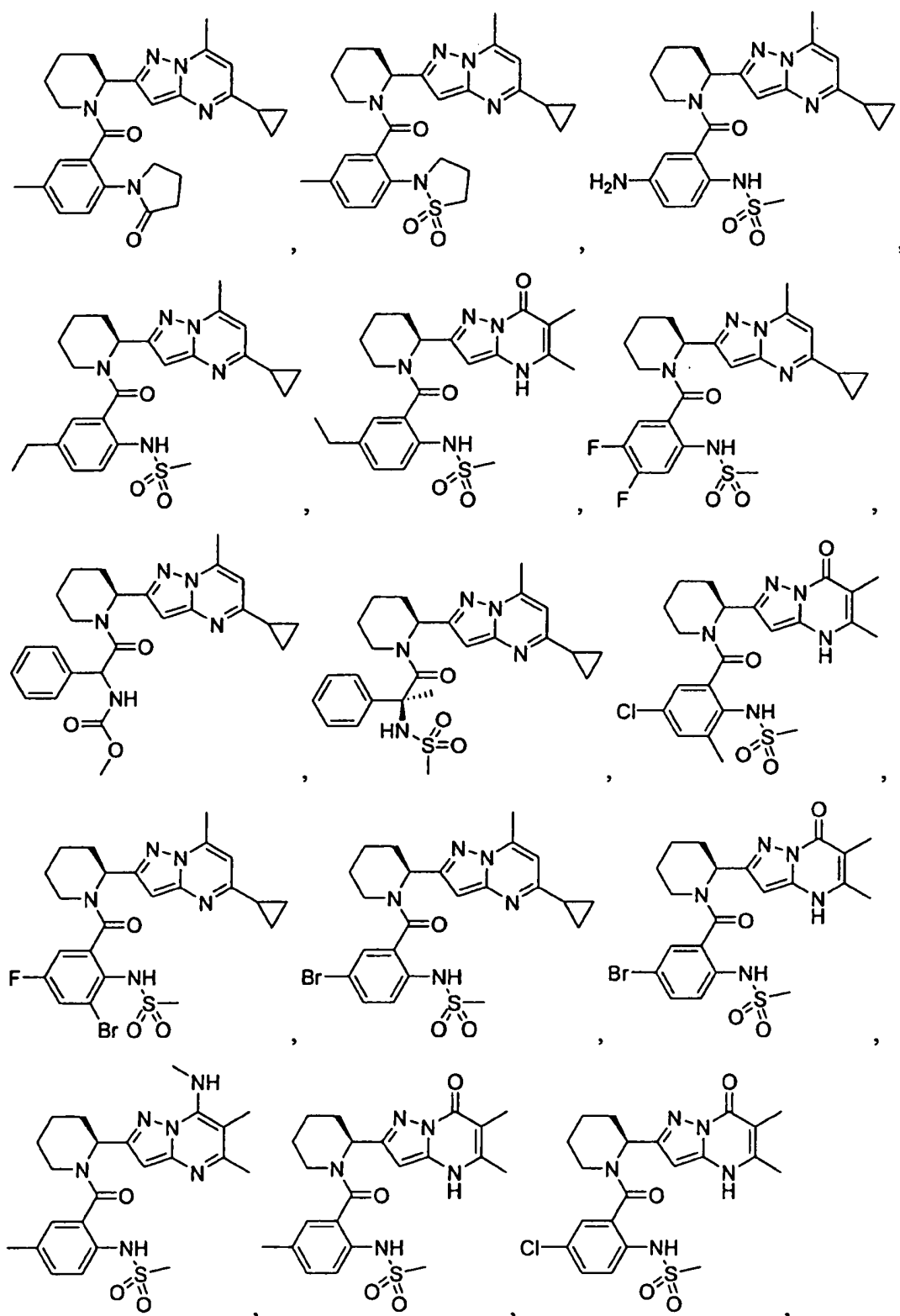


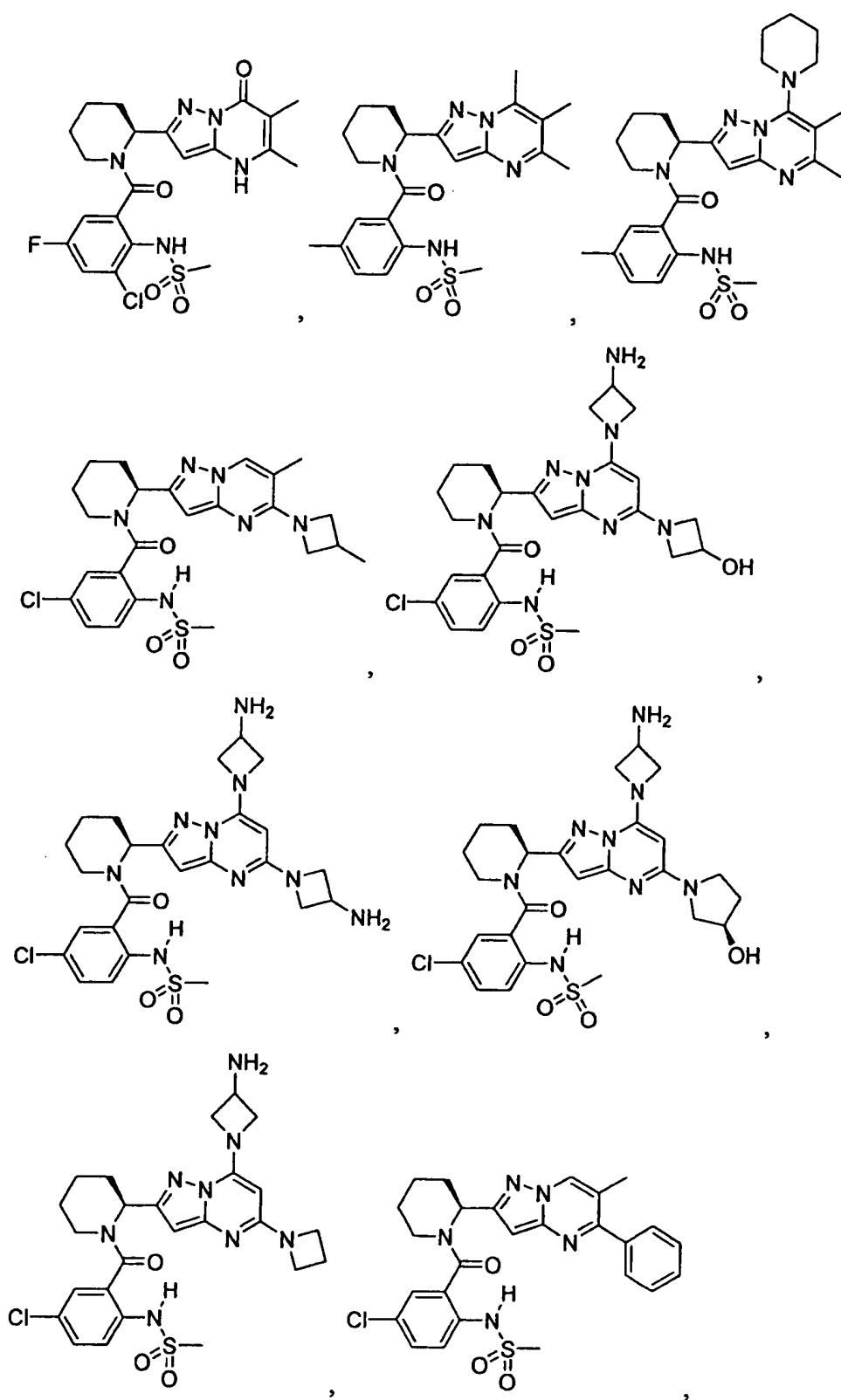


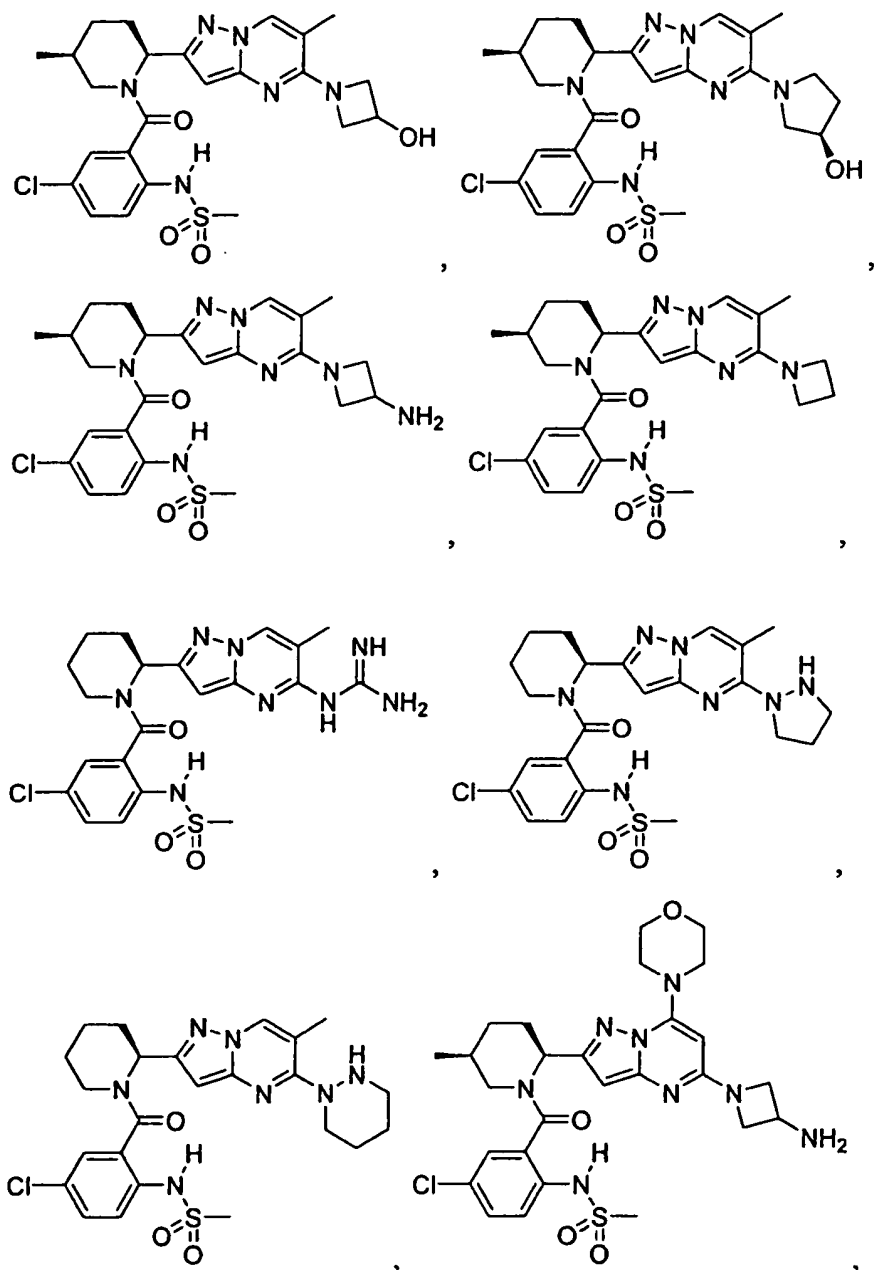


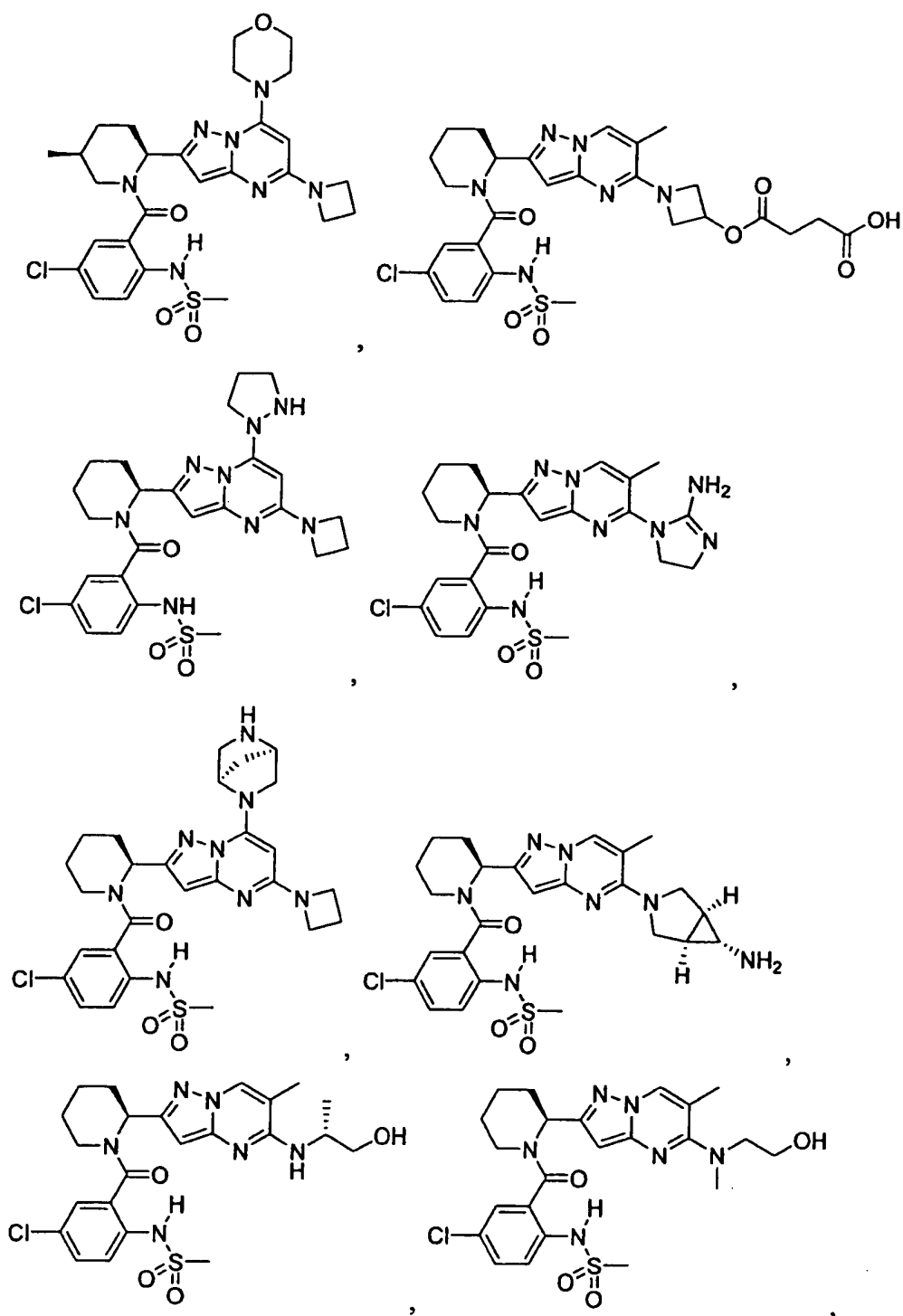


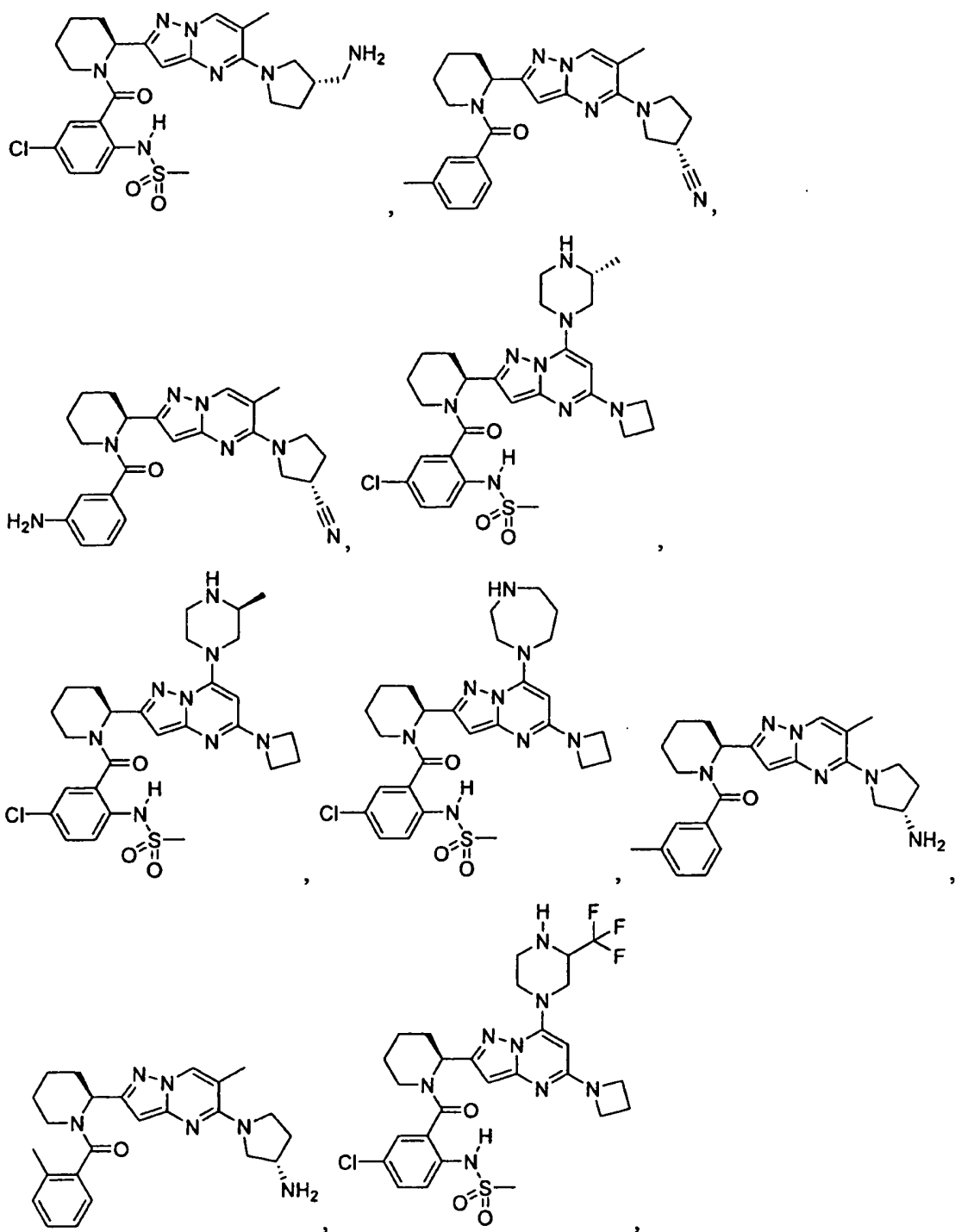


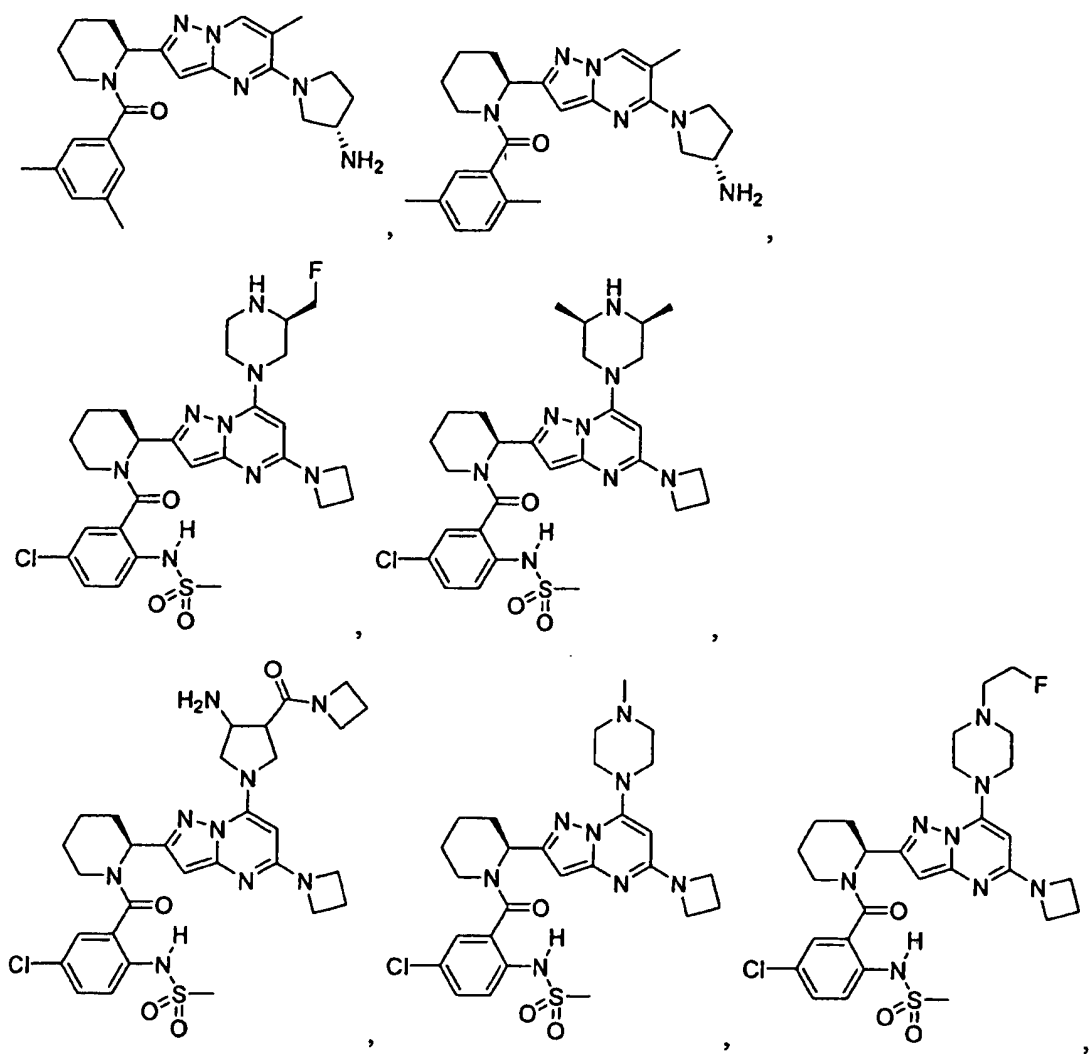


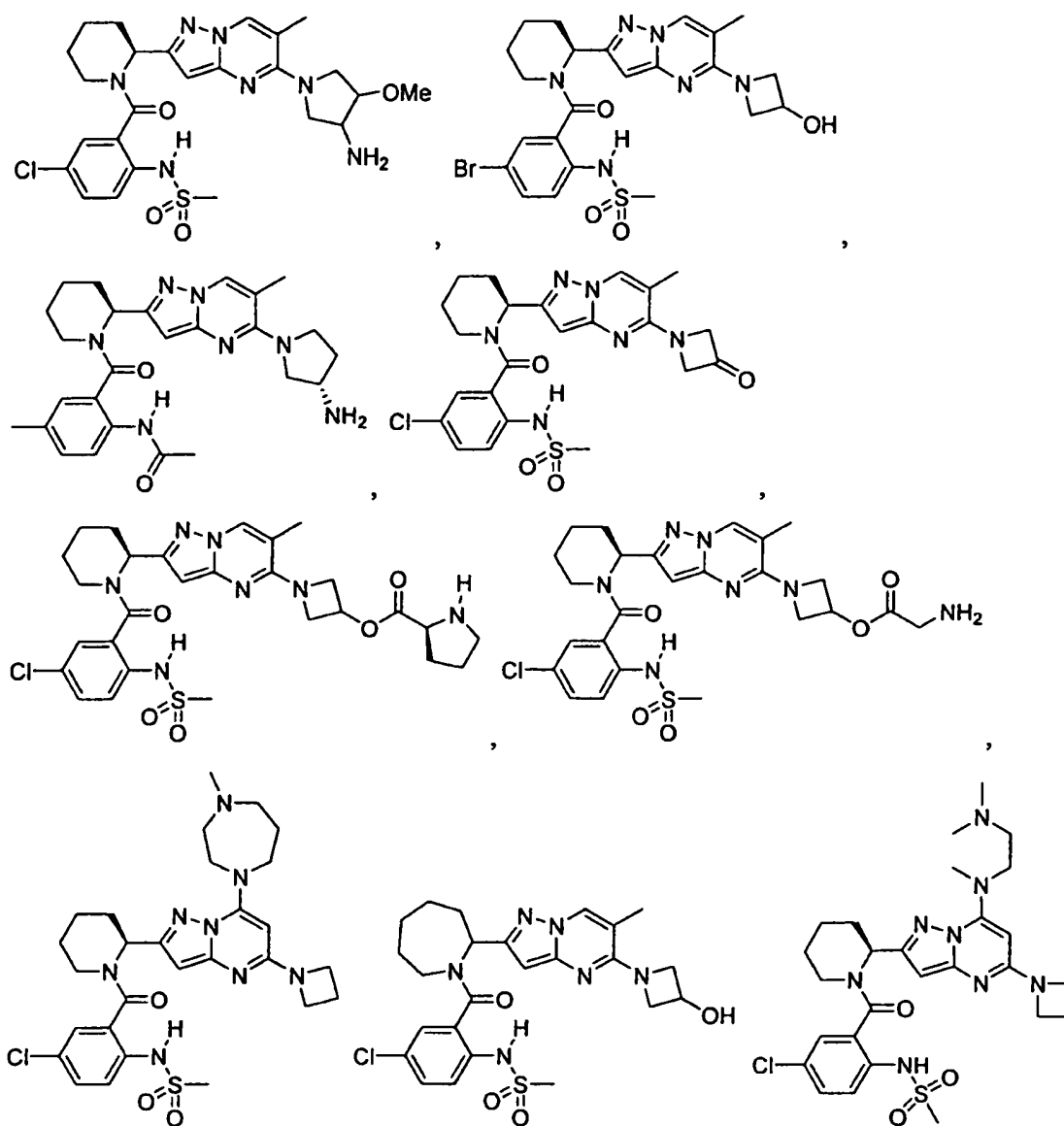


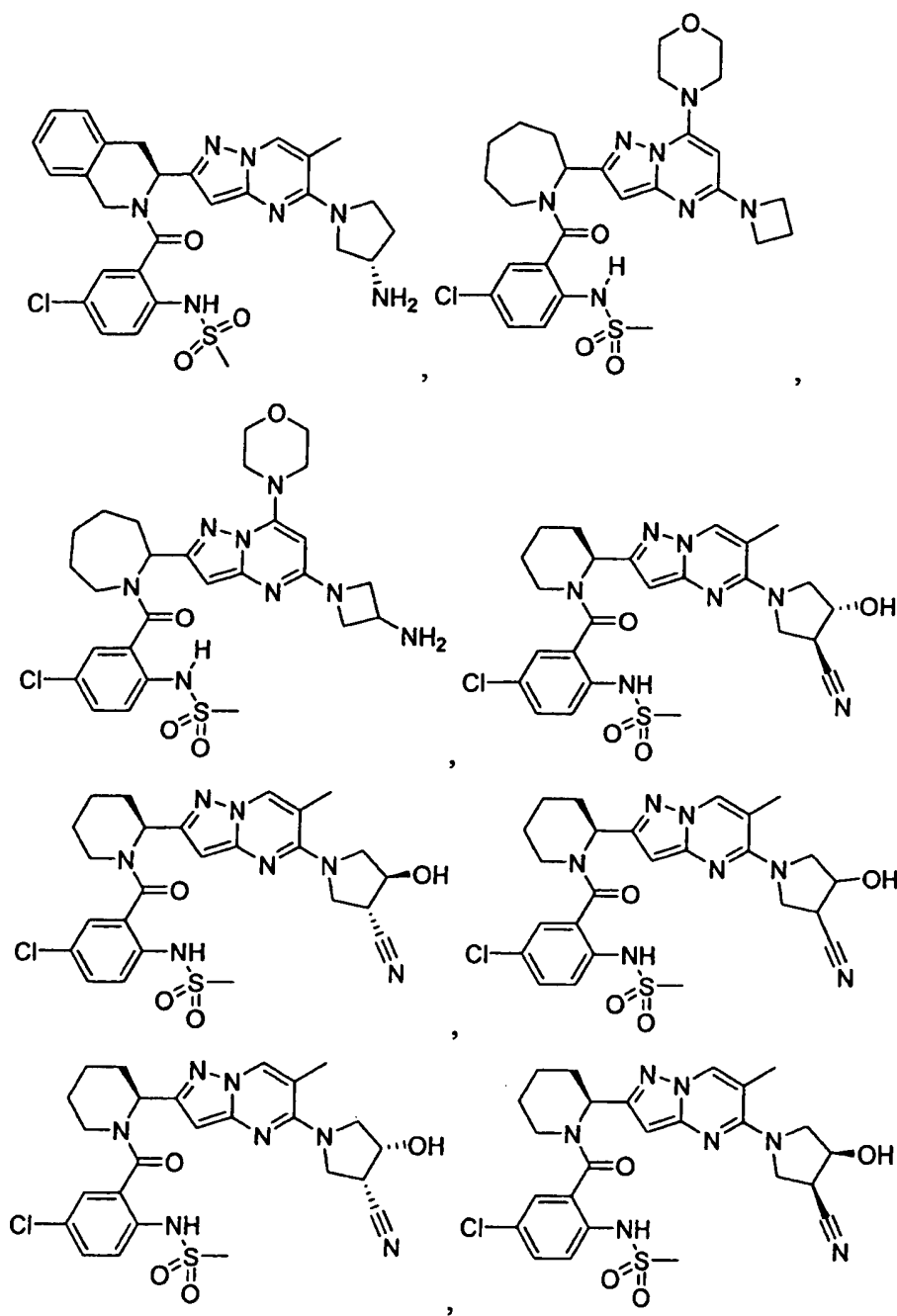


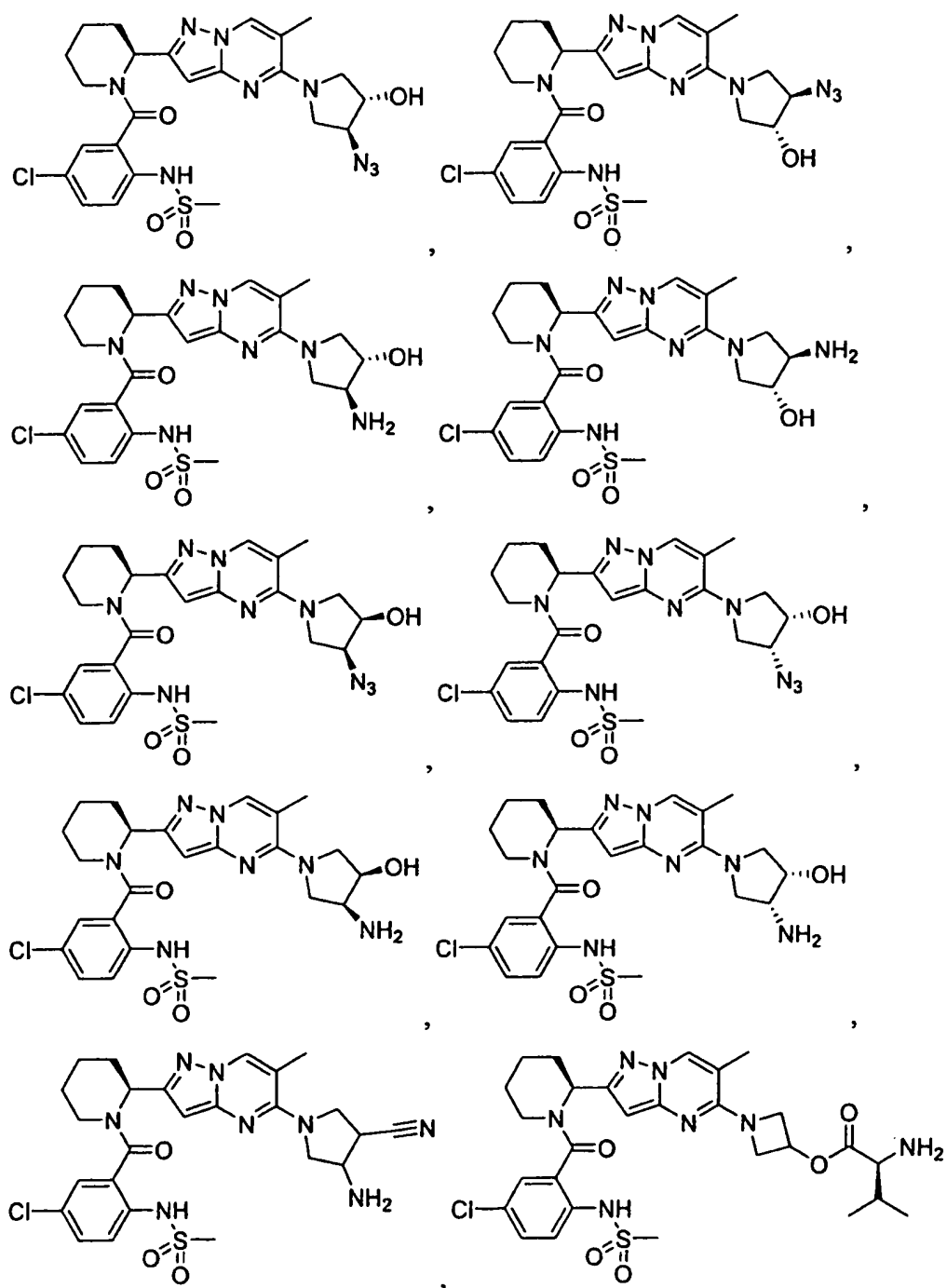


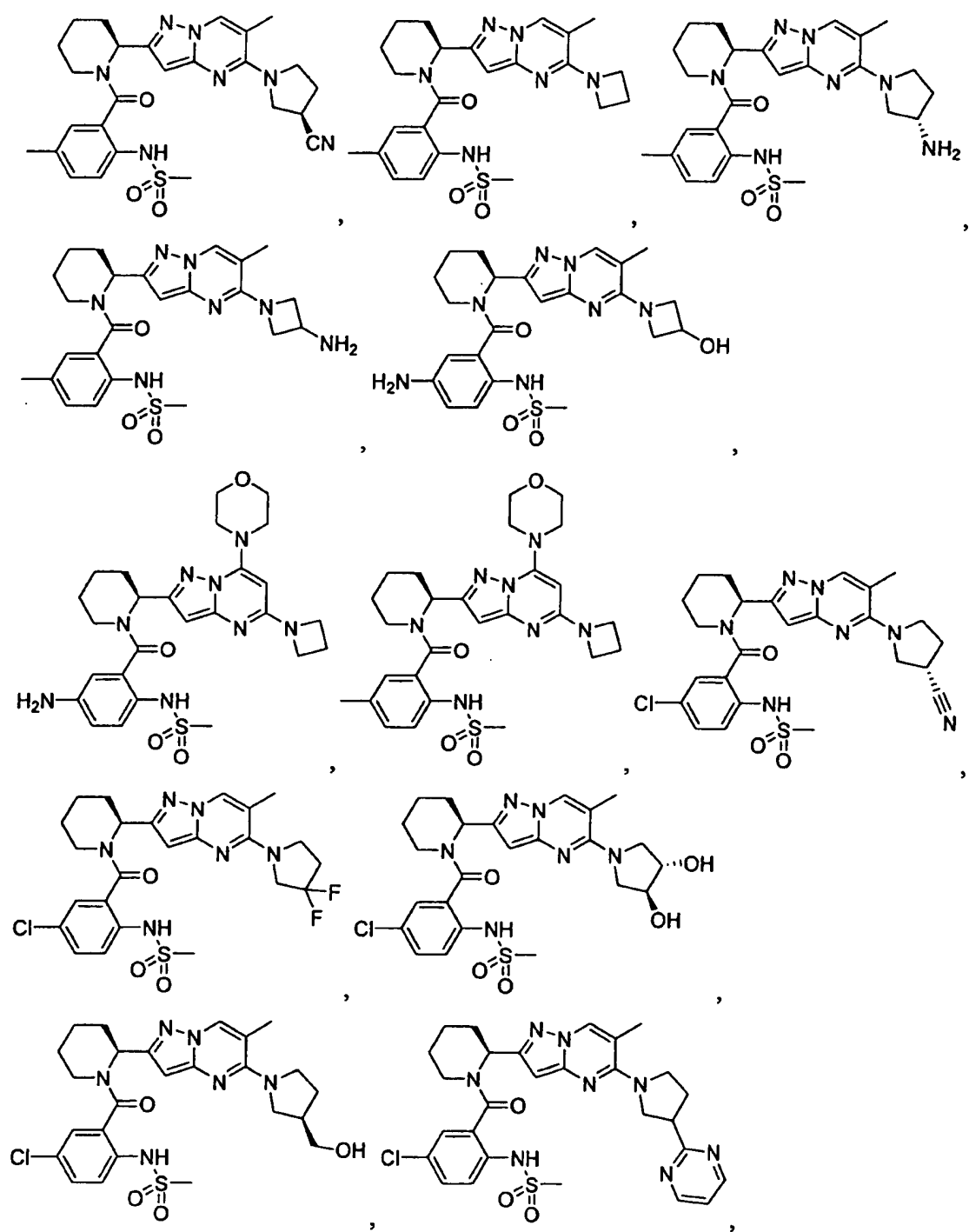


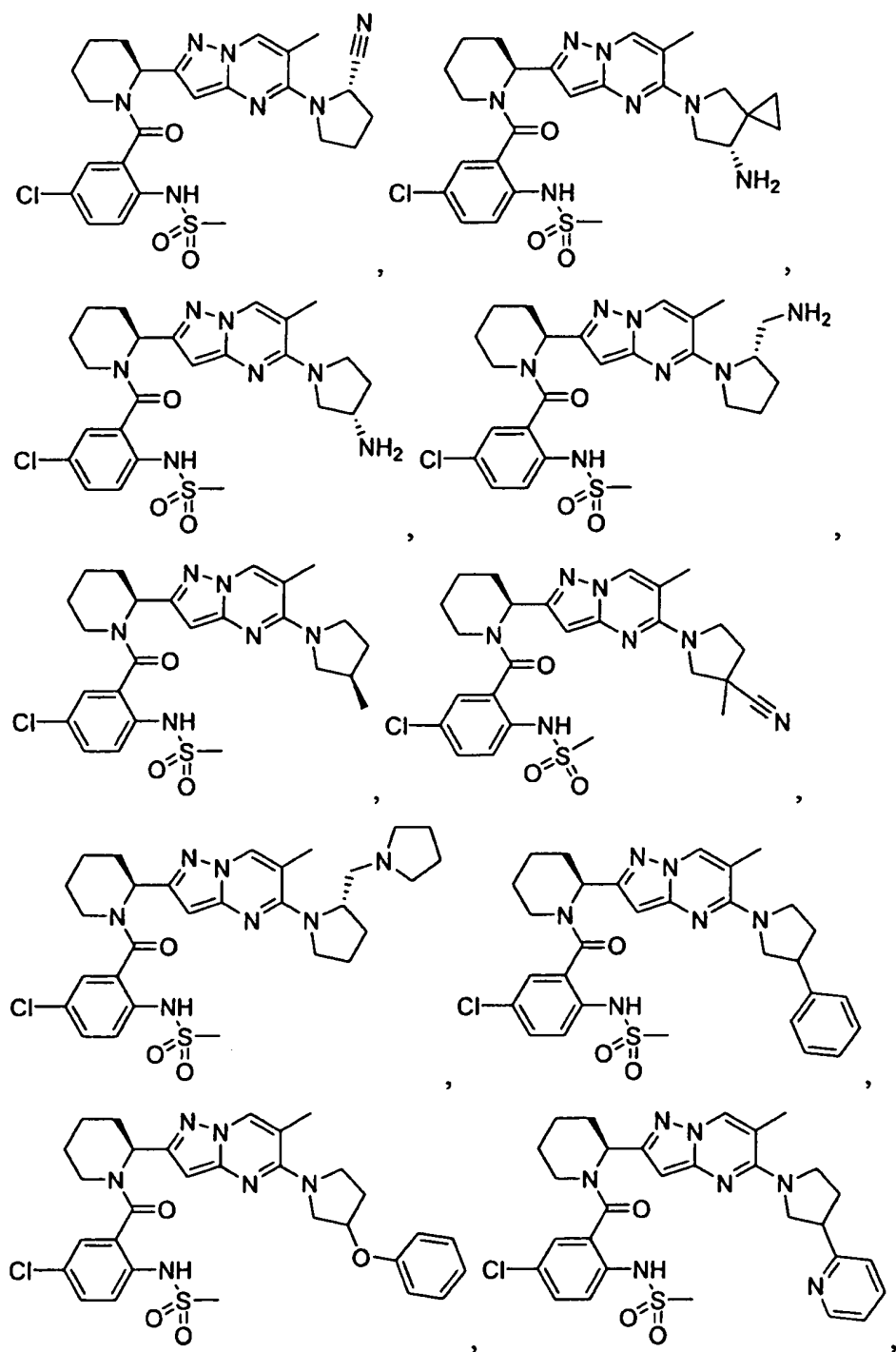


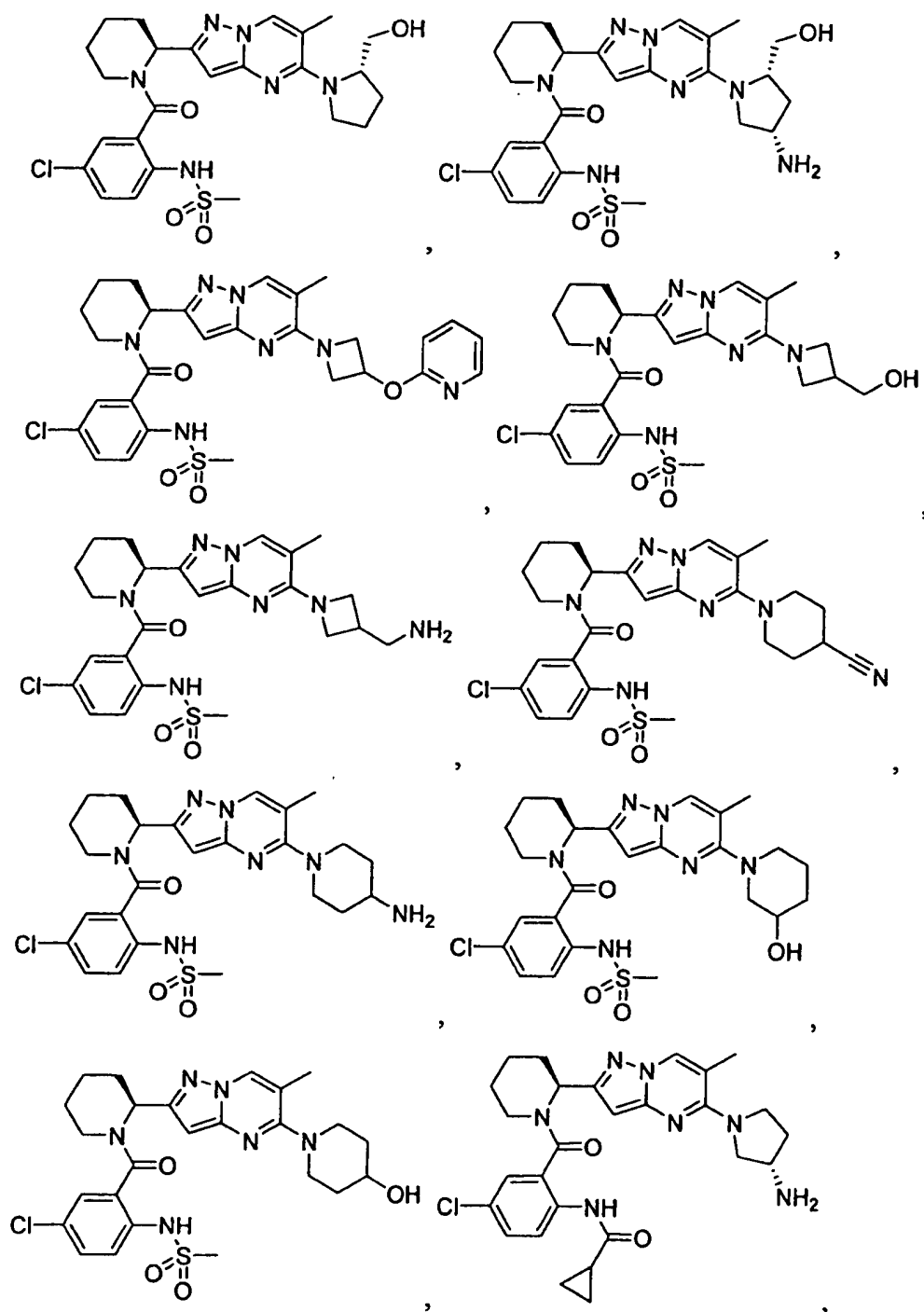


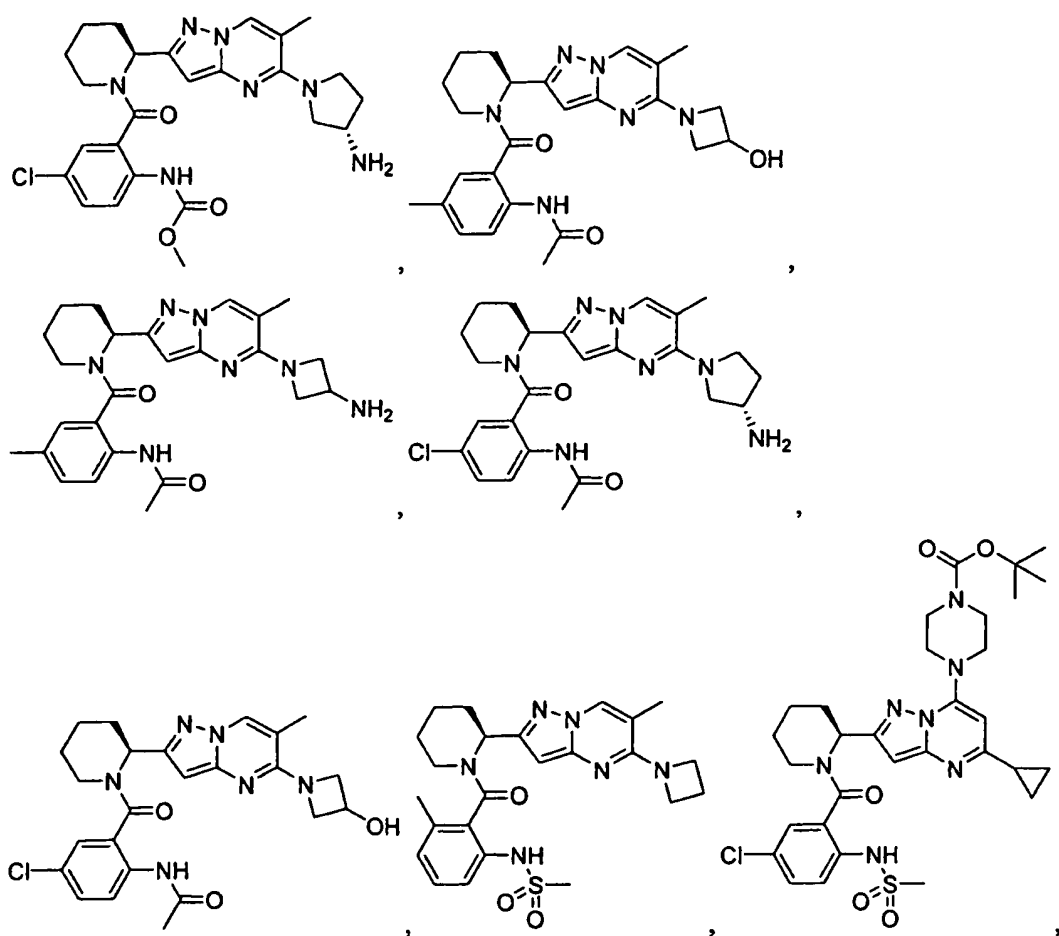


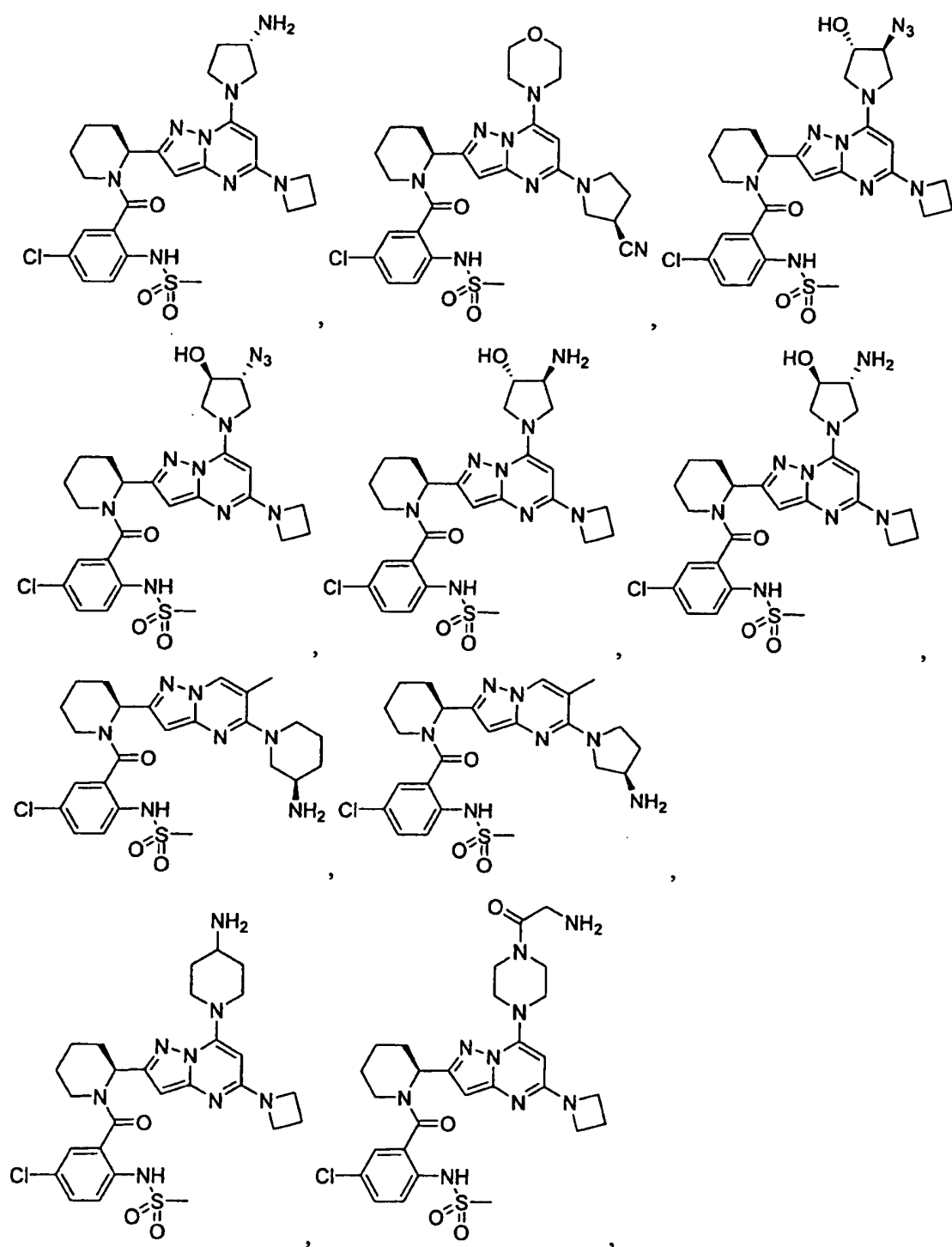


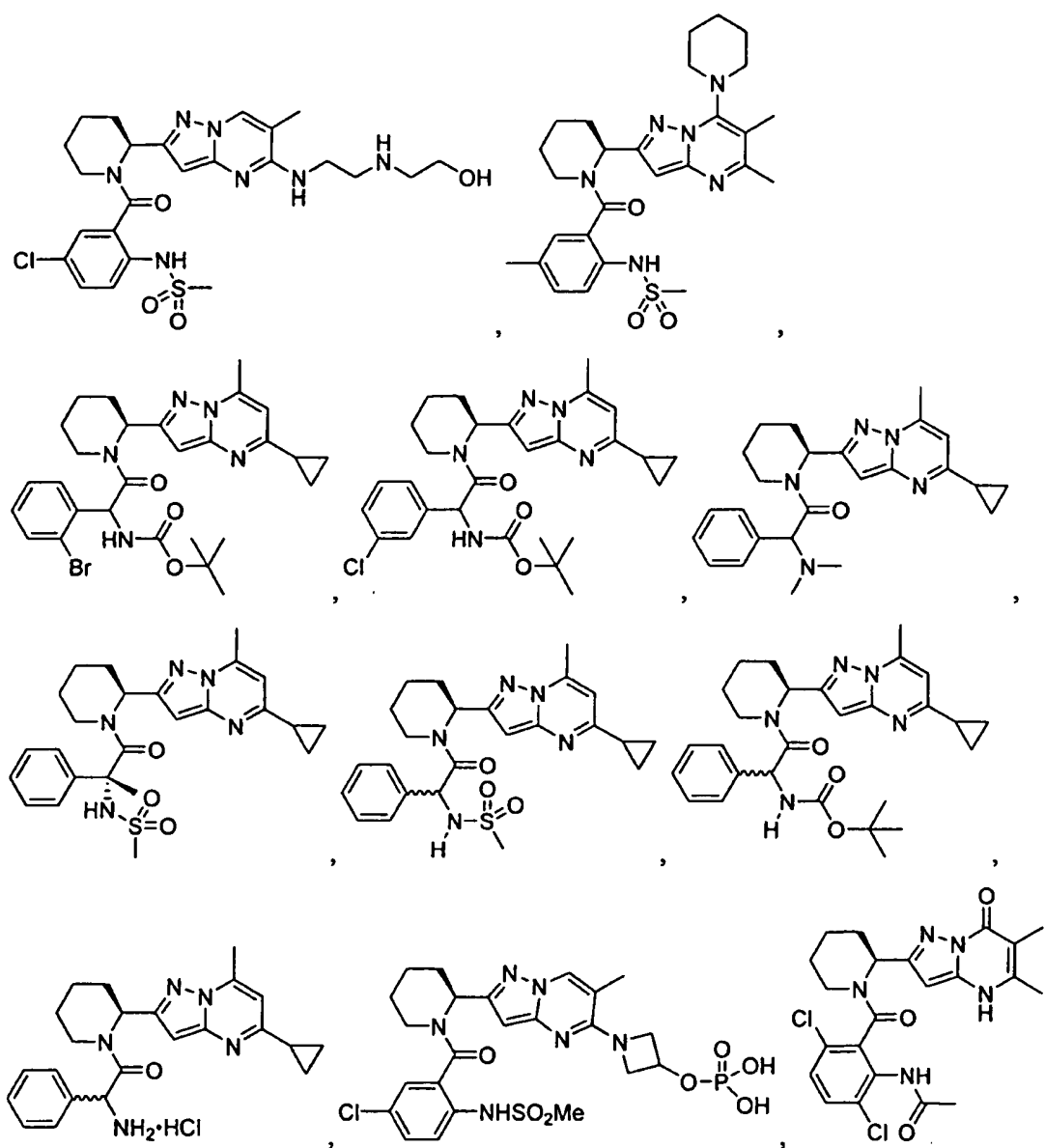


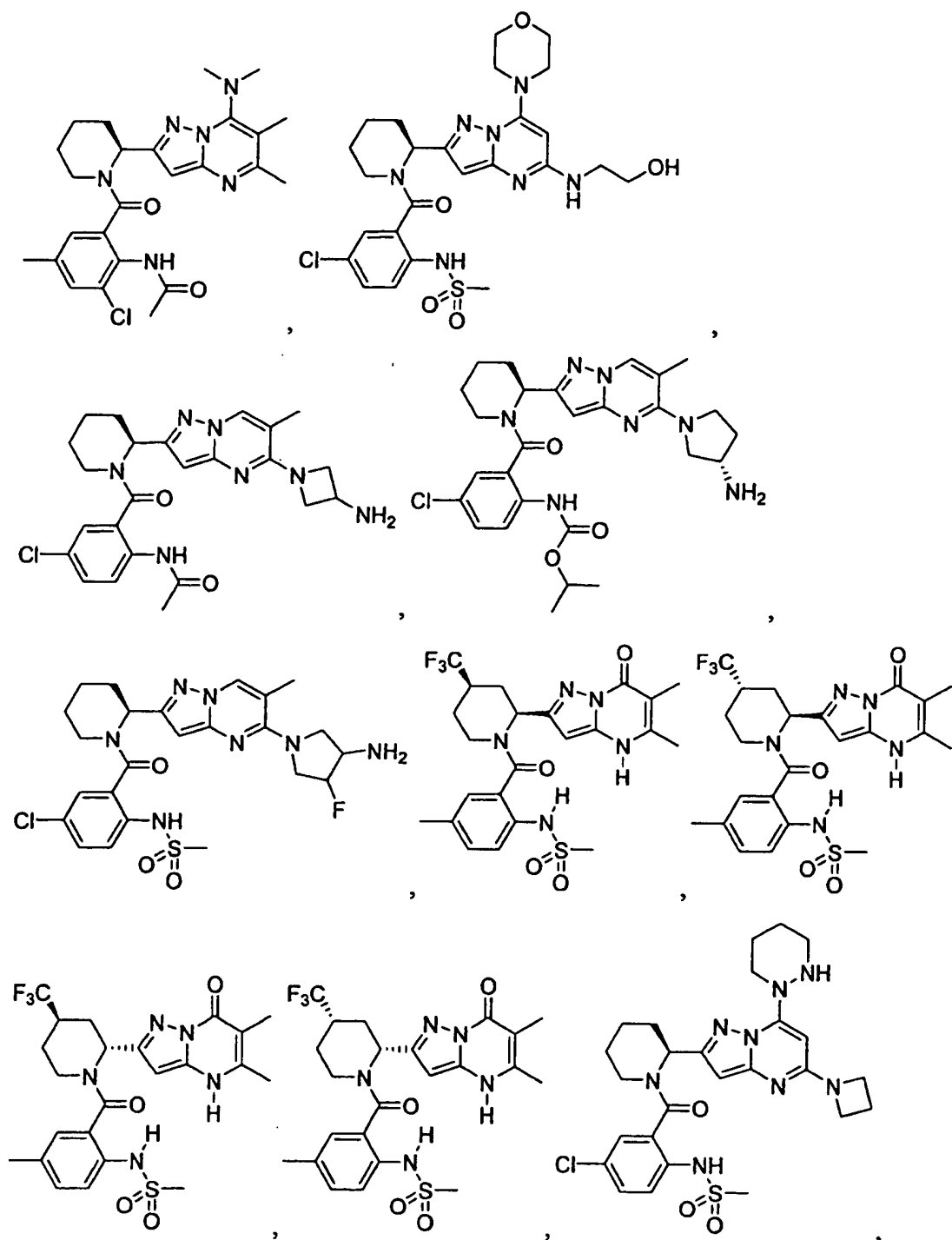


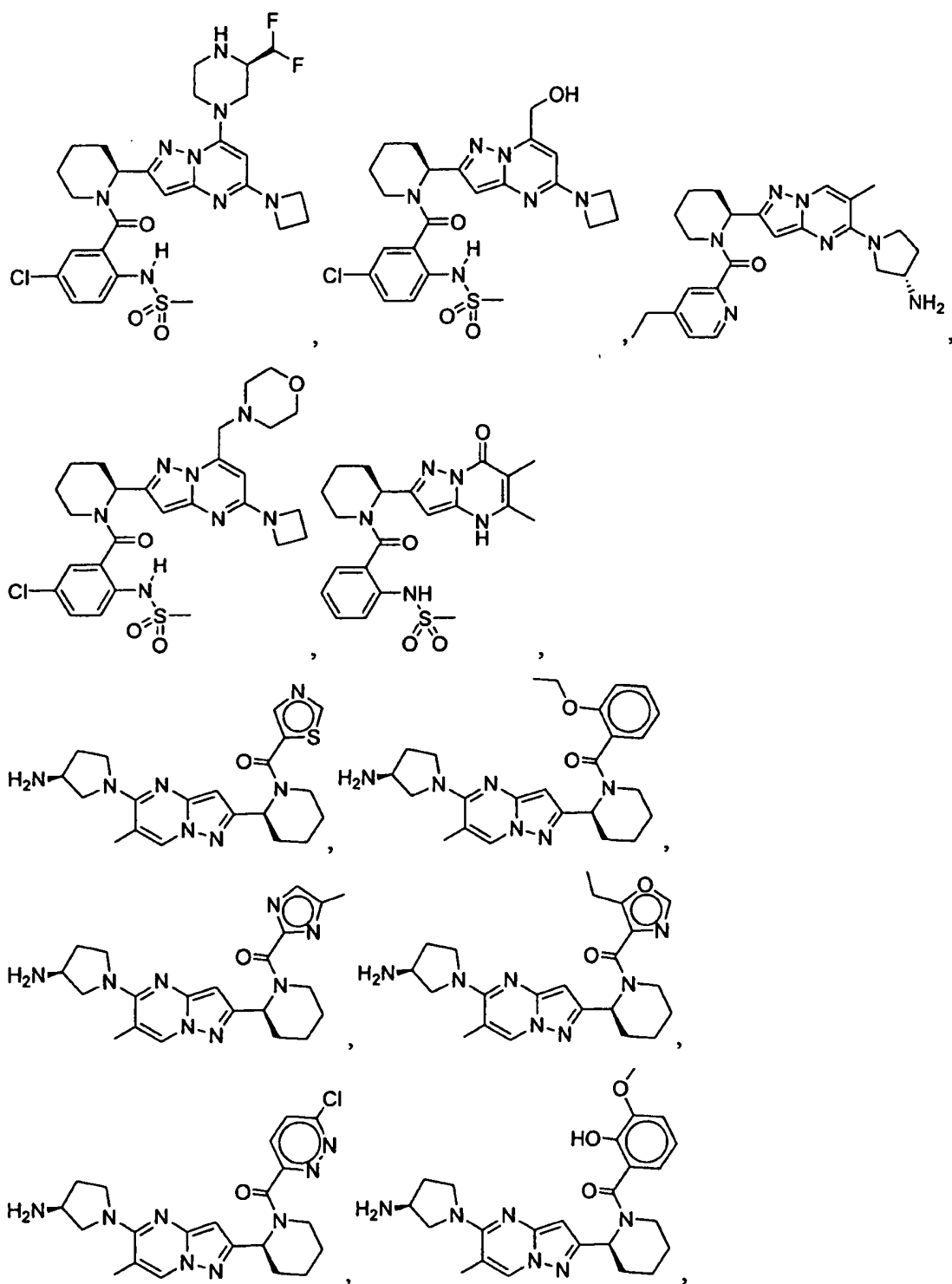


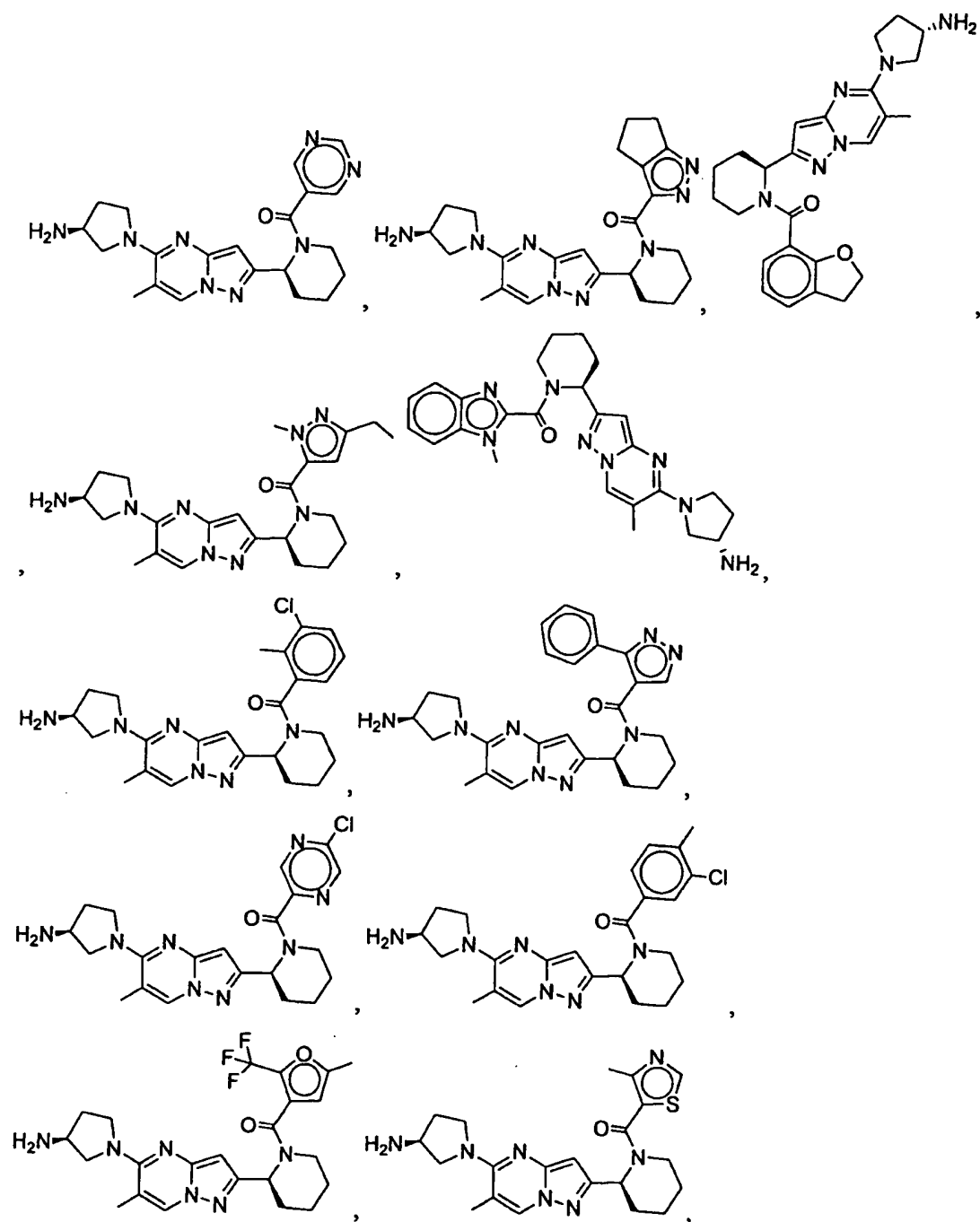


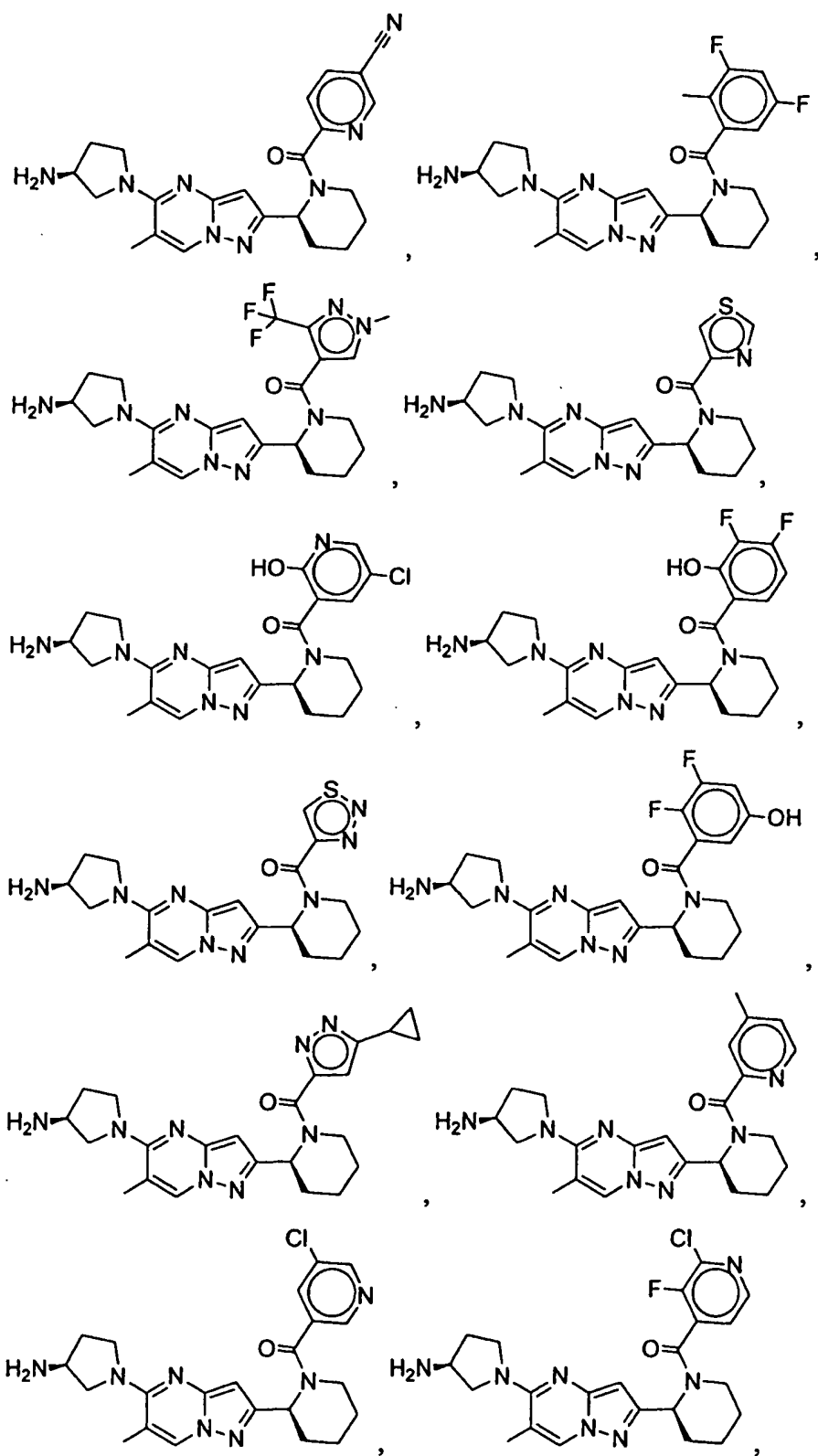


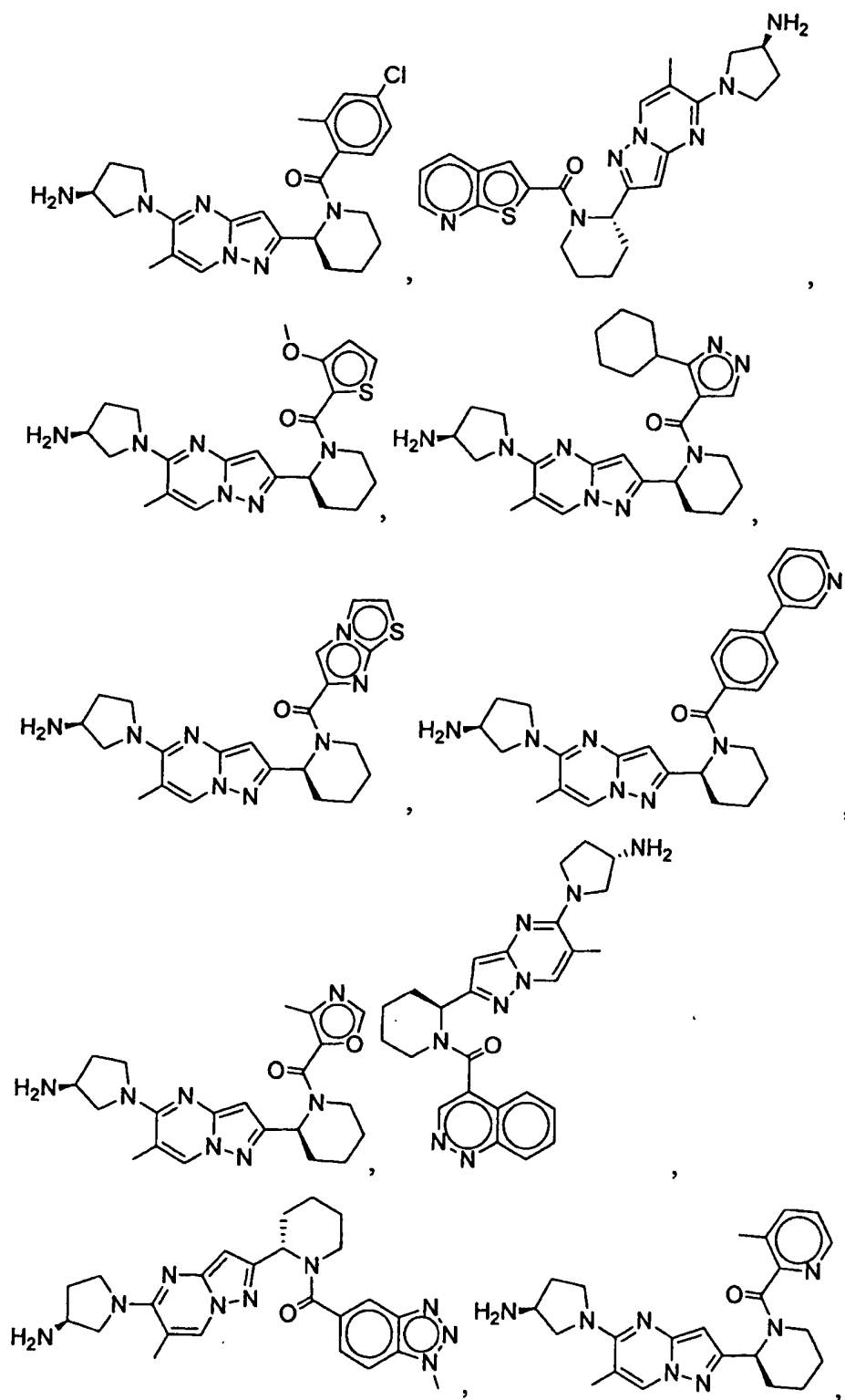


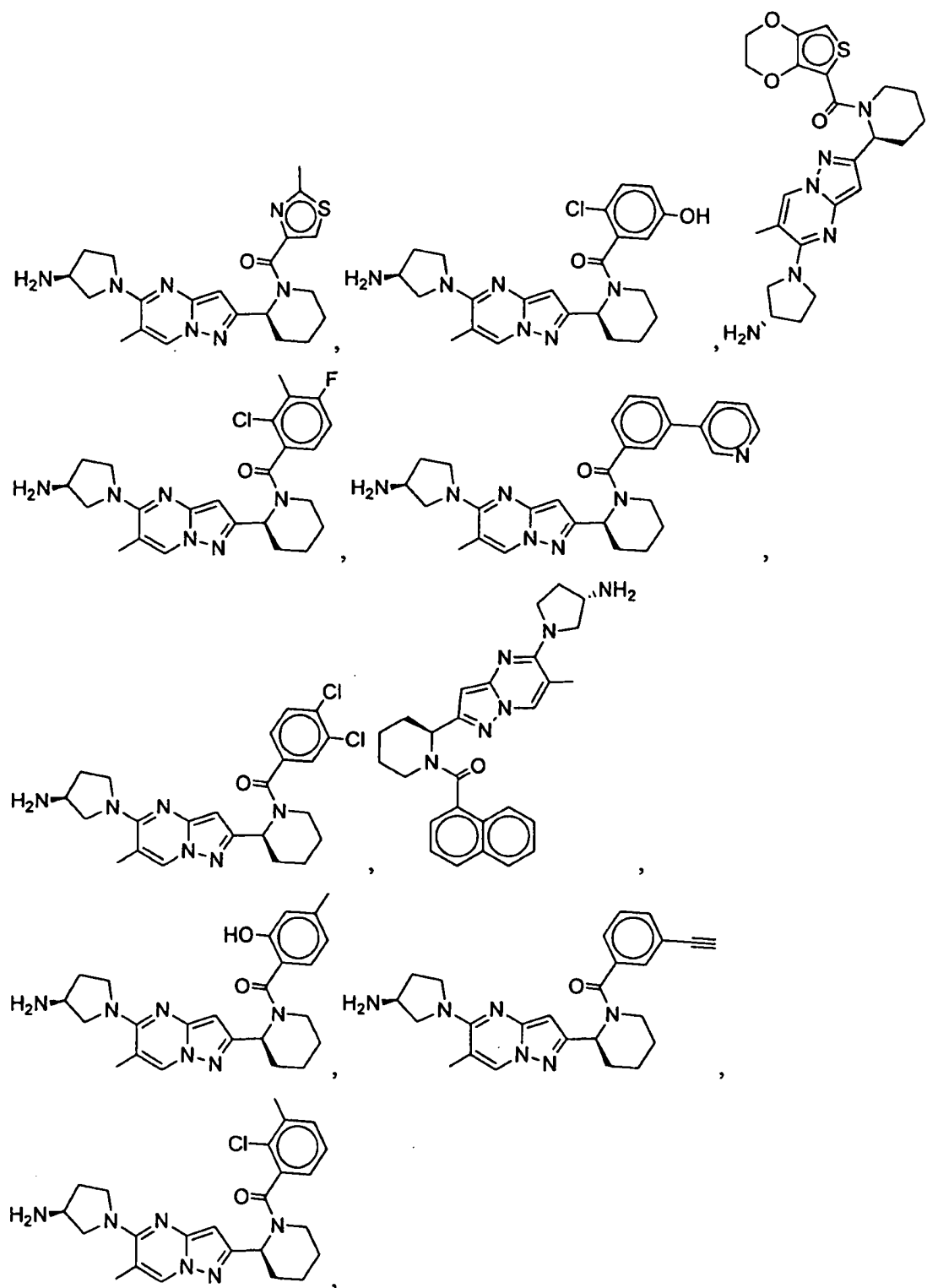


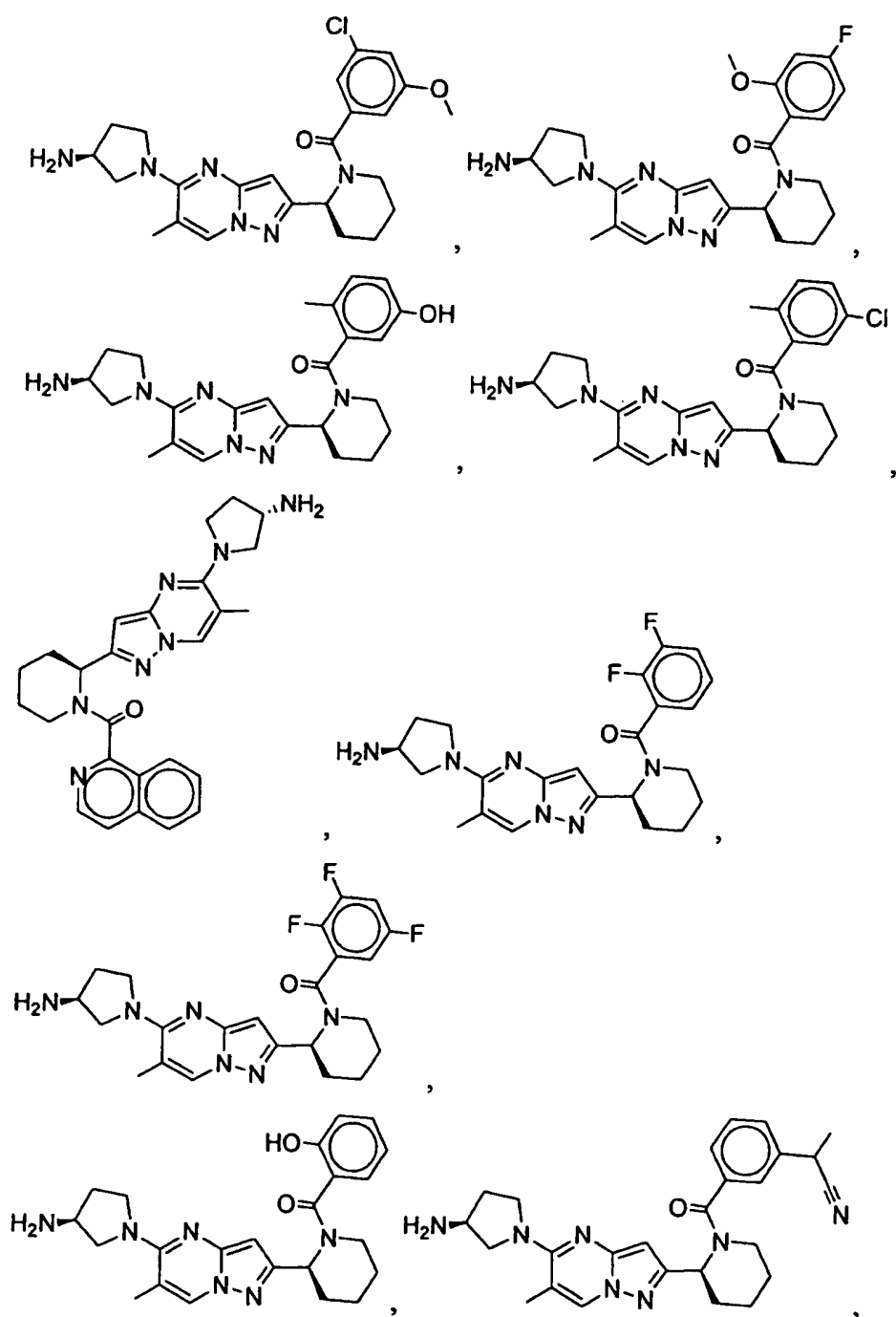


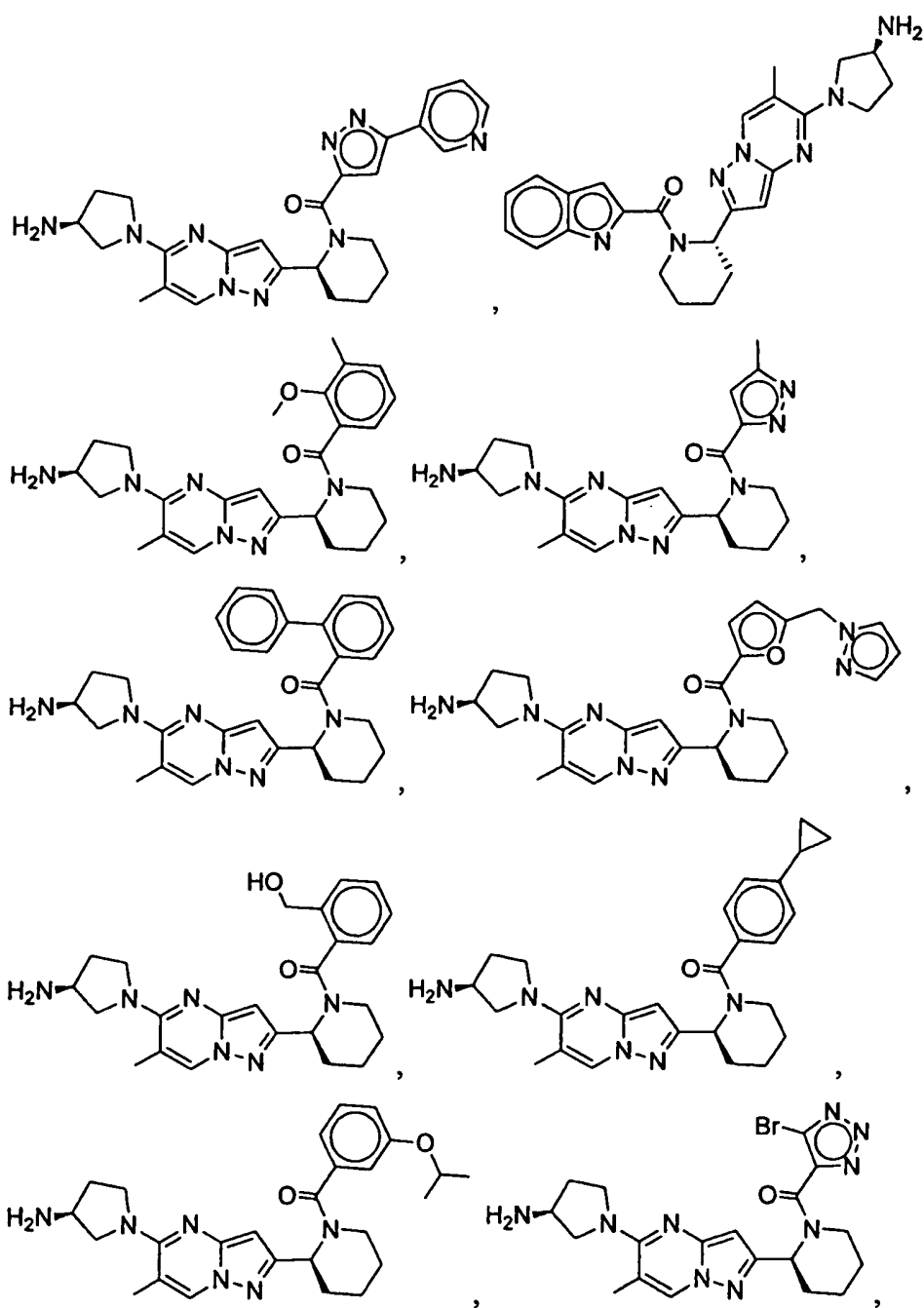


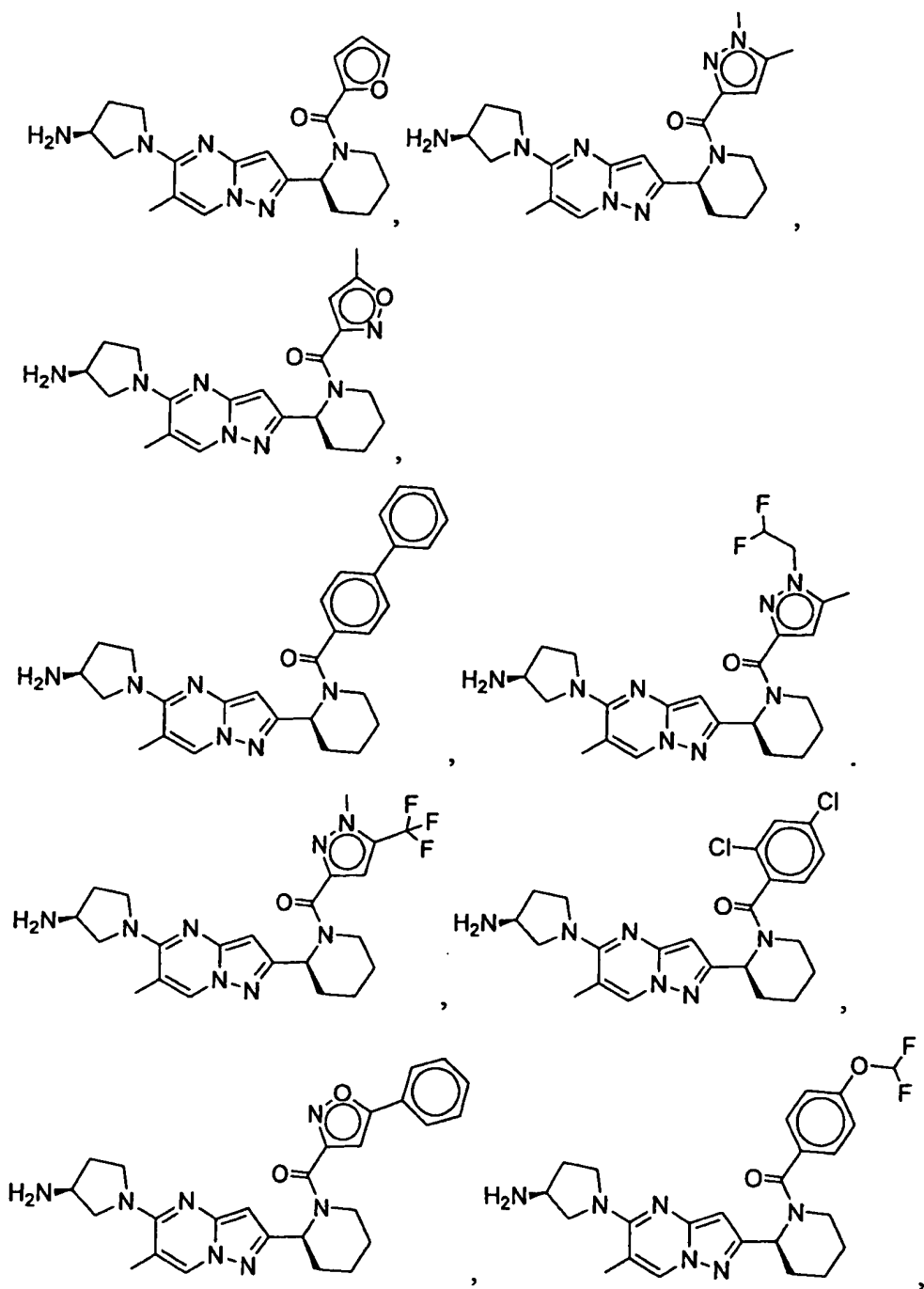


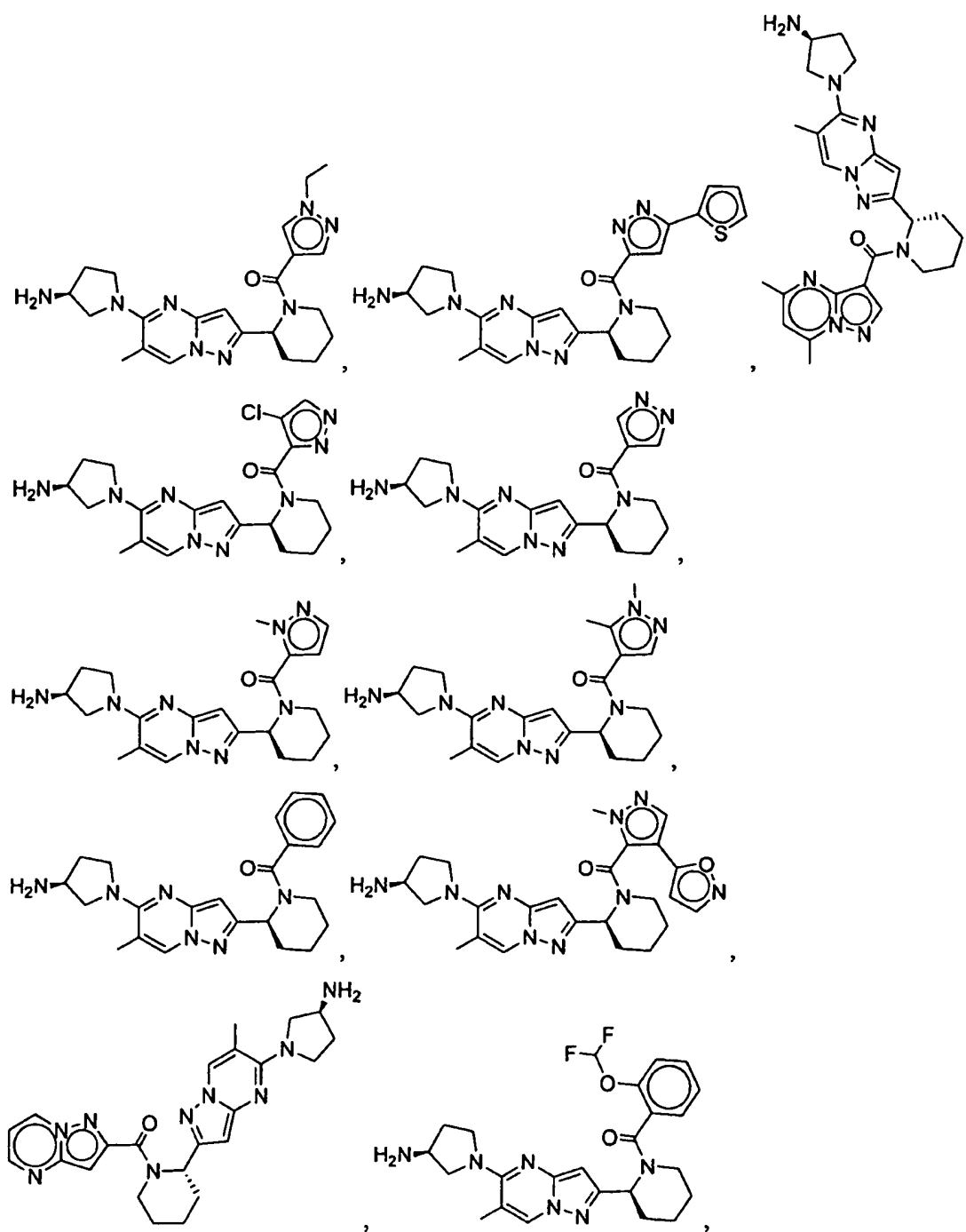


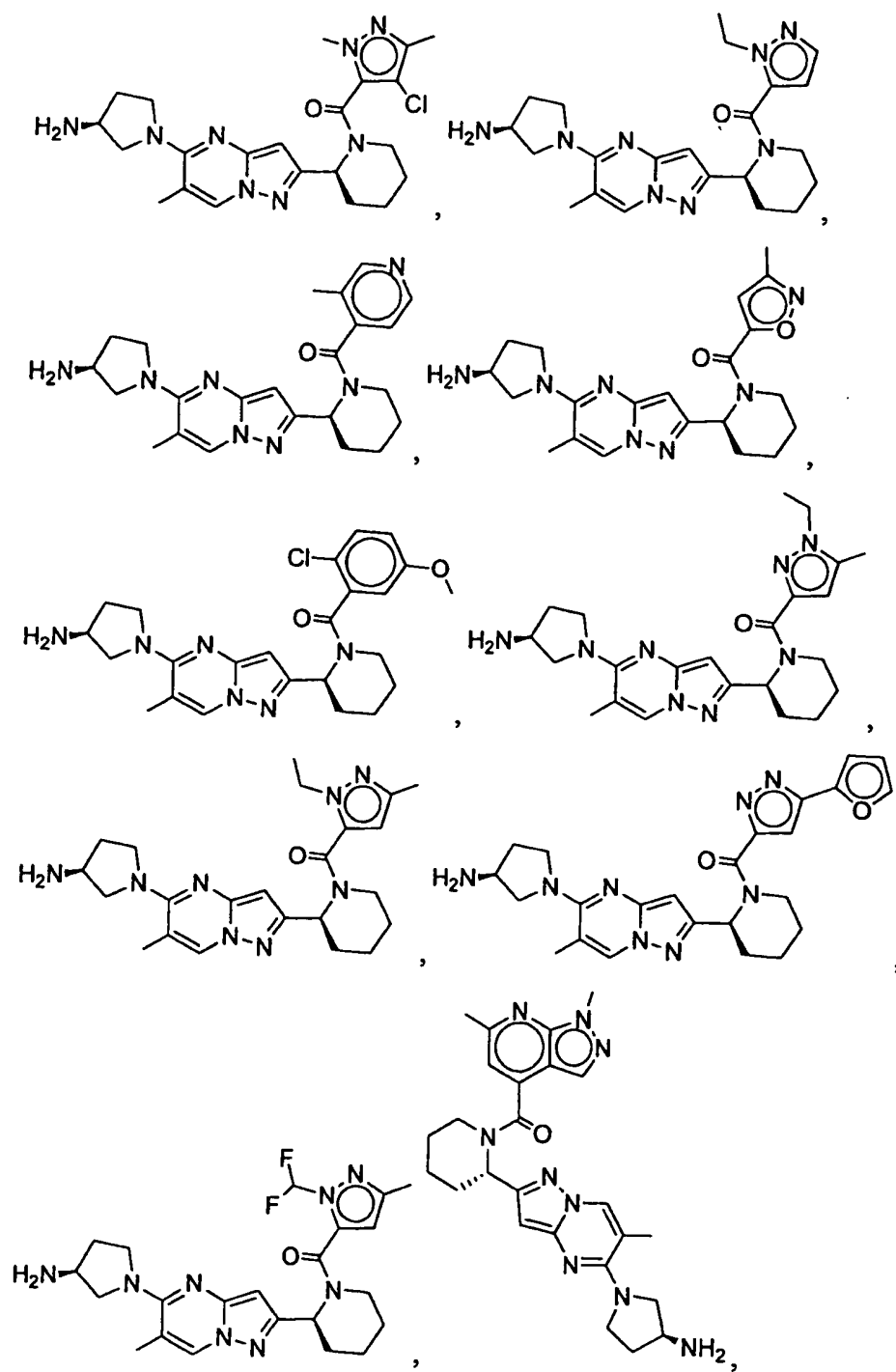


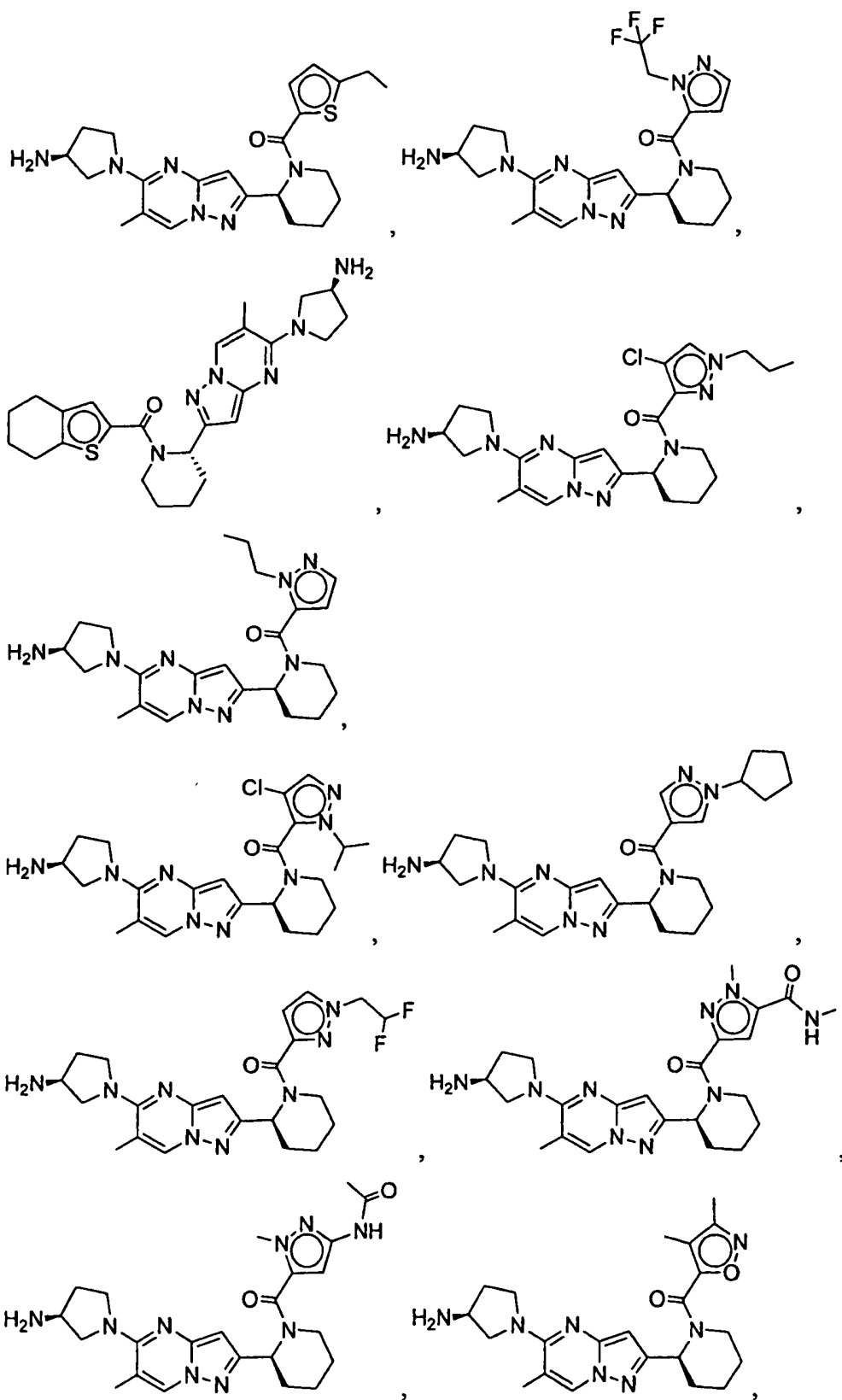


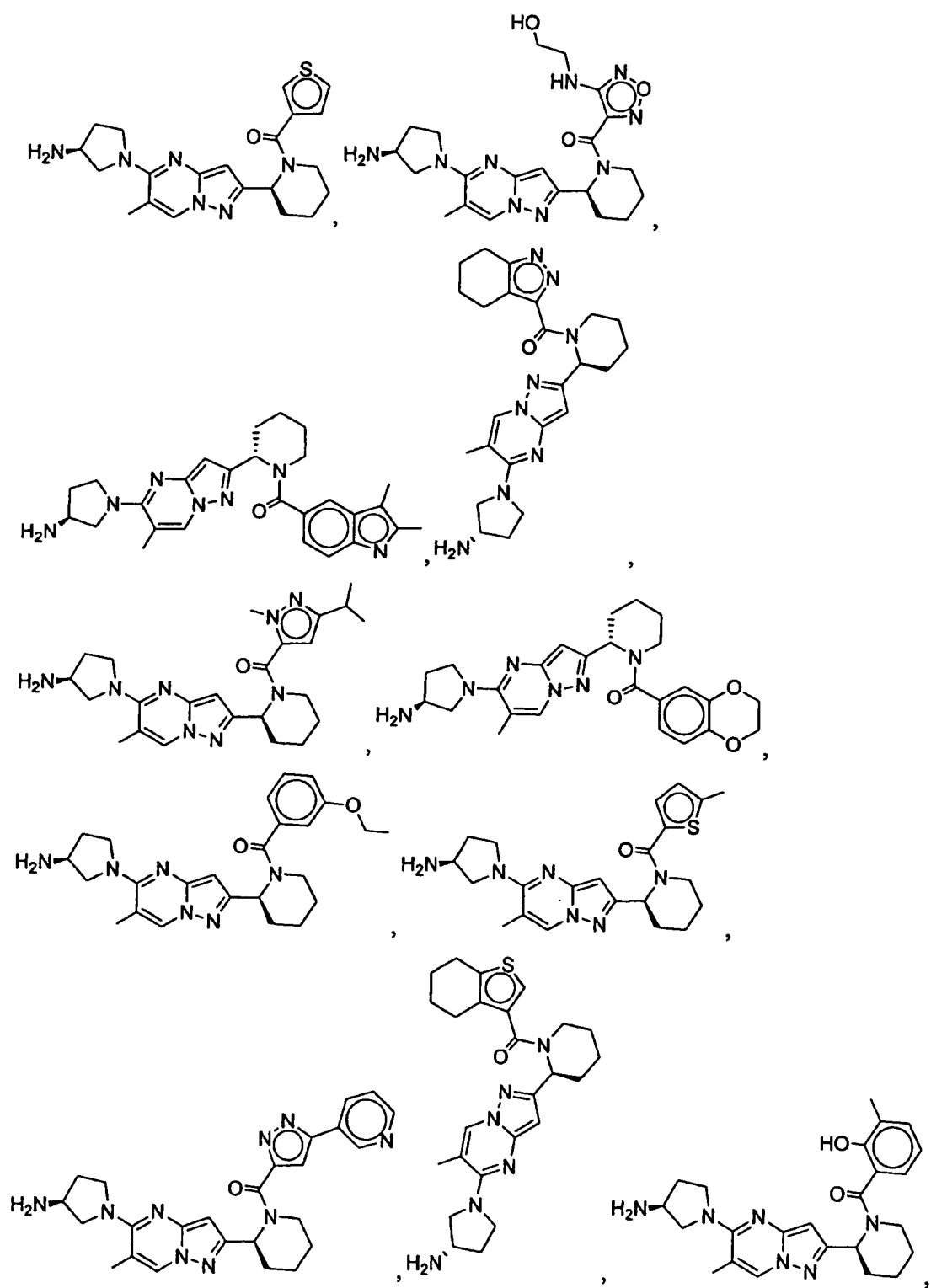


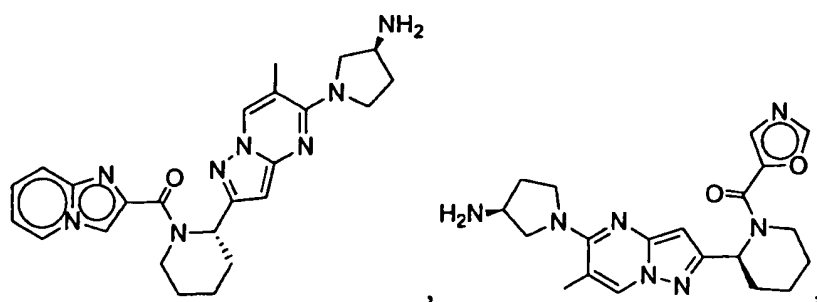
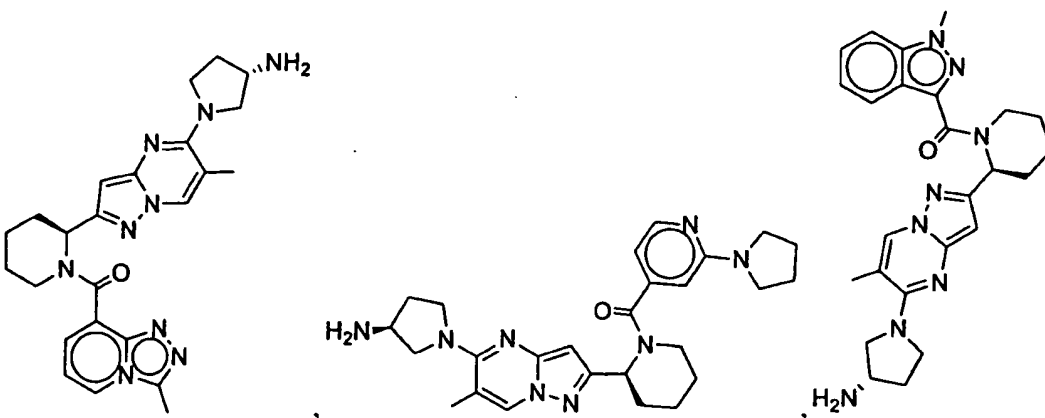
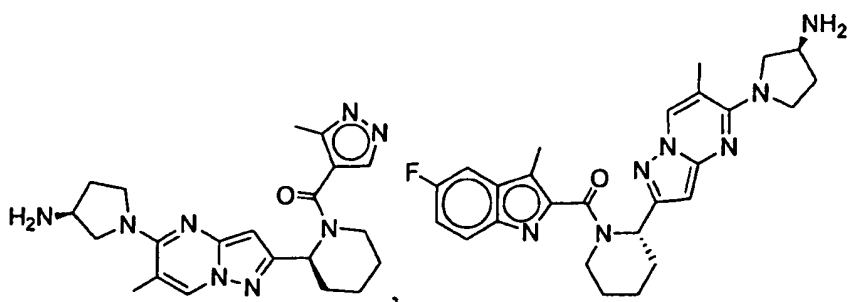
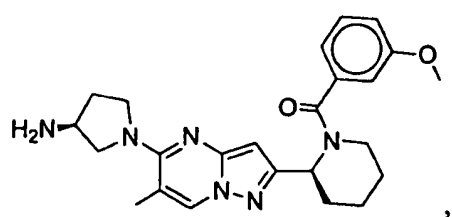


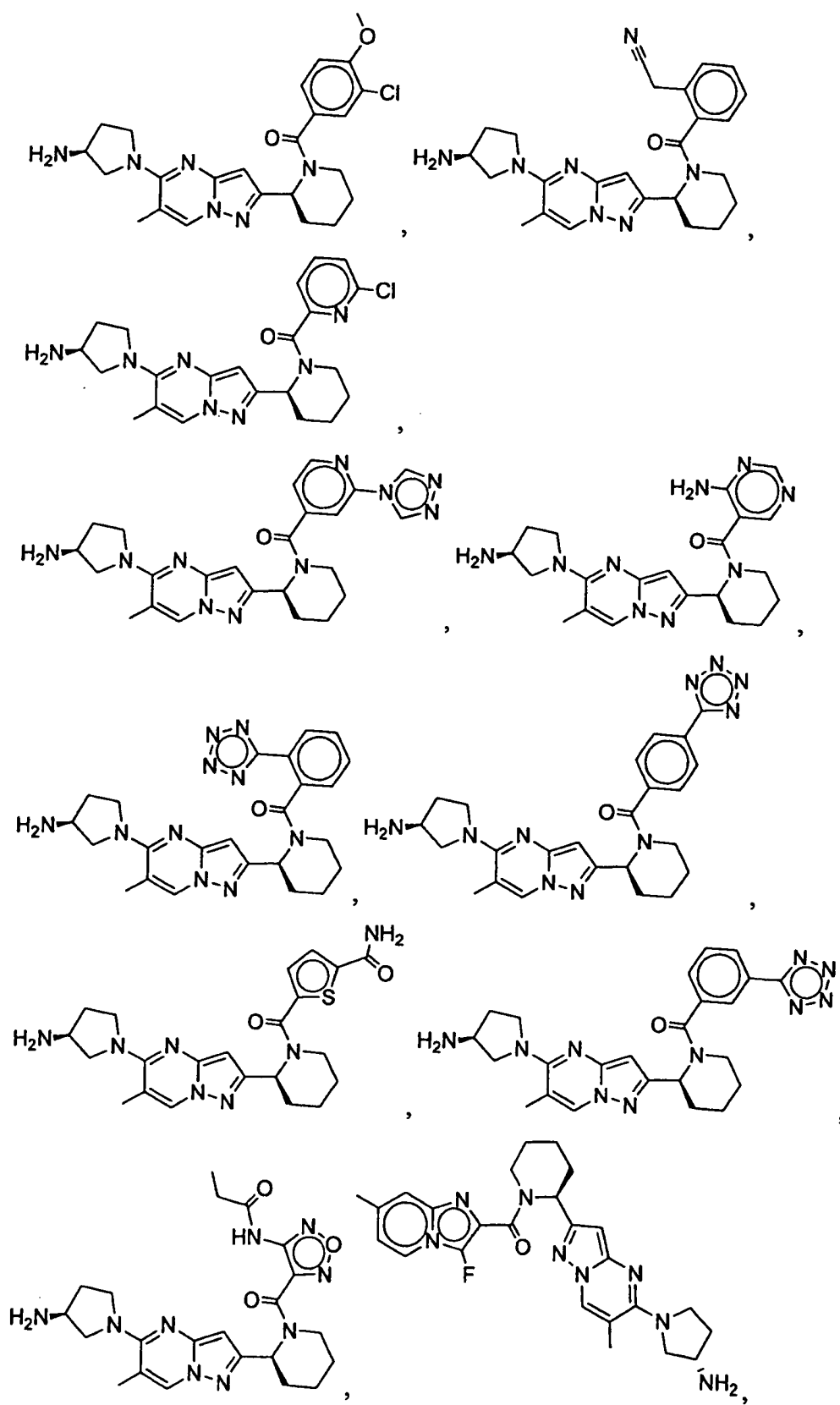


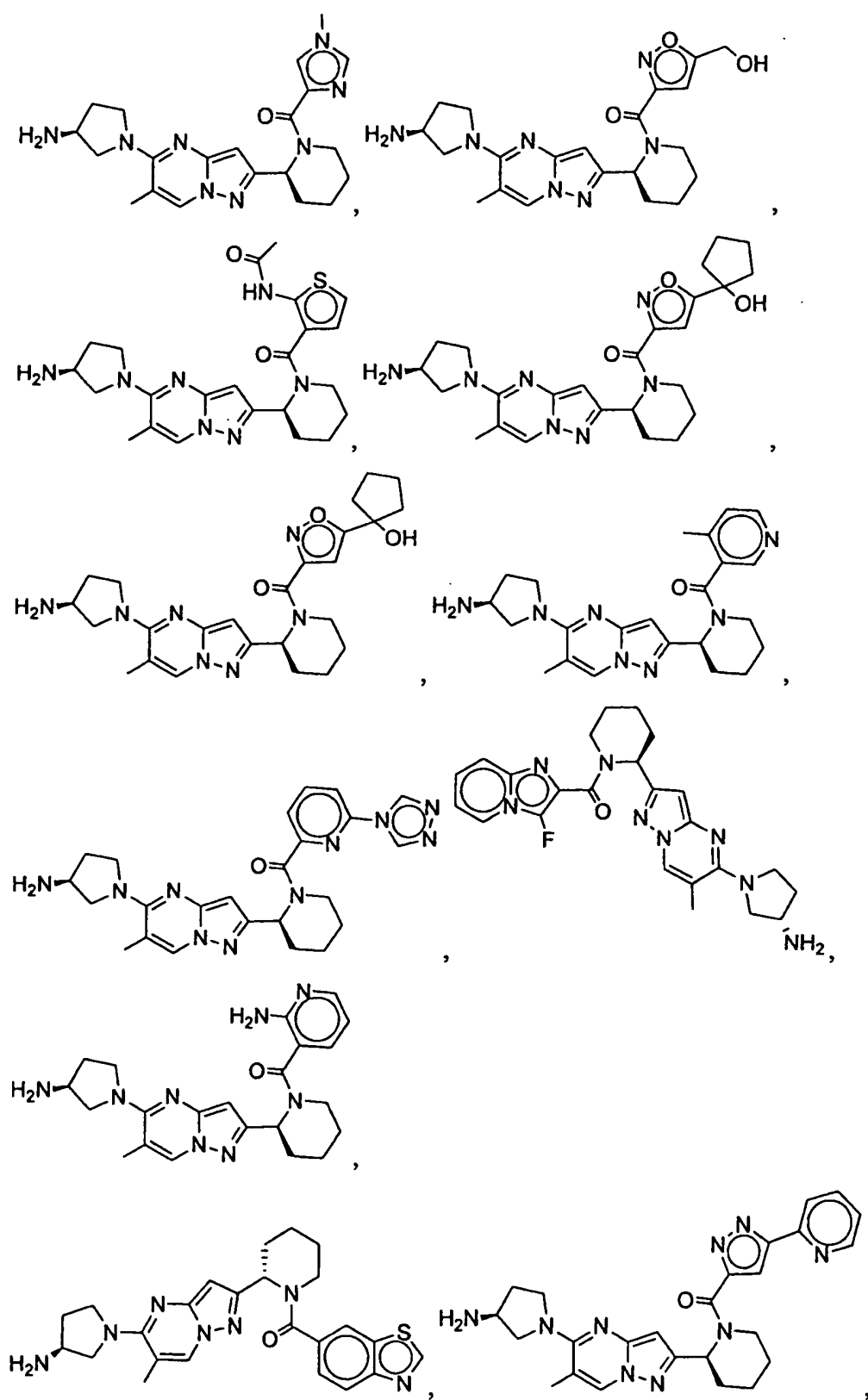


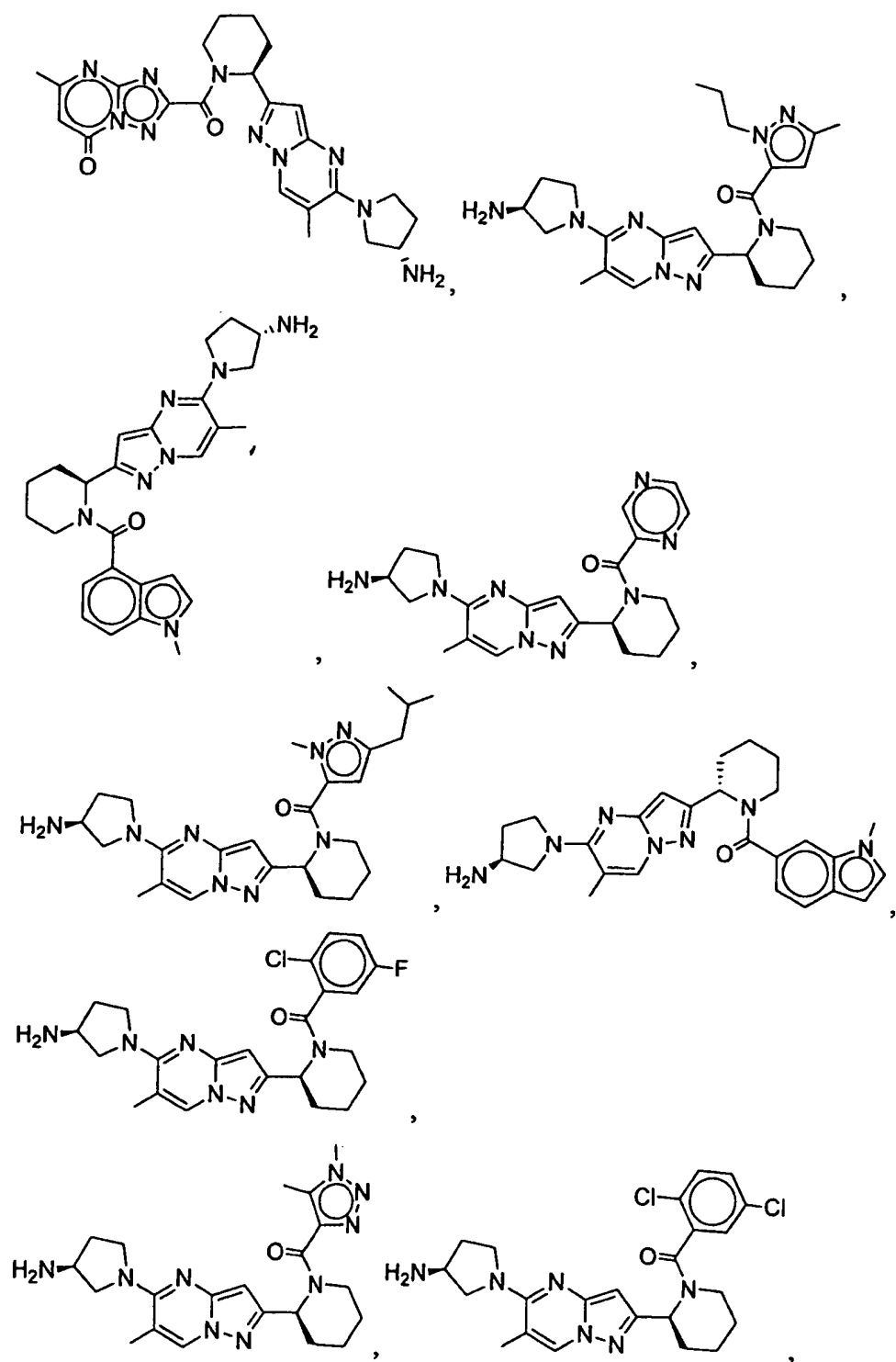


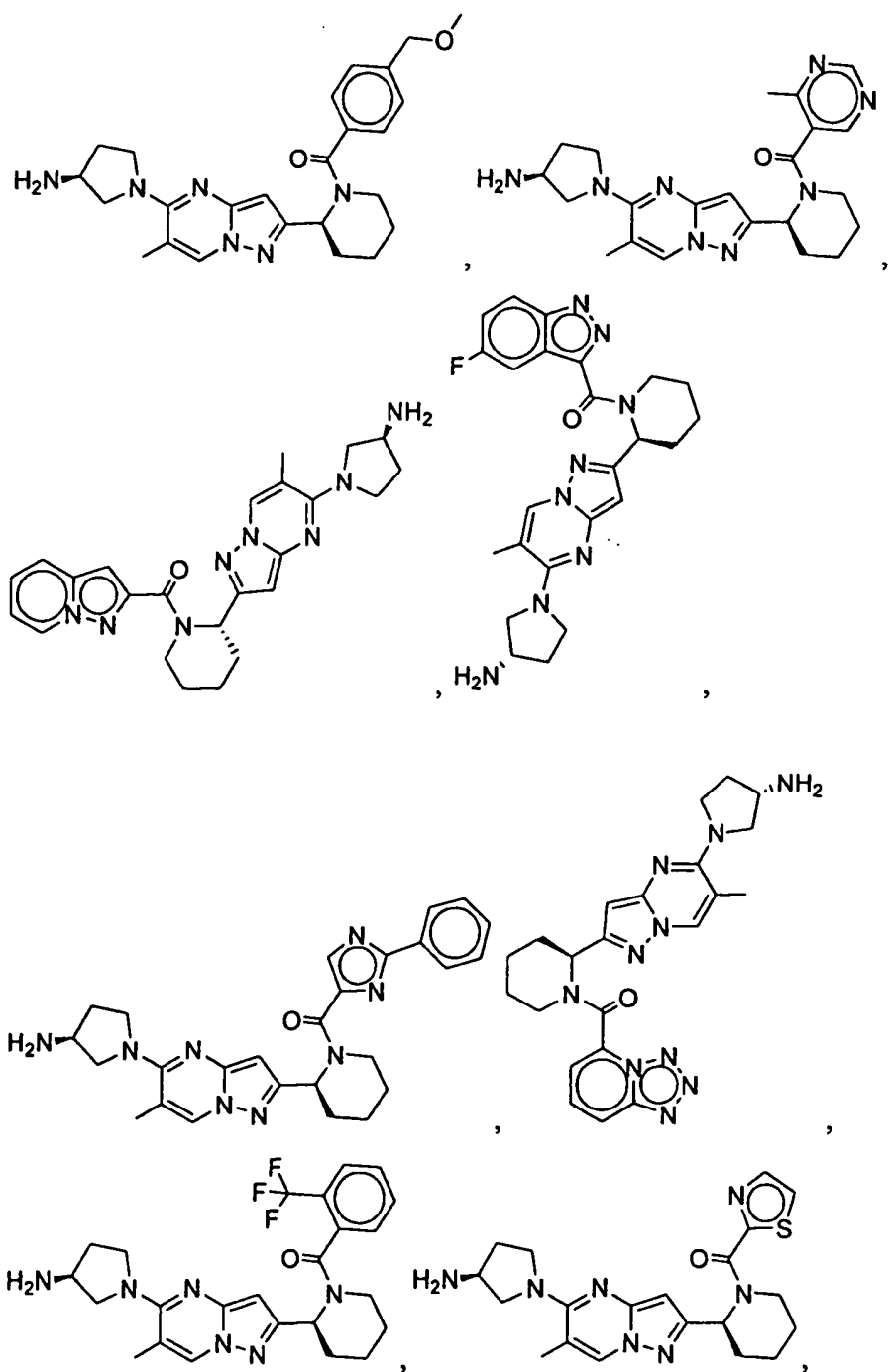


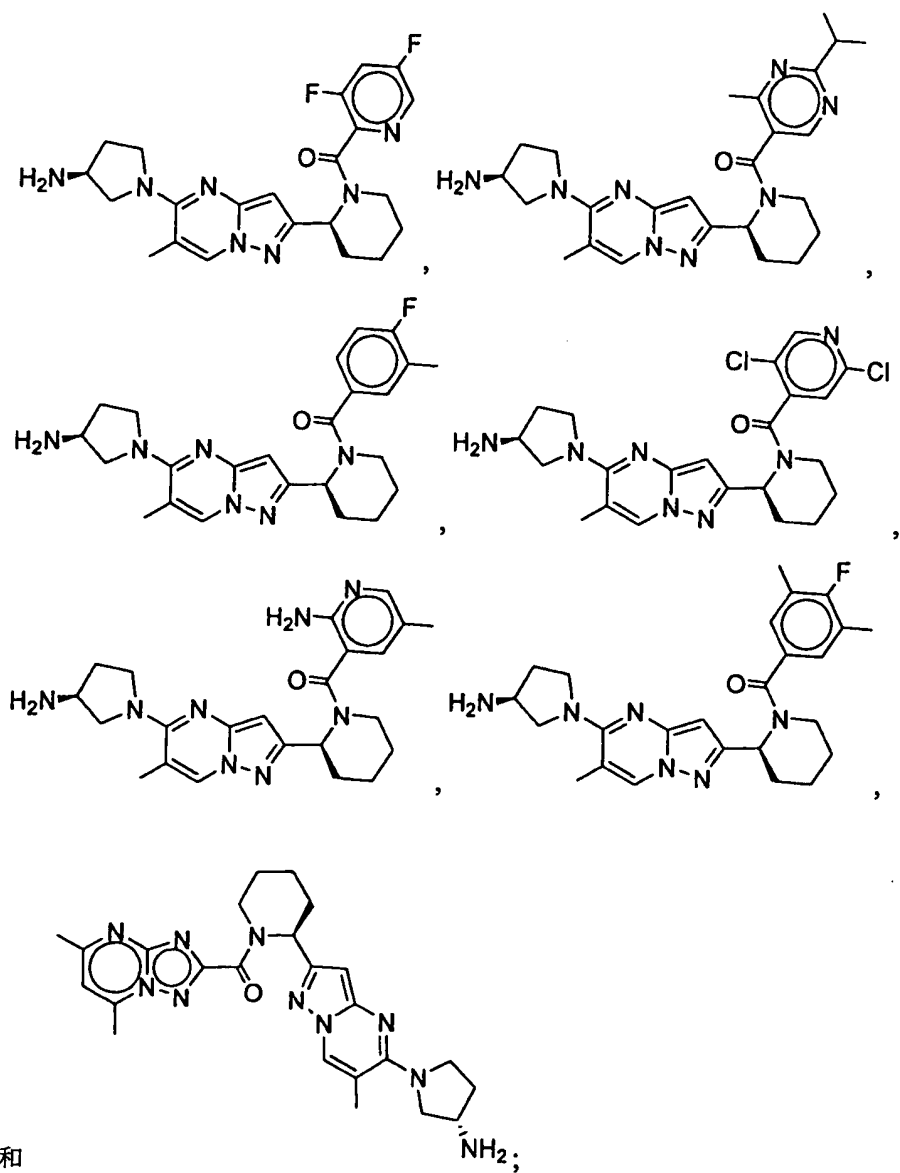






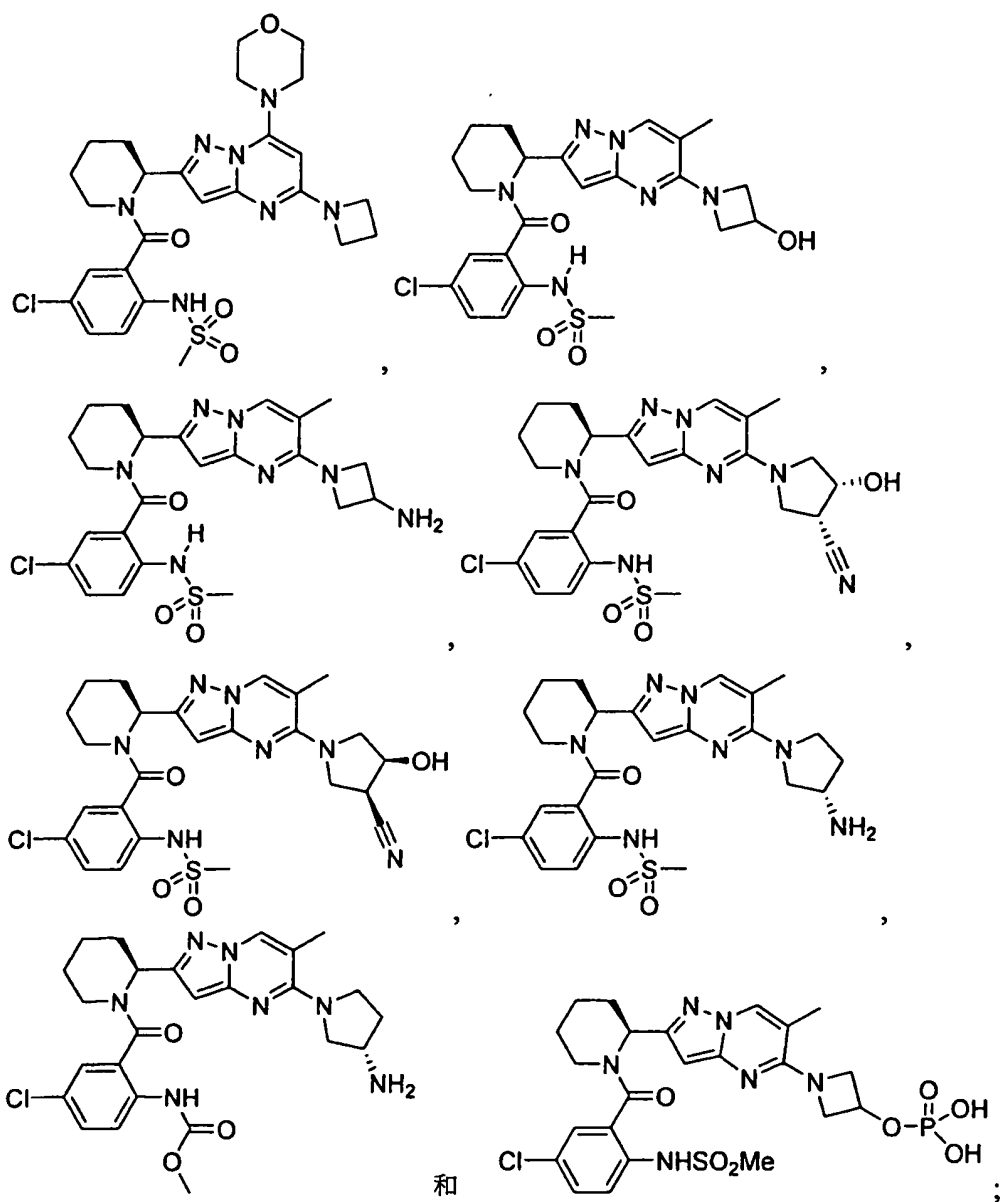






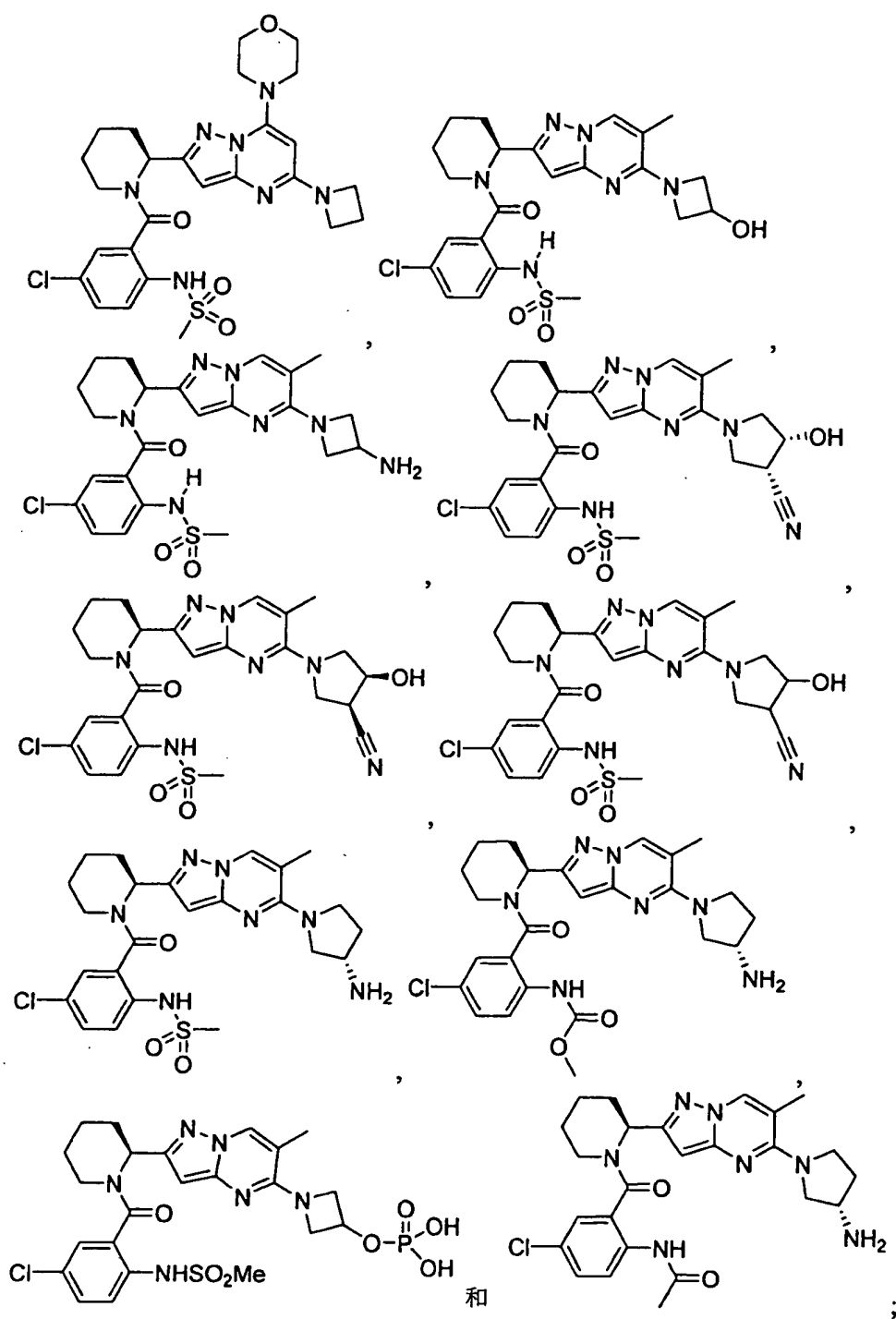
和其藥學上可接受之鹽類和酯類。

於另一實施態樣中，式 I-IX 化合物係選自：



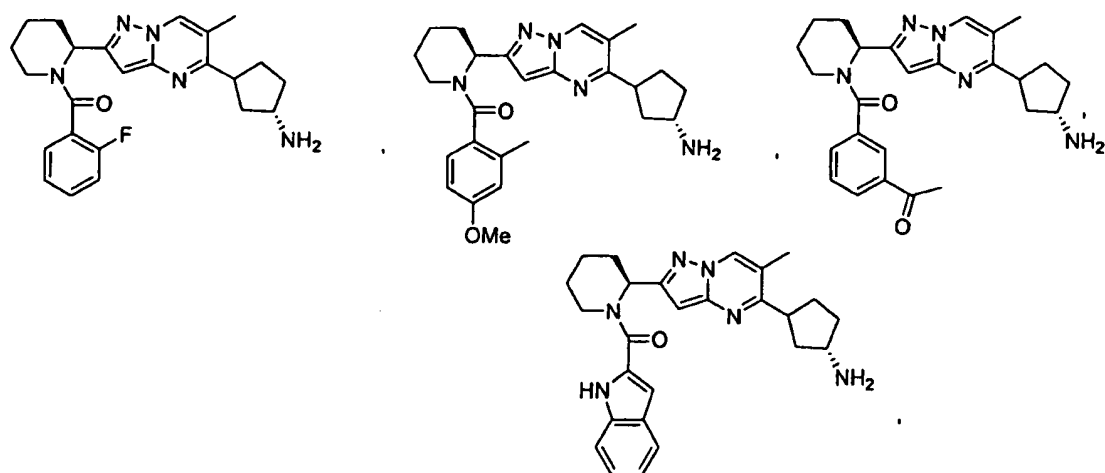
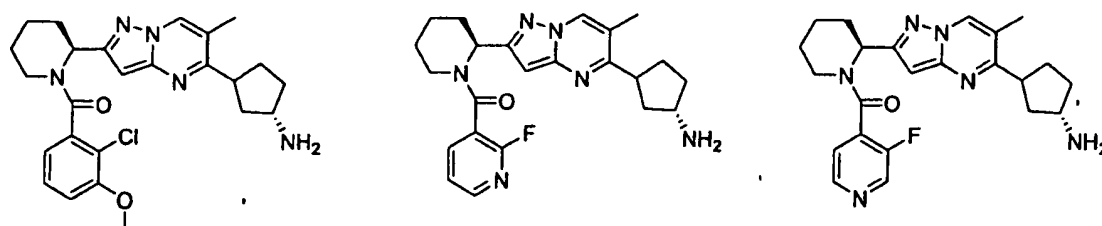
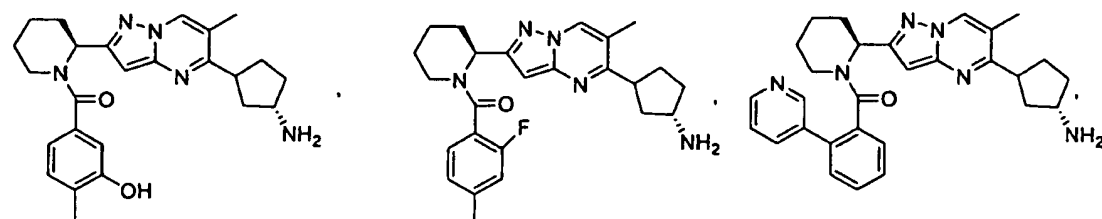
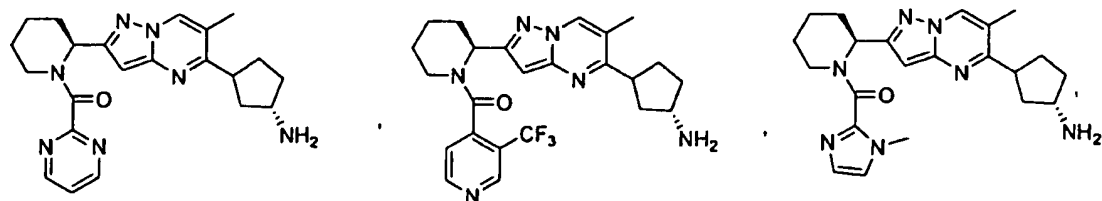
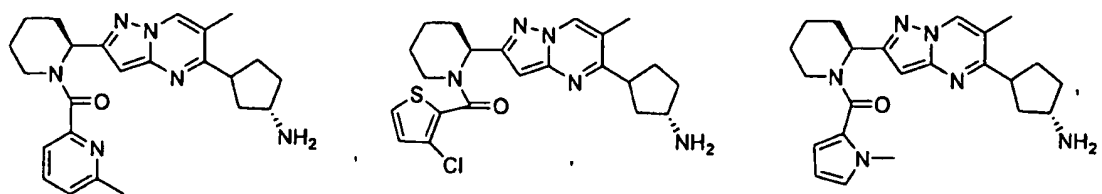
和其藥學上可接受之鹽類和酯類。

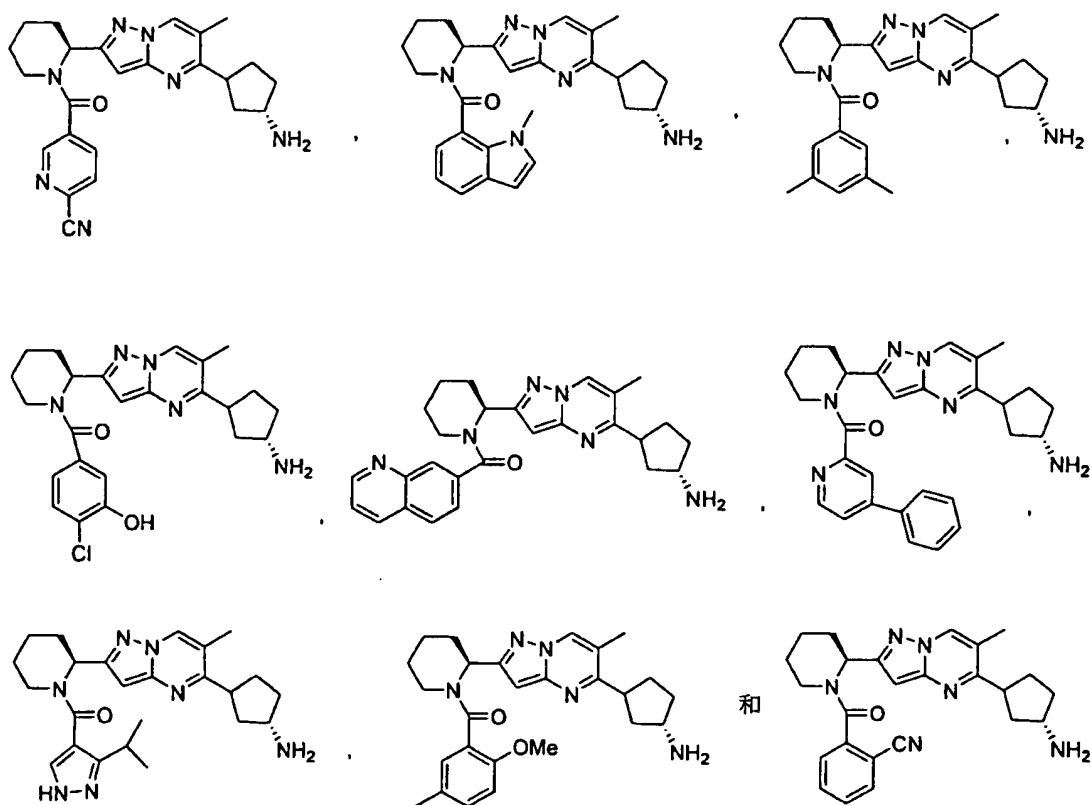
於另一實施態樣中，式 I-IX 化合物係選自：



和其藥學上可接受之鹽類和酯類。

於另一實施態樣中，式 I-IX 化合物係選自：





和其藥學上可接受之鹽類和酯類。

定義

除非另有指明否則，如文中所使用之下面術語和措辭欲具有下面意義：

當文中使用商標名時，申請人欲獨立地包括商標產品和商標產品的活性藥學成分。

如文中所使用，“本發明化合物”或“式 I 化合物”意指式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。類似地，關於可分離的中間體，措辭“式(數字)化合物”意指該式化合物和其藥學上可接受之鹽類。

“烷基”為含有正、二級、三級或環狀的碳原子之烴。例如，烷基可具有 1 至 20 個碳原子(即 C₁-C₂₀ 烷基)、1

至 8 個碳原子 (即 C_1 - C_8 烷基)、或 1 至 6 個碳原子 (即 C_1 - C_6 烷基)。合適的烷基實例包括但不限於：甲基 (Me、 $-CH_3$)、乙基 (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-丙基 ($\underline{n}$ -Pr、正丙基、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基 ($\underline{i}$ -Pr、異丙基、 $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基 ($\underline{n}$ -Bu、正丁基、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基 ($\underline{i}$ -Bu、異丁基、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基 ($\underline{s}$ -Bu、二級丁基、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基 ($\underline{t}$ -Bu、三級丁基、 $-C(CH_3)_3$)、1-戊基 (正戊基、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、和辛基 ($-(CH_2)_7CH_3$)。

“烷氧基”意指具有式 $-O$ -烷基之基團，其中烷基，如上所定義，經氧原子連接至母分子。烷氧基的烷基部分可

具有 1 至 20 個碳原子(即 C_1 - C_{20} 烷氧基)、1 至 12 個碳原子(即 C_1 - C_{12} 烷氧基)、或 1 至 6 個碳原子(即 C_1 - C_6 烷氧基)。合適的烷氧基實例包括但不限於：甲氧基($-O-CH_3$ 或 $-OMe$)、乙氧基($-OCH_2CH_3$ 或 $-OEt$)、三級丁氧基($-O-C(CH_3)_3$ 或 $-OtBu$)和諸如此類者。

“鹵烷基”為其中該烷基的一或多個氫原子經鹵素原子置換之如上所定義的烷基。鹵烷基的烷基部分可具有 1 至 20 個碳原子(即 C_1 - C_{20} 鹵烷基)、1 至 12 個碳原子(即 C_1 - C_{12} 鹵烷基)、或 1 至 6 個碳原子(即 C_1 - C_6 鹵烷基)。合適的鹵烷基實例包括但不限於： $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、和諸如此類者。

“烯基”為具有至少 1 個不飽和位置(即，碳-碳， sp^2 雙鍵)之含有正、二級、三級或環狀的碳原子之烴。例如，烯基可具有 2 至 20 個碳原子(即 C_2 - C_{20} 烯基)、2 至 8 個碳原子(即 C_2 - C_8 烯基)、或 2 至 6 個碳原子(即 C_2 - C_6 烯基)。合適的烯基實例包括但不限於：乙烯基(乙基 ene 或 vinyl) ($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基($-C_5H_7$)、和 5-己烯基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)。

“炔基”為具有至少 1 個不飽和位置(即，碳-碳， sp 三鍵)之含有正、二級、三級或環狀的碳原子之烴。例如，炔基可具有 2 至 20 個碳原子(即 C_2 - C_{20} 炔基)、2 至 8 個碳原子(即 C_2 - C_8 炔基)、或 2 至 6 個碳原子(即 C_2 - C_6 炔基)。合適的炔基實例包括但不限於：乙炔基($-C\equiv CH$)、炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)、和諸如此類者。

“伸烷基”意指具有從母烷之相同或 2 個不同碳原子移除 2 個氫原子所衍生的 2 個單價基團中心之飽和、支鏈或直鏈或環狀的烴基團。例如，伸烷基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烷基基團包括但不限於：亞甲基 ($-\text{CH}_2-$)、1,1-乙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-丙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、和諸如此類者。

“伸烯基”意指具有從母烯之相同或 2 個不同碳原子移除 2 個氫原子所衍生的 2 個單價基團中心之不飽和、支鏈或直鏈或環狀的烴基團。例如，伸烯基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烯基基團包括但不限於：1,2-乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)。

“伸炔基”意指具有從母炔之相同或 2 個不同碳原子移除 2 個氫原子所衍生的 2 個單價基團中心之不飽和、支鏈或直鏈或環狀的烴基團。例如，伸炔基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸炔基基團包括但不限於：伸乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、和 4-戊炔基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)。

“胺基”通常意指具有式 $-\text{N}(\text{X})_2$ 之氮基團，其可被視為氮之衍生物，其中“X”各自獨立地為 H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基等等。氮的混成近乎為 sp^3 。胺基的非限制性

種類包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{碳環基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{碳環基})$ 、 $-\text{N}(\text{雜環基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{碳環基})(\text{雜環基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{雜芳基})$ 等等。術語“烷基胺基”意指經至少 1 個烷基取代的胺基。胺基的非限制性實例包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苄基})$ 、 $-\text{N}(\text{苄基})_2$ 等等。經取代之烷基胺基通常意指其中至少 1 個經取代之如文中所定義烷基被連接至胺基氮原子的烷基胺基，如上所定義。經取代之烷基胺基的非限制性實例包括 $-\text{NH}(\text{伸烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$ 、 $-\text{NH}(\text{伸烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{伸烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{伸烷基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{烷基})_2$ 等等。

“芳基”意指從母芳香族環系統的單獨一個碳原子上移除 1 個氫原子所衍生之芳香族烴基團。例如，芳基可具有 6 至 20 個碳原子、6 至 14 個碳原子、或 6 至 10 個碳原子。典型的芳基包括但不限於：衍生自苯的基團（例如，苯基）、經取代的苯、萘、蒽、聯苯基、和諸如此類者。

“芳基烷基”意指其中鍵結至碳原子（通常為終端或 sp^3 碳原子）的 1 個氫原子經芳基基團置換之非環狀烷基基團。典型的芳基烷基包括但不限於：苄基、2-苯基乙烷-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、naphthobenzyl、2-naphthophenylethyl 和諸如此類者。芳基烷基可包括 7 至 20 個碳原子，例如，烷基部分為 1 至 6 個碳原子

，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳基烯基”意指其中鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦為 sp^2 碳原子)的 1 個氫原子經芳基基團置換之非環狀烯基基團。芳基烯基的芳基部分可包括，例如，文中所揭示之任何芳基，和芳基烯基的烯基部分可包括，例如，文中所揭示之任何烯基。芳基烯基可包括 8 至 20 個碳原子，例如，烯基部分為 2 至 6 個碳原子，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳基炔基”意指其中鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦為 sp 碳原子)的 1 個氫原子經芳基基團置換之非環狀炔基基團。芳基炔基的芳基部分可包括，例如，文中所揭示之任何芳基，和芳基炔基的炔基部分可包括，例如，文中所揭示之任何炔基。芳基炔基可包括 8 至 20 個碳原子，例如，炔基部分為 2 至 6 個碳原子，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

與烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、烷氧基、雜環基、雜芳基、碳環基等等有關之術語“經取代的”，例如，“經取代的烷基”、“經取代的伸烷基”、“經取代的芳基”、“經取代的芳基烷基”、“經取代的雜環基”、和“經取代的碳環基”，除非另有指明否則分別意指其中一或多個氫原子各自獨立地經非氫取代基置換之烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、碳環基。典型的取代基包括但不限於：
 $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^b_2$ 、 $-N^+R^b_3$ 、 $=NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、

$-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、
 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 、
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{O}^-)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^b$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^b_2$ ，其中 X 各自獨立地為鹵素： F 、 Cl 、 Br 、或 I ；且 R^b 各自獨立地為 H 、烷基、芳基、芳基烷基、雜環、或保護基或前藥部分。伸烷基、伸烯基、和伸炔基亦可類似地經取代。除非另有指明否則，當術語“經取代的”與具有 2 或更多個能取代的部分之基團如芳基烷基一起使用時，取代基可連接至芳基部分、烷基部分、或兩者。

術語“前藥”，如文中所使用，意指當投予至生物系統由於自發性化學反應、酵素催化的化學反應、光解反應、和/或新陳代謝化學反應會產生藥劑物質(即活性成分)的任何化合物。因此，前藥為治療性活性化合物的共價修飾的類似物或潛在形式。

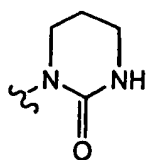
熟習該技術者將理解：應選擇式 I-IX 化合物的取代基和其他部分以提供一化合物，其安定性足以提供藥學上可用之化合物，其可被調配成可接受之安定醫藥組成物。預期具有此安定性之式 I-VI 化合物落在本發明範圍內。

“雜烷基”意指 1 或多個碳原子已被雜原子如 O 、 N 、或 S 置換之烷基。例如，若烷基的碳原子(其被連接至母

分子)經雜原子(例如, O、N、或 S)置換, 得到的雜烷基分別為烷氧基(例如, $-\text{OCH}_3$ 等等)、胺(例如, $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等等)、或烷硫基(例如, $-\text{SCH}_3$)。若烷基的非終端碳原子(其未被連接至母分子)經雜原子(例如, O、N、或 S)置換, 得到的雜烷基分別為烷基醚(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 等等)、烷基胺(例如, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等等)、或烷硫基醚(例如, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$)。若烷基的終端碳原子經雜原子(例如, O、N、或 S)置換, 得到的雜烷基分別為羥基烷基(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$)、胺基烷基(例如, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)、或烷基硫醇基團(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$)。雜烷基可具有, 例如, 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。 C_1-C_6 雜烷基意指具有 1 至 6 個碳原子之雜烷基。

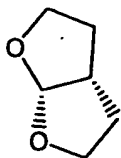
“雜環”或“雜環基”, 如文中所使用, 包括下面所述之實例但不限於該等雜環: Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566。於本發明之一特定實施態樣中, “雜環”包括如文中所定義之“碳環”, 其中一或多個(例如, 1、2、3、或 4 個)碳原子已被雜原子(例如, O、N、或 S)置換。術語“雜環”或“雜環基”包括飽和

環、部分不飽和環、和芳香族環(即，雜芳香族環)。經取代的雜環基包括，例如，經文中所揭示之任何取代基(包括羰基)取代的雜環。經羰基取代之雜環基的非限制性實例為：



雜環的實例包括下面實例但不限於此：吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化的四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、硫代萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、2-吡咯啉酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、氮唑基(azocinyl)、三吡基、6H-1,2,5-噻二吡基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、噻吩基、噻噁基、哌喃基、異苯並呋喃基、吡烯基、吡基、啡噁噻基(phenoxathinyl)、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、嗒嗪基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、4H-喹啉基、吡嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡嗪基、4aH-吡嗪基、吡嗪基、β-吡嗪基、啡啶基、吡啶基、嘧啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻吡基、呋吡基、啡噁吡基、異吡基、吡基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑基、哌嗪基、吲哚基、異吲哚基、吡啶基、咪啉基、噁唑啉基、苯並

三唑基、苯並異噁唑基、吲哚酮基、苯並噁唑啉基、
isatinoyl、和雙-四氫呋喃基：



例如但不受此限制，碳鍵結的雜環鍵結於吡啶的 2、3、4、5、或 6 的位置、嗒吡的 3、4、5、或 6 的位置、嘧啶的 2、4、5、或 6 的位置、吡嗪的 2、3、5、或 6 的位置、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的 2、3、4、或 5 的位置、噁唑、咪唑或噻唑的 2、4、或 5 的位置、異噁唑、吡唑、或異噻唑的 3、4、或 5 的位置、氮呋的 2 或 3 位置、氮呋的 2、3、或 4 位置、喹啉的 2、3、4、5、6、7、或 8 的位置、或異喹啉的 1、3、4、5、6、7、或 8 的位置。更典型地，碳鍵結的雜環包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒吡基、4-嗒吡基、5-嗒吡基、6-嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、或 5-噻唑基。

例如但不受此限制，氮鍵結的雜環鍵結於氮呋、氮呋、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啶、吲哚、吲哚啉、1H-吲哚的 1 位置、異吲哚或異吲哚啉位置、咪啉的 4 位置、和咪啉或 β -咪啉的 9 位置。更典型地，氮鍵結的雜環包括 1-氮呋基、1-氮呋

基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡啶基、和1-哌啶基。

“雜環基烷基”意指其中鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子)的 1 個氫原子經雜環基基團置換之非環狀烷基基團(即，雜環基-伸烷基-部分)。典型的雜環基烷基包括但不限於：雜環基- CH_2 -、2-(雜環基)乙烷-1-基、和諸如此類者，其中“雜環基”部分包括上述所有雜環基，包括 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中所述者。

熟習該技術者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烷基的烷基部分，先決條件是得到的基團為化學安定的。雜環基烷基包括 3 至 20 個碳原子，例如，芳基烷基的烷基部分為 1 至 6 個碳原子，且雜環基部分為 2 至 14 個碳原子。雜環基烷基的實例包括例如但不受此限制：5-員之含有硫、氧、和/或氮之雜環，例如噻唑基甲基、2-噻唑基乙烷-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基等等，6-員含有硫、氧、和/或氮之雜環，例如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、咪啉基甲基、吡啶基甲基、嗒吡(pyridizyl)甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等等。

“雜環基烯基”意指其中鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦為 sp^2 碳原子)的 1 個氫原子經雜環基基團置換之非環狀烯基基團(即，雜環基-伸烯基-部分)。雜環基烯基的雜環基部分包括文中所述之任何雜環基，包括 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中所述者，且雜環基烯基的烯基部分包括文中所揭示之任何烯基。熟

習該技術者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烯基的烯基部分，先決條件是得到的基團為化學安定的。雜環基烯基包括 4 至 20 個碳原子，例如，雜環基烯基的烯基部分為 2 至 6 個碳原子，且雜環基部分為 2 至 14 個碳原子。

“雜環基炔基”意指其中鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦為 sp 碳原子)的 1 個氫原子經雜環基基團置換之非環狀炔基基團(即，雜環基-伸炔基-部分)。雜環基炔基的雜環基部分包括文中所述之任何雜環基，包括 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中所述者，且雜環基炔基的炔基部分包括文中所揭示之任何炔基。熟習該技術者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基炔基的炔基部分，先決條件是得到的基團為化學安定的。雜環基炔基包括 4 至 20 個碳原子，例如，雜環基炔基的炔基部分為 2 至 6 個碳原子，且雜環基部分為 2 至 14 個碳原子。

“雜芳基”意指芳香族雜環基，其環具有至少 1 個雜原子。可為芳香族環所包括的合適雜原子的非限制性實例包括氧、硫、和氮。雜芳基環的非限制性實例包括“雜環基”定義中所列示之所有該等芳香族環，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡嗪基、異吡嗪基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、嗒吡基(pyridazyl)、噻啶基、吡嗪基(pyrazyl)等等。

“碳環”或“碳環基”意指飽和的(即，環烷基)、部分不飽和的(例如，環烯基、環二烯基等等)或芳香族環，其具有 3 至 7 個碳原子作為單環、7 至 12 個碳原子作為雙環、和至多約 20 個碳原子作為多環。單環的碳環具有 3 至 7 個環原子，更典型地，5 或 6 個環原子。雙環的碳環具有 7 至 12 個環原子，例如，配置為雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或 9 或 10 個環原子配置為雙環[5,6]或[6,6]系統，或螺-稠合的環。單環的碳環的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、和苯基。雙環的碳環的非限制性實例包括萘基、四氫萘、和十氫萘。

“環烷基”意指飽和的或部分不飽和的環，其具有 3 至 7 個碳原子作為單環、7 至 12 個碳原子作為雙環、和至多約 20 個碳原子作為多環。單環的環烷基具有 3 至 7 個環原子，更典型地，5 或 6 個環原子。雙環的環烷基具有 7 至 12 個環原子，例如，配置為雙環(4,5)、(5,5)、(5,6)或(6,6)系統，或 9 或 10 個環原子配置為雙環(5,6)或(6,6)系統。環烷基包括烴單-、雙-、和多-環的環，不論稠合、橋接、或螺。單環的碳環的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、雙環[3.1.0]己-6-基和諸如此類者。

“碳環基烷基”意指其中鍵結至碳原子的 1 個氫原子經

-CH(CH₃)- 呋唑基、-CH(CH₃)- 咪唑基、-CH(CH₃)- 噻唑基、
 -CH(CH₃)- 異噁唑基、-CH(CH₃)- 吡唑基、-CH(CH₃)- 異噻唑基、
 -CH(CH₃)- 喹啉基、-CH(CH₃)- 異喹啉基、
 -CH(CH₃)- 嗒咩基 (pyridazyl)、-CH(CH₃)- 嘧啶基、
 -CH(CH₃)- 吡咩基 (pyrazyl) 等等

與式 I-IX 化合物的特別基團有關之術語“任意地經取代的”(例如，任意地經取代的芳基)意指一基團，其中所有取代基為氫或其中基團的一或多個氫可經取代基如“經取代的”的定義下所列示者或另有指明者置換。

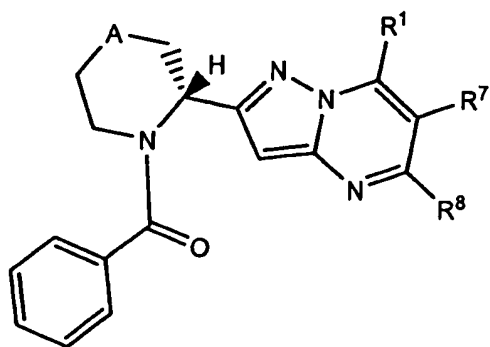
與式 I-IX 化合物的特別基團有關之術語“任意地經置換”(例如，該(C₁-C₈)烷基的碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、或-NR^a-)意指(C₁-C₈)烷基的一或多個伸甲基可經 0、1、2、或多個指定基團(例如，-O-、-S-、或-NR^a-)置換。

式 I-IX 化合物所包括之經選取的取代基可呈現遞歸度(recursive degree)。於本文中，“遞歸取代基(recursive substituent)”意指可列舉其本身的另一實例。多數描述可直接或非直接透過一連串其他取代基。因為此類取代基的遞歸本質，理論上，很多化合物可存在於任何特定的實施態樣中。熟習醫藥化學之技術者瞭解，此類取代基的總數合理地受限於所欲化合物之所欲性質。此類性質包括例如但不受此限制：物理性質如分子量、溶解度或 log P，應用性質如抵抗所欲標的之活性，和實際性質如合成的容易性。遞歸取代基可為本發明的所欲方面。熟習醫藥化學之

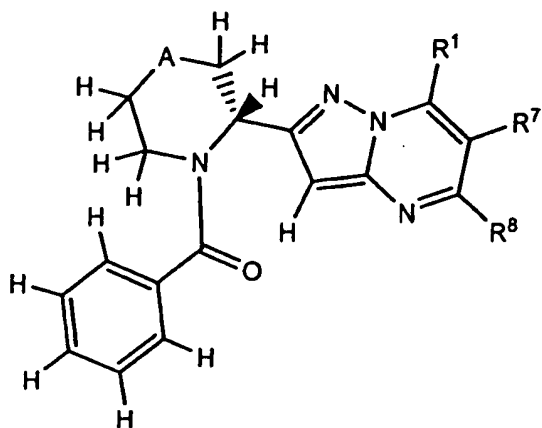
技術者瞭解，此類取代基的多樣性(versatility)。關於遞歸取代基存在於本發明實施態樣中的程度，其可利舉其本身的另一實例 0、1、2、3、或 4 次。

與烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團有關之術語“非終端碳原子”意指介在該基團第一個碳原子和該基團最後一個碳原子之間的該基團之碳原子。因此，例如但不受此限制，於烷基基團 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ 或伸烷基基團 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ 中之 C^* 原子將被視為非終端碳原子。

除非具有指明否則，式 I-IX 化合物之碳原子欲具有 4 價。於一些化學結構代表式中，其中碳原子所連接之可變數不具有充分數目以產生 4 價，為提供 4 價所需要之剩餘碳取代基應被視為氫。例如，



具有與



相同意義。

“保護基”意指化合物之基團，其掩飾或改變官能基之性質或整個化合物之性質。保護基的化學次結構(substructure)可廣泛地變化。保護基的一個功能係是充當合成母藥物之中間體。化學保護基和策略對保護/去保護而言是該技術已知的。參見：“Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)。保護基常被應用於掩飾某些官能基的反應性，以有助於所欲之化學反應的效率，例如，以有條理和計畫方式製造和打斷化學鍵。化合物之官能基的保護除了改變受保護之官能基的反應性之外還改變其他物理性質，例如極性、親油性(疏水性)、和可被一般分析工具測量之其他性質。化學上受保護之中間體本身可為生物活性或非活性。

受保護之化合物亦可展現試管內和活體內經改變和於一些情況下是最理想的性質，例如通過細胞膜和抗酶降解或隔離。於此角色中，具有所欲治療效果之受保護的化合物可稱為前藥。保護基的另一功能係將母藥轉換成前藥，藉此母藥係依據前藥在活體內的轉換而釋出。因為活性前藥比母藥可更有效地被吸收，前藥在活體內比母藥可擁有更大的效力。保護基在化學中間體之實例中係在試管內移除，或在前藥之實例中係在活體內移除。關於化學中間體，去保護反應之後得到的產物如醇類可為生理上可接受的並非特別重要，雖然一般而言如果產物是藥理上無毒的則更令人滿意的。

“前藥部分”意指在新陳代謝期間、全身地、細胞內藉由水解、酶切斷、或一些其他方法而從活性抑制化合物中分離出來的不穩定官能基(Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。具有能用例如本發明的任何磷酸鹽或磷酸鹽進行酶活化機制之能力的酶包括但不限於：醯胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、膽鹼酯酶、和磷酸酶。前藥部分可用於增加溶解度、吸收度和親脂性以使藥物輸送、生物可利用性和功效最佳化。前藥部分可包括活性代謝物或藥劑本身。

要注意的是，本發明包含式 I-IX 化合物的所有鏡像異構物、非鏡像異構物、和消旋混合物、互變異構物、阻轉異構物、多形體、偽多形體和其藥學上可接受之鹽類。此類鏡像異構物和非鏡像異構物的所有混合物在本發明範圍內。

式 I-IX 化合物和其藥學上可接受之鹽類可以不同的多形體或偽多形體形式存在。如文中所使用，結晶多形性意指結晶化合物存在於不同晶體結構中的能力。結晶多形性可起因於晶體堆疊的差異(堆疊多形性)或相同分子之不同構形異構物間的堆疊差異(構形多形性)。如文中所使用，結晶偽多形性意指化合物之水合物或溶劑化物存在於不同晶體結構中的能力。本發明之偽多形體可由於晶體堆疊的差異(堆疊偽多形性)或由於相同分子之不同構形異構物

間的堆疊差異(構形偽多形性)而存在。本發明包括式 I-IX 化合物和其藥學上可接受之鹽類的所有多形體和偽多形體。

式 I-IX 化合物和其藥學上可接受之鹽類亦可以非晶形固體存在。如文中所使用，非晶形固體為固體內無遠程有序的原子位置之固體。當晶體尺寸為 2 奈米或更小時亦適用此定義。包括溶劑之添加劑可用於產生本發明之非晶形。本發明包括式 I-IX 化合物和其藥學上可接受之鹽類之所有非晶形。

與數量有關所使用之修飾詞“約”為包含所述之數值且具有上下文所指明之意義(例如，包括與特別數量之測量有關的誤差程度)。

術語“治療(treating)”，如文中所使用，除非另有指明否則意指翻轉、緩和、抑制此術語所適用之病症或病況或此病症或病況的一或多個症狀的進展或預防此術語所適用之病症或病況或此病症或病況的一或多個症狀。術語“治療(treatment)”，如文中所使用，意指上面所定義之“治療(treating)”的行為。

術語“治療有效量”，如文中所使用，為文中所述之組成物中式 I-IX 化合物的存在量，該存在量為於待治療之受試者之肺氣管和肺之分泌物和組織內或血流中提供所欲之藥劑濃度以產生所預期之生理反應或所欲之生物效果之所需數量，當此組成物藉由所選取之投予途徑投予時。確切的數量將取決於數種因子，例如式 I-IX 的特別化合物

、組成物的特定活性、所使用之輸送裝置、組成物的物理特性、其所欲之用途、及患者因素如疾病狀態的嚴重性、患者的合作性等等，且可藉由熟習該技術者和參考文中所提供之資訊而輕易地決定。

術語“生理鹽水”意指含有 0.9% (w/v) NaCl 之水溶液。

術語“高滲透壓鹽水”意指含有大於 0.9% (w/v) NaCl 之水溶液。例如，3%高滲透壓鹽水將包含 3% (w/v) NaCl。

任何文中所述之本發明化合物亦包括其生理上可接受之鹽。本發明化合物之生理上可接受之鹽類的實例包括衍生自適當鹼的鹽類，例如鹼金屬或鹼土金屬(例如， Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 和 Mg^{+2})、銨和 NR_4^+ (其中 R 被定義於文中)。氮原子或胺基的生理上可接受之鹽類包括(a) 與無機酸所形成之酸加成鹽，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磺胺酸、磷酸、硝酸和諸如此類者；(b)與有機酸所形成之鹽類，例如，乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血病酸、苯甲酸、2-羥乙磺酸、乳糖酸、鞣酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸、丙二酸、磺柳酸、乙醇酸、2-羥基-3-萘甲酸鹽(naphthoate)、pamoate、柳酸、硬脂酸、酞酸、苯乙醇酸、乳酸、乙烷磺酸、賴胺酸、精胺酸、麩胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、

白胺酸和諸如此類者；和(c)自元素陰離子所形成之鹽類，例如，氯、溴、和碘。羥基之化合物的生理上可接受之鹽類包括混有適當陽離子如 Na^+ 和 NR_4^+ 之該化合物之陰離子。

關於治療用途，本發明化合物的活性成分的鹽類將為生理上可接受的，即，其可為衍生自生理上可接受之酸或鹼之鹽類。然而，非生理上可接受之酸或鹼的鹽類亦可發現，例如，在製備或純化生理上可接受化合物上之用途。所有鹽類(不論是否衍生自生理上可接受之酸或鹼)皆在本發明範圍內。

欲理解的是，組成物在此包括本發明化合物之非離子化、及兩性離子形式、和與化學計量水組合之水合物。

式 I-IX 所示範的本發明化合物具有掌性中心，例如，掌性碳或磷原子。本發明化合物因此包括所有立體異構物(包括鏡像異構物、非鏡像異構物、和阻轉異構物)之消旋混合物。此外，本發明化合物包括任何或所有不對稱之掌性原子的富含或經解析之光學異構物。換言之，由描述顯而易見的掌性中心係以掌性異構物或消旋混合物予以提供。消旋和非鏡像異構物混合物兩者及經單離或合成之個別的光學異構物(實質上無其鏡像異構物或非鏡像異構物配體(partner))皆在本發明範圍內。消旋混合物透過已知技術被分離成其個別實質上光學純質之異構物，例如，與光學活性添加劑如酸或鹼形成非鏡像異構鹽類的分離，接著轉換回光學活性物質。於大部分的情況中，所欲之光學

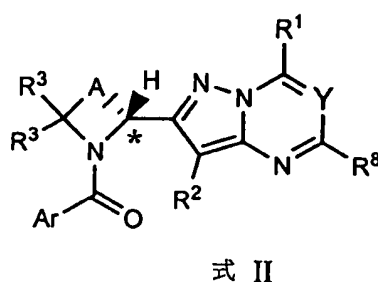
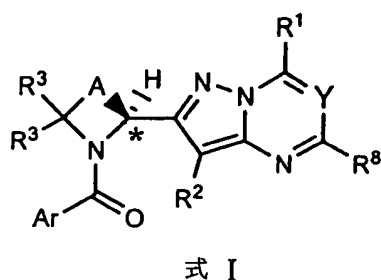
異構物係以立體特異性反應從所欲之起始物的適當立體異構物開始而予以合成。

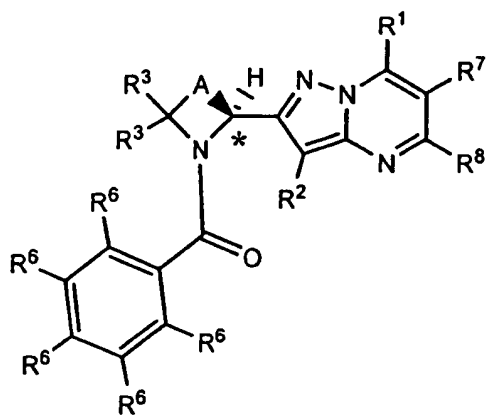
術語“掌性”意指具有非重疊性鏡像配體之性質的分子，然而術語“非掌性”意指為重疊性鏡像配體的分子。

術語“立體異構物”意指具有相同化學成分但原子或基團空間配置係不同之化合物。

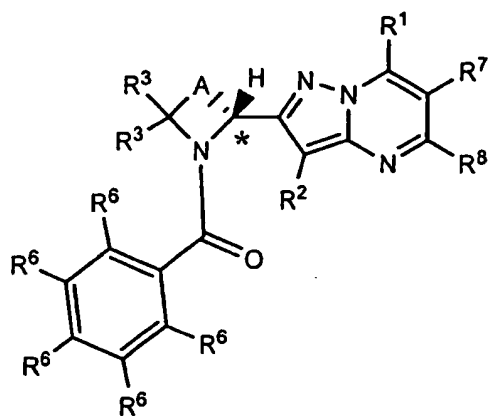
“非鏡像異構物”意指具有二或更多個掌性中心之立體異構物且其分子彼此不為鏡像。非鏡像異構物具有不同的物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質、和反應性。非鏡像異構物的混合物可在高解析分析程序如電泳和層析法下分離。

“鏡像異構物”意指化合物的 2 個立體異構物，其彼此為非重疊性鏡像。本發明鏡像異構物的非限制性實例係以下面所示之式 I-VI 表示，其中掌性的一個位置係以星號加以標示。

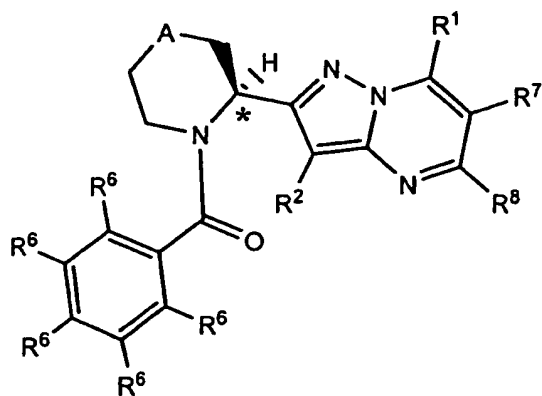




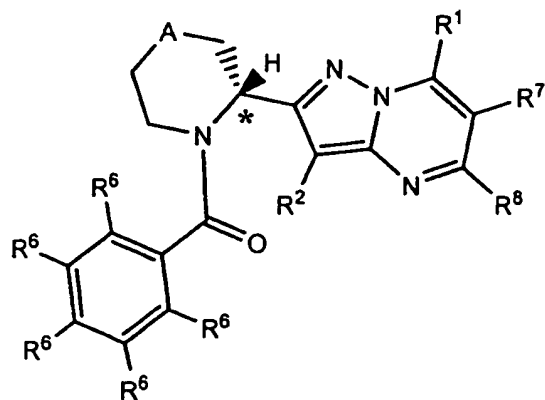
式 III



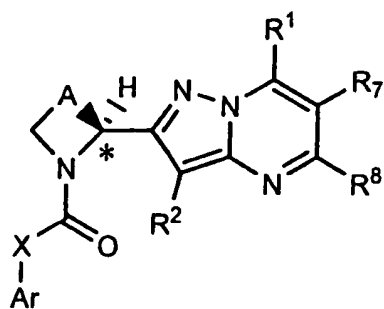
式 IV



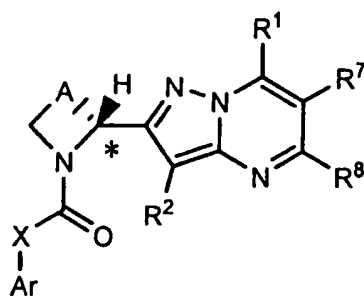
式 V



式 VI



式 VII



式 VIII

星號位置的掌性為本發明式 I-VIII 的特徵。於一實施態樣中，本發明之式 I-VIII 化合物的星號位置有至少 60% 單一鏡像異構物。較佳地，本發明之式 I-VIII 化合物的星號位置有至少 70% 單一鏡像異構物，更佳地，至少 80% 單一鏡像異構物，更佳地至少 90% 單一鏡像異構物，且最佳地至少 95% 單一鏡像異構物。於一實施態樣中，有星號標示之碳上的較佳立體化學，如上面式 I-VIII 所示，為 (S) 立體化學。於另一實施態樣中，有星號標示之碳上的立體化學，如上面式 I-VIII 所示，為 (R) 立體化學。

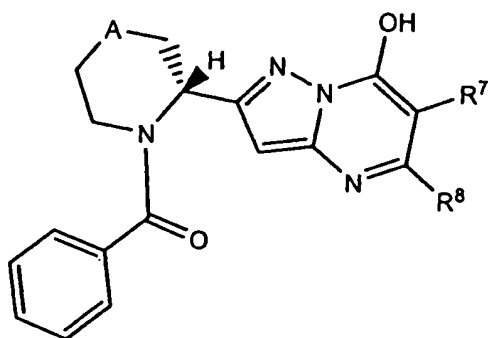
文中所使用之立體化學定義和常規通常依循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其具有能旋轉平面偏光之平面的能力。在描述光學活性化合物時，前綴詞 D 和 L 或 R 和 S 用於表示分子關於其掌性中心的絕對構形。前綴詞 d 和 l、D 和 L、或 (+) 和 (-) 用於表明被化合物旋轉平

面偏光的符號，S、(-)、或 l 意指化合物為左旋，而有前綴詞 R、(+)、或 d 之化合物為右旋。關於特定化學結構，這些立體異構物是相同的，除了其彼此為鏡像之外。特異的立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此類異構物的混合物通常稱為鏡像異構物混合物。鏡像異構物的 50 : 50 混合物稱為消旋混合物或消旋物，其可發生於化學反應或製程中已無立體選擇性或立體特異性時。術語“消旋混合物”和“消旋物”意指 2 個鏡像異構物的等莫耳混合物，無光學活性。

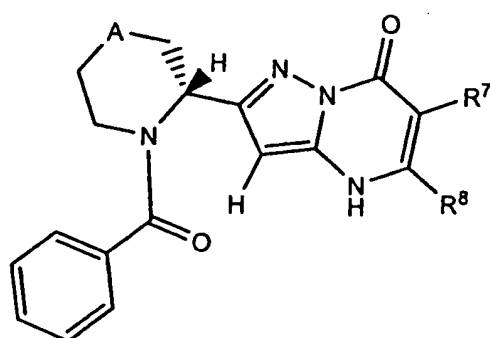
式 I-IX 化合物亦包括於特別分子內併有特定原子之同位素的分子。這些同位素的非限制性實例包括 D、T、 ^{14}C 、 ^{13}C 和 ^{15}N 。

每當文中所述之化合物經多於 1 個相同指定基團如“R”或“R¹”取代，則其將被理解，基團可為相同或不同，即，基團各自獨立地被選取。波浪線  表示連接至鄰接的次結構、基團、部分或原子之共價鍵的位置。

本發明化合物在某些情況中亦可以互變異構物存在。雖然只有 1 個非定域共振結構可被描繪，所有此類形式被預期在本發明範圍內。例如，烯-胺互變異構物可存在，嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、和四唑系統和其可能的互變異構形式在本發明範圍內。式 I-IX 化合物的互變異構性的非限制實例係以互變異構物 A 和互變異構物 B 形式顯示於下面。



互變異構物 A



互變異構物 B

醫藥調合物

此發明化合物與將依據普通實務選取的慣用載劑和賦形劑調配。片劑將包含賦形劑、滑動劑、填充劑、黏結劑和諸如此類者。水性調合物係以無菌形式予以製備，且當欲以非口服投予輸送時一般將為等張性。所有調合物將任意地包含賦形劑，例如“Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986)中所述者。賦形劑包括抗壞血酸和其他抗氧化劑、鉗合劑如 EDTA、碳水化合物如聚葡萄糖、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸和諸如此類者。調合物的 pH 範圍從約 3 至約 11，但通常為約 7 至 10。

雖然活性成分可單獨投予，但其以醫藥調合物呈現更佳。本發明之供獸醫用和供人類用之調合物兩者皆包括至少 1 種如上所定義之活性成分，和一或多種可接受之載劑，和任意地其他治療成分，特別是該等如文中所討論之額外治療成分。載劑在與調合物之其他成分相容之意義上必須為“可接受的”且對其接受者而言是生理上無毒的。

調合物包括該等適合前面投予途徑者。調合物可以單位劑量形式方便地呈現，且可藉由製藥技術已知的任何方法製備。技術和調合物一般見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括使活性成分與載劑結合之步驟，該載劑包括一或多種輔助成分。一般地，調合物藉由使活性成分與液體載劑或微細分離的載劑或兩者均勻地且密切地結合而製備，若需要，使產物成形。

適合口服投予之本發明調合物可以分離單元如各自含有預定量之活性成分的膠囊、藥包或片劑呈現；粉末或顆粒；水性或非水性液體之溶液或懸浮液；或水包油液態乳液或油包水液態乳液。活性成分亦可以丸、糖劑或糊膏投予。

片劑係藉由任意地與一或多種輔助成分壓縮或成型而製備。經壓縮的片劑可藉由在適當的機器中將任意地與黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分壓縮成自由流動形式如粉末或顆粒。成型的片劑可藉由在適當的機器中將以惰性液態稀釋劑弄濕的之粉末化活性成分的混合物成型而製備。片劑可任意地被塗覆或刻痕，和任意地被調製，以便提供活性成分的緩慢或受控制的釋出。

關於眼或其他外部組織如嘴和皮膚之感染，調合物較佳地以局部軟膏或乳霜施用，其包含下列數量之活性成分：例如，0.075 至 20%重量/重量(包括活性成分範圍介於

0.1%和 20%之間，係以 0.1%重量/重量方式增加，例如 0.6%重量/重量、0.7%重量/重量等等)，較佳地 0.2 至 15%重量/重量，且更佳地 0.5 至 10%重量/重量。當調製成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可溶混的軟膏基質一起使用。二擇一地，活性成分可以用水包油乳霜基質調製成乳霜。

若想要，乳霜基質的水相可包括，例如，至少 30%重量/重量的多元醇，即，具有 2 或更多個羥基之醇如丙二醇、丁烷 1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇和聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部調合物可合意地包括透過皮膚或其他受影響之區域增強活性成分吸收或滲透之化合物。此類皮膚滲透增強劑的實例包括二甲基亞砷和有關的類似物。

本發明乳液的油相可由已知成分以已知方式構成。雖然相可只包括乳化劑(亦稱為 emulgent)，其合意地包括至少 1 種乳化劑與脂肪或油脂或脂肪和油脂兩者的混合物。較佳地，包括親水性乳化劑和作為安定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包括油脂和脂肪兩者。乳化劑有或無安定劑一起組成所謂的乳化蠟，且蠟與油脂和脂肪一起組成所謂的乳化軟膏基質，其形成乳霜調合物的油性分散相。

適合用於本發明調合物之 Emulgents 和乳液安定劑包括 Tween® 60、Span® 80、鯨脂醇(cetostearyl alcohol)、苧醇、肉豆蔻醇、甘油單硬脂酸酯和月桂基硫酸鈉。

適合用於調合物之油脂或脂肪的選擇係建基於達成所

欲之化妝品性質。乳霜應較佳地為具有適當黏稠度之非油膩、不著色和可清洗的產品，以避免從試管或其它容器漏出。可使用直鏈或支鏈的單-或二元烷基酯類如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己酯或支鏈酯類的摻合物(稱為 Crodamol CAP)，後三者為較佳的酯類。這些酯類可依據所要求之性質而單獨使用或組合使用。二擇一地，使用高熔點脂質如白色軟石蠟和/或液體石蠟或其他礦物油。

本發明醫藥調合物包括本發明組合物和一或多種藥學上可接受的載劑或賦形劑和任意地其他治療劑。含有活性成分之醫藥調合物可為適合所欲之投予方法的任何形式。當用於口服使用時，可製備例如，片劑、喉片、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。欲用於口服使用之組成物可依據製造醫藥組成物之技術所已知的任何方法予以製備，且此類組成物可包括一或多種試劑，該試劑包括甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑，以提供美味的製劑。含有摻混無毒藥學上可接受的賦形劑之活性成分的片劑係是可接受的，該賦形劑適合製造片劑。這些賦形劑可為，例如，惰性稀釋劑如碳酸鈣或鈉、乳糖、磷酸鈣或鈉；造粒劑和崩解劑如玉米澱粉、或褐藻酸；結合劑如澱粉、明膠或阿拉伯膠；和潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑可未經塗覆或可藉由包括微包覆之已知技術塗覆，以延遲在胃腸道崩解和吸

附，且藉此提供較長時期的持續作用。例如，時間延遲材料如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯可利用單獨使用或與石蠟一起使用。

用於口服使用之調合物亦可以硬明膠膠囊呈現，其中活性成分與惰性固態稀釋劑如磷酸鈣或高嶺土混合，或以軟明膠膠囊呈現，其中其中活性成分與水或油性介質如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

本發明水性懸浮液包括混有適於製造水性懸浮液之賦形劑的活性材料。此類賦形劑包括懸浮劑如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙炔基吡咯啉酮、黃蓍膠和阿拉伯膠，和分散劑或潤濕劑如天然磷脂質(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸的縮合產物(例如，聚氧乙炔硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、具有衍生自脂肪酸之部分酯的環氧乙烷和己糖醇酐的縮合產物(例如，聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酸酯)。水性懸浮液亦可包括一或多種防腐劑如對-羥基-苯甲酸乙酯或對-羥基-苯甲酸正丙酯，一或多種著色劑，一或多種調味劑和一或多種甜味劑如蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於蔬菜油如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或於礦物油如液態石蠟而予以調配。口服懸浮液可包括增稠劑如蜂蠟、硬石蠟或鯨臘醇。可加入甜味劑如上述者和調味劑以提供美味的口服製劑。這些組成物可藉由添加抗氧化劑如抗壞血酸而予以防

腐。

適合藉由添加水製備水性懸浮液的本發明可分散粉末和顆粒提供混有分散劑或潤濕劑、懸浮劑、和一或多種防腐劑之活性成分。上面所揭示者例示適合的分散劑或潤濕劑和懸浮劑。亦可存有額外的賦形劑如甜味劑、調味劑和著色劑。

本發明醫藥組成物亦可為水包油乳液形式。油相可為蔬菜油如橄欖油或花生油，礦物油如液態石蠟，或其混合物。適合的乳化劑包括天然膠如阿拉伯膠和黃蓍膠，天然磷脂質如大豆卵磷脂，衍生自脂肪酸和己醣醇酐的酯類或部分酯類如山梨糖醇單油酸酯，和這些部分酯類與環氧乙烷的縮合產物如聚氧乙烯山梨糖酸單油酸酯。乳液亦可包括甜味劑和調味劑。糖漿和酏劑亦可用甜味劑如丙三醇、山梨糖醇或蔗糖調配。此類調合物亦可包括緩和劑、防腐劑、調味劑或著色劑。

本發明醫藥組成物可為無菌可注射製劑形式如無菌可注射的水性或油質懸浮液。此懸浮液可依據已知技術使用上述之該等適合的分散劑或潤濕劑和懸浮劑調配。無菌注射製劑亦可為在無毒非腸胃可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液如在 1,3-丁烷-二醇中的溶液，或以冷凍乾燥粉末形式製備。可使用的可接受的媒液和溶劑為水、Ringer's 溶液和等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油通常可作為溶劑懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的非揮發性油，包括合成單-或二甘油酯。此外，脂肪

酸如油酸同樣地亦可用於製備注射劑。

與載劑材料組合以產生單一劑量形式的活性成分的數量將視受治療之主體和投予之特定模式而變化。例如，欲口服投予至人類的時間-釋出調合物可包括近乎 1 至 1000 mg 的活性材料化合物與適當且合宜數量的載劑，其數量變化可從約 5 至約 95% 的總組成物(重量：重量)。可製備醫藥組成物以提供可輕易測量之數量以供投予。例如，欲用於靜脈滴注之水性溶液可包括從約 3 至 500 μg 的活性成分/毫升溶液，以使得可發生速率約 30 mL/hr 的適當體積滴注。

適合局部投予至眼的調合物亦包括眼藥水，其中活性成分溶於或懸浮於適當的載劑，特別是對活性成分而言是水性溶劑。此類調合物中之活性成分的較佳存在濃度為 0.5 至 20%，有利為 0.5 至 10%，且特別是約 1.5% 重量/重量。

適合局部投予在嘴內的調合物包括錠劑，其含有在調味基質(通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠)中的活性成分；粒狀，其含有在惰性基質如明膠和甘油、或蔗糖和阿拉伯膠中的活性成分；和漱口水，其含有在適當液體載劑的活性成分。

用於直腸投予之調合物可以具有適當基質之栓劑呈現，該基質包括例如可可脂或柳酸酯。

適合肺內或鼻投予之調合物具有粒徑，例如範圍在 0.1 至 500 微米如 0.5、1、30、35 等等，其藉由通過鼻通

道之快速吸入而投予，或藉由通過嘴吸入而投予，以便到達肺泡囊。適合的調合物包括活性成分的水性或油性溶液。氣溶膠或乾燥粉末投予之調合物可依據慣用方法製備，且可與其他治療劑如迄今為止用於治療或預防肺炎病毒亞科感染之如下所述之化合物一起輸送。

於另一方面中，本發明為新穎、有效、安全、無刺激性且生理相容之吸入性組成物，其包括式 I-IX 化合物、或其藥學上可接受的鹽，該組成物適合治療肺炎病毒亞科感染和可能相關的細支氣管炎。較佳的藥學上可接受之鹽類為無機酸鹽，包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽類，其對肺具有較少的刺激性。較佳地，吸入性調合物以氣溶膠輸送至支氣管空間，該氣溶膠包括具有質量中位數氣動力直徑(MMAD)在約 1 和約 5 μm 之間的粒子。較佳地，將 I-IX 化合物調配成使用噴霧器、加壓經計量之劑量吸入器(pMDI)、或乾燥粉末吸入器(DPI)之氣溶膠輸送。

噴霧器的非限制性實例包括霧化、噴射、超音波、加壓、振動多孔板、或相當的噴霧器，包括該等利用適應性氣溶膠輸送技術的噴霧器(Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1-S10)。噴射噴霧器利用空氣壓力使液態溶液突然成為氣溶膠液滴。超音波噴霧器係藉由壓電晶體而工作，該壓電晶體將液體切成小的氣溶膠液滴。加壓噴霧系統在壓力下強迫溶液通過小孔以產生氣溶膠液滴。振動多孔板裝置利用快速振動以

將液體流切成適當的液滴尺寸。

在較佳的實施態樣中，使用能使式 I-IX 化合物之調合物氣溶膠化成具有所要求 MMAD 之粒子的噴霧器將用於噴霧之調合物以氣溶膠形式被輸送至支氣管空間，該氣溶膠包括具有 MMAD 主要介於約 $1\mu\text{m}$ 和約 $5\mu\text{m}$ 之間的粒子。爲了達最佳治療效果及避免上呼吸道和全身副作用，多數氣溶膠化粒子的 MMAD 將不會大於約 $5\mu\text{m}$ 。若氣溶膠所包括的大部分粒子的 MMAD 大於 $5\mu\text{m}$ ，粒子將沈積在上呼吸道，減少藥劑輸送到下呼吸道之炎症和支氣管之位置的數量。若氣溶膠的 MMAD 小於約 $1\mu\text{m}$ ，則粒子傾向於維持懸浮於所吸入之空氣中且隨後在屆滿期間呼出。

當依據本發明調配和輸送時，用於霧化之氣溶膠調合物將治療有效劑量的式 I-IX 化合物輸送至肺炎病毒亞科感染的位置足以治療肺炎病毒亞科感染。必須調整所投予之藥劑的數量以反映輸送治療有效劑量的式 I-IX 化合物的效率。於較佳實施態樣中，依據噴霧器，允許水性氣溶膠調合物與霧化、噴射、加壓、振動多孔板、或超音波噴霧器的組合，式 I-IX 化合物所投予之劑量的約、至少 20、至約 90%，通常約 70%輸送至呼吸道。於較佳實施態樣中，至少約 30 至約 50%的活性化合物被輸送。更佳地，約 70 至約 90%的活性化合物被輸送。

在本發明的另一實施態樣中，式 I-IX 化合物或其藥學上可接受之鹽係以乾燥可吸入粉末輸送。使用乾燥粉末或經計量之劑量吸入器，將本發明化合物以乾燥粉末調合

物形式支氣管內投予以有效輸送化合物的微細粒子至支氣管空間。關於藉由 DPI 輸送，式 I-IX 化合物係藉由研磨噴霧乾燥、臨界流體處理、或自溶液沈澱而被加工成粒子，其主要的 MMAD 係介於約 $1\mu\text{m}$ 和約 $5\mu\text{m}$ 之間。能製造 MMAD 介於在約 $1\mu\text{m}$ 和約 $5\mu\text{m}$ 之間之粒徑的媒介研磨、噴射研磨和噴霧乾燥裝置為該技術已知的。於一實施態樣中，將賦形劑加至式 I-IX 化合物中，之後加工成具有所要求之尺寸的粒子。於另一實施態樣中，賦形劑與具有所要求之尺寸的粒子摻合以有助於藥劑粒子的分散，例如藉由使用乳糖作為賦形劑。

使用該技術已知的裝置完成粒徑測定。例如，多階段 Anderson 級聯撞擊器或其他適合方法，諸如 US Pharmacopoeia Chapter 601 內所具體引用者，如用於鑑定在經計量之劑量和乾燥粉末吸入器內之氣溶膠的裝置。

在另一較佳實施態樣中，使用如乾燥粉末吸入器之裝置或其他乾燥粉末分散裝置，將式 I-IX 化合物以乾燥粉末方式輸送。乾燥粉末吸入器和裝置的非限制性實例包括揭示於下列者：US5,458,135；US5,740,794；US5775320；US5,785,049；US3,906,950；US4,013,075；US4,069,819；US4,995,385；US5,522,385；US4,668,218；US4,667,668；US4,805,811 和 US5,388,572。乾燥粉末吸入器主要有 2 款設計。一款設計為計量裝置，其中藥劑貯存器置於裝置內且患者將一劑藥劑加到吸入室。第二款設計為工廠計量裝置，其中在個別容器中製備每一單獨劑

量。兩個系統取決於將藥劑調配至 MMAD 從 $1\mu\text{m}$ 至約 $5\mu\text{m}$ 之小粒子內，且常常包含有較大賦形劑粒子(例如但不限於乳糖)之共調合物。藥劑粉末置於吸入室內(係藉由裝置計量或藉由工廠計量之劑量的破損量)，且患者的吸氣流量加速粉末離開裝置和進入口腔。粉末途徑的非層流特性引起賦形劑-藥劑聚集體分解，且大的賦形劑粒子的團塊在喉嚨的後面造成其阻塞，雖然較小的藥劑粒子沈積在肺部深處。於較佳實施態樣中，使用如文中所述之乾燥粉末吸入器之種類，將式 I-IX 化合物或其藥學上可接受之鹽以乾燥粉末方式輸送，其中乾燥粉末的 MMAD (排除任何賦形劑)主要範圍在 $1\mu\text{m}$ 至約 $5\mu\text{m}$ 。

在另一較佳實施態樣中，使用經計量之劑量吸入器，將式 I-IX 化合物以乾燥粉末方式輸送。經計量之劑量吸入器和裝置的非限制性實例包括揭示於下列者：US5,261,538；US5,544,647；US5,622,163；US4,955,371；US3,565,070；US3,361,306 和 US6,116,234。於較佳實施態樣中，使用經計量之劑量吸入器，將式 I-IX 化合物或其藥學上可接受之鹽以乾燥粉末方式輸送，其中乾燥粉末的 MMAD (排除任何賦形劑)主要範圍在約 $1-5\mu\text{m}$ 。

適合陰道投予之調合物可能以下列形式存在：陰道栓劑、衛生棉條、乳霜、凝膠、糊膏、泡沫或噴霧調合物，其除了包括活性成分尚包括該技術已知之適當載劑。

適合非腸胃投予之調合物包括水性和非水性無菌注射溶液，其可包括抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑和使調合物與

所欲之接受者的血液等張的溶質；及水性和非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑和增稠劑。

調合物係以單位-劑量或多重-劑量容器方式存在，例如密封的安瓿和小瓶，且可以冷凍-乾燥(凍乾)條件儲存，只要求在使用之前立即添加無菌液體載劑如水以供注射。即席注射溶液和懸浮液係製自前述之種類的無菌粉末、顆粒和片劑。較佳的單位劑量調合物為該等含有活性成分的每日劑量或單位每日次劑量(sub-dose)者如文中上面所述，或其適當分量。

應理解的是，除了上述特別成分之外，本發明調合物可包括關於所考慮之調合物種類的該技術慣用之其他試劑，例如適合口服投予者可包括調味劑。

本發明進一步提供獸醫用組成物，其包括至少 1 種如上面定義之活性成分和為此之獸醫用載劑。

獸醫用載劑為用於投予組成物之目的的材料且可為固態、液態或氣態材料，其在獸醫技術上另為惰性或可接受的且與活性成分相容。這些獸醫用組成物可以口服、非腸胃方式投予或藉由任何其他所欲之途徑投予。

本發明化合物係用於提供受控釋出之醫藥調合物，其含有作為活性成分之一或多種本發明化合物(“受控釋出調合物”)，其中活性成分的釋出被控制且被調整以允許少頻率給藥或改善特定活性成分的藥物動力學或毒性特徵(profile)。

活性成分的有效劑量至少取決於待治療病況之本質、

毒性、化合物是否正用於預防(較低劑量)或抵抗活性病毒感染、輸送方法、和醫藥調合物，且將由臨床醫師使用傳統劑量遞增研究而決定。可預期在從約 0.0001 至約 100 mg/kg 體重/天；典型地，從約 0.01 至約 10 mg/kg 體重/天；更典型地，從約 .01 至約 5 mg/kg 體重/天；最典型地，從約 .05 至約 0.5 mg/kg 體重/天。例如，候選人為約 70 公斤體重的成人的每天劑量範圍從 1 毫克到 1000 毫克，較佳在 5 毫克和 500 毫克之間，並可能採取單一或多次劑量的形式。

投予途徑

一或多種本發明化合物(文中稱為活性成分)藉由對待治療之病況而言是適當的任何途徑投予。適當的途徑包括口服、直腸、鼻、肺、局部(包括頰和舌下)、陰道和非腸胃(包括皮下，肌肉內、靜脈、皮膚內、腦脊髓膜內和硬膜上)、和諸如此類者。將理解的是，較佳的途徑可隨例如接受者的病況而改變。本發明化合物的優點是，其為口服生物可利用性和可以口服給藥。

組合治療

本發明組成物亦可與其他活性成分組合使用。關於肺炎病毒亞科病毒感染的治療，較佳地，其他活性治療劑具有抗肺炎病毒亞科病毒感染(特別是呼吸道合胞病毒感染)之活性。這些其他活性治療劑的非限制性實例為利巴韋林

、帕利珠單抗、莫它珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam®)、MEDI-557、A-60444 (亦稱為 RSV604)、MDT-637、BMS-433771、ALN-RSV0、ALX-0171 及其混合物。

許多肺炎病毒亞科病毒感染為呼吸道感染。因此，用於治療呼吸道症狀和感染後遺症之額外的活性治療劑可與式 I-IX 化合物組合使用。額外的試劑較佳地以口服投予或直接吸入投予。例如，用於治療病毒呼吸道感染之混有式 I-IX 化合物的其他較佳額外治療劑包括但不限於：支氣管擴張劑和皮質類固醇。

第一次在 1950 年的哮喘治療上被引見的糖皮質激素 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950)對此疾病仍是最有力和持續有效的治療，雖然其作用機制尚未被完全瞭解 (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985)。不幸地，口服糖皮質激素療法與深刻的不良副作用如軀幹肥胖、高血壓、青光眼、葡萄糖不耐症、加速白內障形成、骨礦物質流失、和心理效應有關，所有這些都限制其作為長期的治療劑的使用 (Goodman and Gilman, 10th edition, 2001)。全身性副作用的解決辦法是將類固醇藥劑直接輸送至炎症部位。已開發吸入皮質類固醇 (ICS)以減輕口服類固醇的嚴重不利影響。可與式 I-IX 化合物組合使用之皮質類固醇的非限制性實例為地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟美皮質醇、氟美皮質醇乙酸酯、loteprednol、loteprednol etabonate、氫化可體松、培尼皮

質醇、fludrocortisones、特安皮質醇、丙酮特安皮質醇、貝可皮質醇、二丙酸貝可皮質醇、甲基培尼皮質醇、氟洛皮質醇、丙酮氟洛皮質醇、flunisolide、fluocortin-21-butylate、氟皮質醇、三甲乙酸氟皮質醇、亞丁皮質醇、halobetasol propionate、欣膚樂(mometasone furoate)、丙酸氟替皮質醇、ciclesonide；或其藥學上可接受之鹽類。

透過抗炎性級聯機制工作的其他抗炎性劑亦可作為混有式 I-IX 化合物之額外治療劑以治療病毒呼吸道感染。應用“抗發炎信號轉導調節子”(本文中稱為 AISTM)，像磷酸二酯酶抑制劑(例如，PDE-4、PDE-5、或 PDE-7 特異性)、轉錄因子抑制劑(例如，透過 IKK 抑制作用阻斷 NF κ B)、或激酶抑制劑(例如，阻斷 P38 MAP、JNK、PI3K、EGFR 或 Syk)是關掉發炎的合理方法，因為這些小分子針對有限數目的細胞內共同途徑 - 該等信號轉導途徑，該途徑對抗發炎治療干預而言是至關重要的(參見評論 P.J. Barnes, 2006)。這些非限制性的額外治療劑包括：5-(2,4-二氟-苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺(P38 Map 激酶抑制劑 ARRY-797)；3-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-苯甲醯胺(PDE-4 抑制劑 Roflumilast)；4-[2-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基-乙基]-吡啶(PDE-4 抑制劑 CDP-840)；N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)-8-[(甲基磺醯基)胺基]-1-二苯並呋喃羧醯胺(PDE-4 抑制劑 Oglemilast)；N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吡啶-

3-基]-2-側氧基-乙醯胺(PDE-4 抑制劑 AWD 12-281)；8-甲氧基-2-三氟甲基-喹啉-5-羧酸(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-醯胺(PDE-4 抑制劑 Sch 351591)；4-[5-(4-氟苯基)-2-(4-甲烷亞磺醯基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-吡啶(P38 抑制劑 SB-203850)；4-[4-(4-氟-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基]-丁-3-炔-1-醇(P38 抑制劑 RWJ-67657)；4-氟基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基-苯基)-環己烷羧酸 2-二乙基胺基-乙酯(Cilomilast 的 2-二乙基-乙酯前藥，PDE-4 抑制劑)；(3-氯-4-氟苯基)-[7-甲氧基-6-(3-咪啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基]-胺(Gefitinib, EGFR 抑制劑)；和 4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-苯甲醯胺(Imatinib, EGFR 抑制劑)。

含有吸入性 β 2-腎上腺受體激動劑支氣管擴張劑如 formoterol、阿布帖醇或 salmeterol 與式 I-IX 化合物之組合物亦適合，但不限於用於治療呼吸道病毒感染之組合物。

吸入性 β 2-腎上腺受體激動劑支氣管擴張劑如 formoterol 或 salmeterol 與 ICS 的組合物亦用於治療支氣管收縮和發炎兩者(Symbicort®和 Advair®, 分別地)。含有這些 ICS 和 β 2-腎上腺受體激動劑組合物與式 I-IX 化合物之組合物亦適合，但不限於用於治療呼吸道病毒感染之組合物。

關於治療或預防肺支氣管收縮，抗膽鹼能劑是可能使用且因此作為混有式 I-IX 化合物之額外治療劑以治療病

毒呼吸道感染。這些抗膽鹼能劑包括但不限於：毒蕈素受體的拮抗劑(特別是 M3 次類型)，其已顯現對人類 COPD 內膽鹼能緊張性之控制的治療功效(Witek, 1999)；1-{4-羥基-1-[3,3,3-三-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羰基}-吡咯啉-2-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺；3-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯基氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮陽離子(azonia)-雙環[3.2.1]辛烷(異丙托品(Ipratropium)-N,N-二乙基甘胺酸鹽)；1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸 1-氮-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(Solifenacin)；2-羥基甲基-4-甲烷亞磺醯基-2-苯基-丁酸 1-氮-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(Revatropate)；2-{1-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺(Darifenacin)；4-氮吡啶-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺(Buzepide)；7-[3-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯基氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧-9-氮陽離子-三環[3.3.1.0^{2,4}]壬烷(氧托品(Oxitropium)-N,N-二乙基甘胺酸鹽)；7-[2-(2-二乙基胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧-9-氮陽離子-三環[3.3.1.0^{2,4}]壬烷(噻托品(Tiotropium)-N,N-二乙基甘胺酸鹽)；二甲基胺基-乙酸 2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯(托特羅定(Tolterodine)-N,N-二甲基甘胺酸鹽)；3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎘；1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮；1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮-雙

環 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-苯基 -丙 -2-炔 -1-醇 ; 3-[2-(2-二乙基胺基 -乙醯氧基)-2,2-二 -噻吩 -2-基 -乙醯氧基]-1-(3-苯氧基 -丙基)-1-氮陽離子 -雙環 [2.2.2] 辛烷 (阿地 (Aclidinium)-N,N-二乙基甘胺酸鹽) ; 或 (2-二乙基胺基 -乙醯氧基)-二 -噻吩 -2-基 -乙酸 1-甲基 -1-(2-苯氧基 -乙基)-哌啶 -4-基酯。

式 I-IX 化合物亦可與黏溶劑 (mucolytic agent) 組合用於治療感染和呼吸道感染的症狀兩者。黏溶劑的非限制性實例為沐舒坦 (ambroxol)。類似地，式 I-IX 化合物可與祛痰劑組合以治療感染和呼吸道感染的症狀兩者。祛痰劑的非限制性實例為呱芬那辛 (guaifenesin)。

霧狀的高滲透壓鹽水用於改善肺病患者小氣道的中和長期清除率 (immediate and long-term clearance) (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266)。式 I-IX 化合物亦可與霧狀的高滲透壓鹽水組合，特別是當肺炎病毒亞科病毒感染併發細支氣管炎。式 I-IX 化合物與高滲透壓鹽水的組合物亦可包括上面所討論之任何額外試劑。於較佳方面中，使用約 3% 霧狀的高滲透壓鹽水。

亦可能使本發明任何化合物與一或多種額外活性治療劑組合於單一劑量形式以同時或依序投予至患者。組合治療可以同時或依序療法方式投予。當依序投予時，組合物可以 2 或更多次投予方式投予。

本發明化合物與一或多種其他活性治療劑的共投予一般意指同時或依序投予本發明化合物和一或多種其他活性治療劑，使得治療有效量的本發明化合物和一或多種其他

活性治療劑同時存在於患者體內。

共投予包括投予單位劑量的本發明化合物，在投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑之前或之後，例如，在投予一或多種其他活性治療劑後幾秒、幾分鐘或幾小時內，投予本發明化合物。例如，可先投予單位劑量的本發明化合物，接著在幾秒或幾分鐘內投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑。二擇一地，可先投予單位劑量的一或多種其他治療劑，接著在幾秒或幾分鐘內投予單位劑量的本發明化合物。在一些情況中，可能想要先投予單位劑量的本發明化合物，接著幾個小時後(例如，1-12 小時)投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑。在其他情況中，可能想要先投予單位劑量的一或多種其他活性治療劑，接著幾個小時後(例如，1-12 小時)投予單位劑量的本發明化合物。

組合治療可提供“協同效果 (synergy)”和“協同 (synergistic)”，即，當一起使用的活性成分所達到的效果大於來自個別使用化合物之效果的總和。可能達到協同效果，當活性成分：(1)在組合調合物中共調配和同時投予或輸送；(2)藉由以個別調合物方式以交替或平行輸送；或(3)藉由一些其他療法。當以交替治療輸送時，可能達到協同效果，當化合物依序投予或輸送時，例如，以個別片劑、丸或膠囊，或藉由在個別注射器內的不同注射液。一般地，在交替治療期間，依序投予有效劑量的每一活性成分，即，連續地，然而組合治療時，一起投予有效劑量

之 2 或更多種活性成分。協同抗病毒效果表示抗病毒效果大於組合物中個別化合物的純然預測相加效果。

於另一實施態樣中，本案提供治療肺炎病毒亞科病毒感染患者之方法，其包括：投予至患者治療有效量的式 I-IX 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、和/或酯。

於另一實施態樣中，本案提供治療肺炎病毒亞科病毒感染患者之方法，其包括：投予至患者治療有效量的式 I-IX 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、和/或酯，及至少 1 種額外的活性治療劑。

於另一實施態樣中，本案提供治療人類呼吸道合胞病毒感染患者之方法，其包括：投予至患者治療有效量的式 I-IX 化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、和/或酯，及至少 1 種額外的活性治療劑。

本發明化合物的代謝物

文中所述之化合物的活體內代謝產物亦落在本發明範圍內，如此致使產物相較於先前技術是新穎且非顯而易見的。此類產物可來自例如所投予之化合物的氧化、還原、水解、醯胺化、酯化和諸如此類者，主要是由於酶作用過程。據此，本發明包括藉由下面方法所產生之新穎和非顯而易見的化合物：包括使本發明化合物與哺乳動物接觸一段時間足以產生其代謝產物。此產物通常藉由製備本發明之輻射標示(例如， ^{14}C 或 ^3H)化合物確認，非腸胃投予可偵測劑量的該化合物(例如，大於約 0.5 mg/kg)至動物如

大鼠、老鼠、天竺鼠、猴子，或至人類，給予足夠時間（通常約 30 秒至 30 小時）以產生代謝產物，且從尿、血液或其它生理樣品單離出其轉換產物。這些產物輕易地被單離出來，因為其被標示（其他者係使用能結合殘存於代謝物之抗原決定基的抗體而單離出來）。代謝結構係以慣用方式決定，例如，藉由 MS 或 NMR 分析。一般地，代謝產物的分析是以與熟習該技術者已知之慣用藥劑代謝研究的相同方式進行。只要轉換產物未在活體內發現，轉換產物是本發明化合物之治療劑量的有用診斷分析，即使其未擁有其自己的 HSV 抗病毒活性。

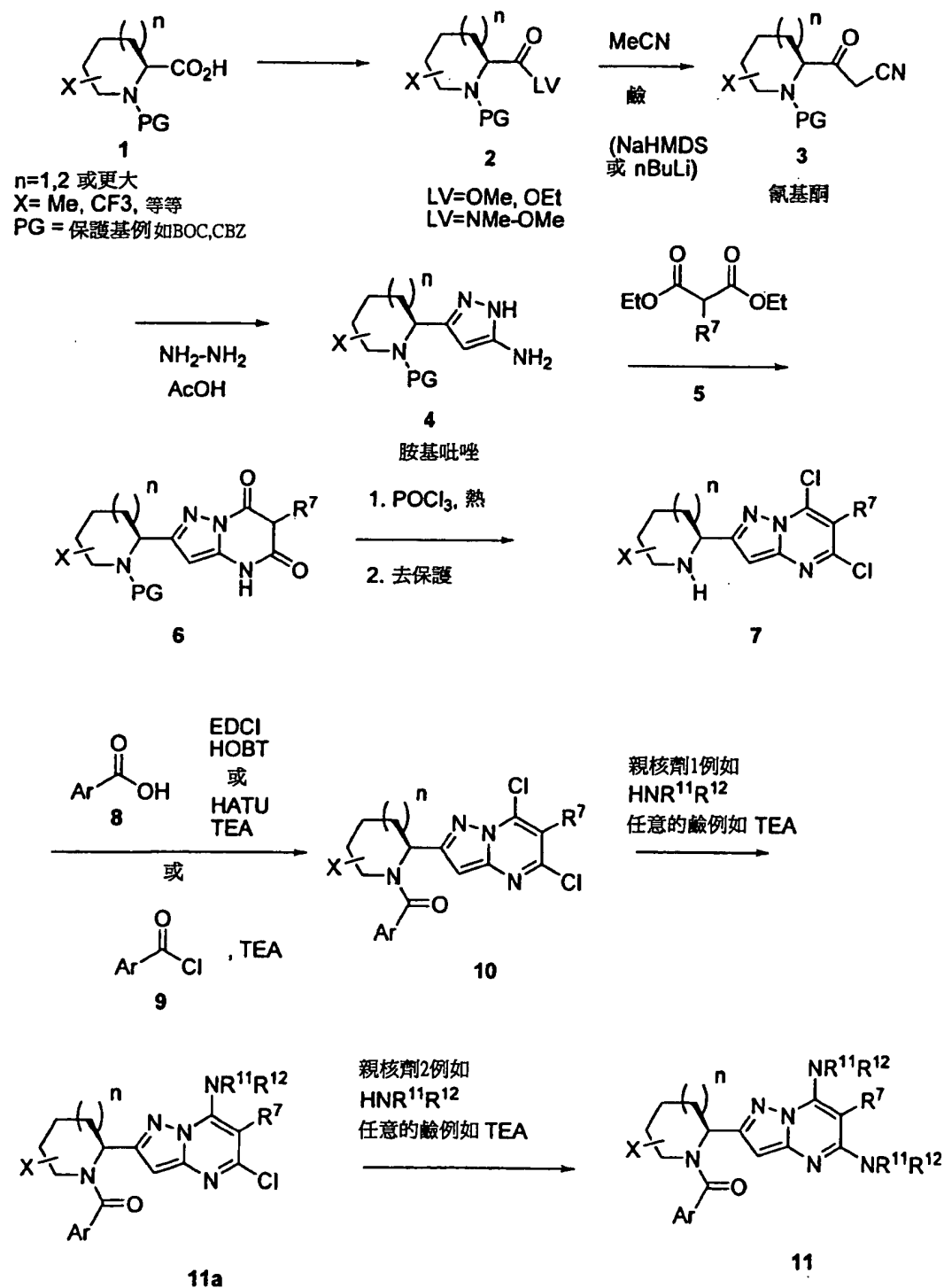
用於測定化合物在替代的胃腸分泌物中之安定性的配方和方法是已知的。化合物在文中被定義為在消化道是安定的，其中小於約 50 莫耳 % 的受保護基團在替代腸道或胃液內於 37°C 培育 1 小時而去保護。簡單地，因為化合物在胃腸道是安定的，但不意謂其不能在體內水解。本發明之前藥在消化系統通常是安定的，但實質上可在消化腔、肝、肺或其他代謝器官，或一般在細胞內，被水解成母藥。

組織分佈

亦發現，本發明某些化合物顯現高的肺血漿比率 (high lung to plasma ratio)，其對治療而言可能是有利的。證明此性質的一群特別的本發明化合物為含有胺官能基的化合物。

一般流程圖 1-4 描述用於製備本發明化合物的方法。
在這些流程圖中所述之一般方法亦可用於製備本發明的額外化合物。

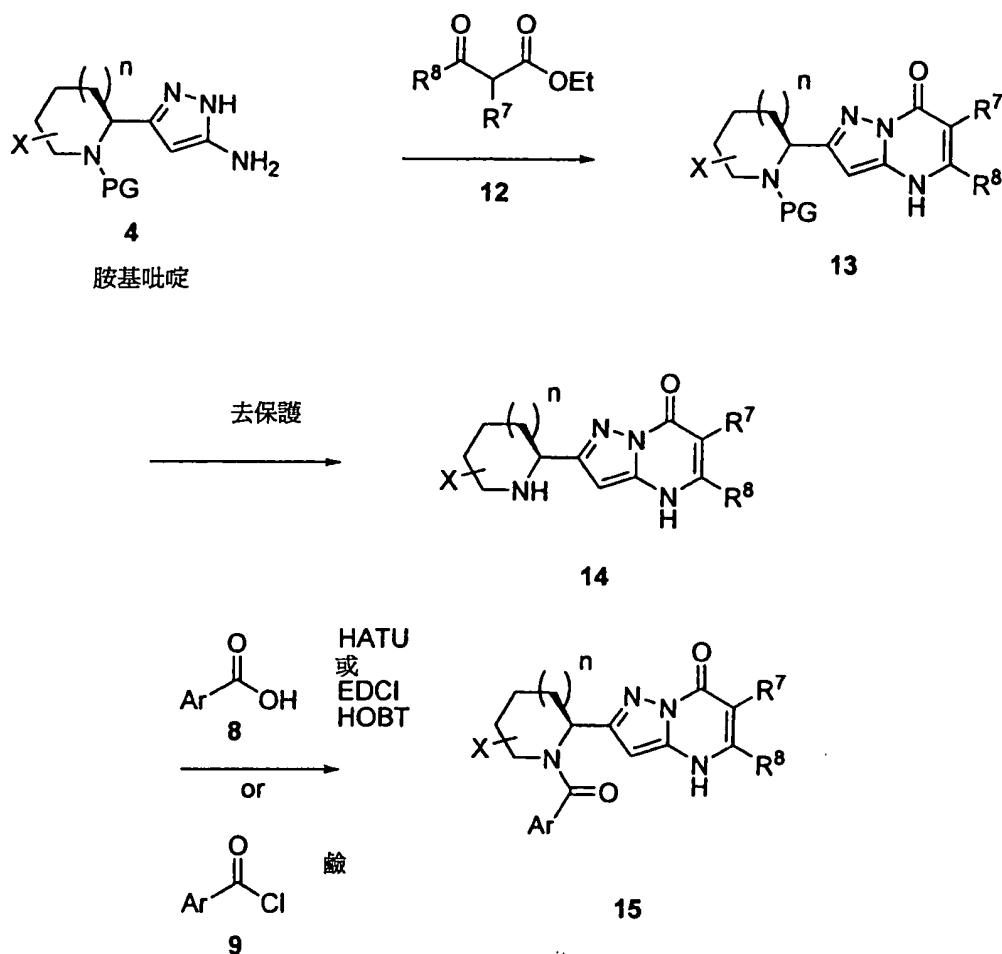
一般流程圖 1



所示之一般流程圖描述在該等方法下可以製備所請之化合物的方法。起始物為經保護(PG)的環胺基烷基環，其可為 6-、7-或更大尺寸的環且亦可包含圍繞環之取代基。例如，哌啶或氮吡環。重要地，鄰接至環氮的碳原子上有羧基，其較佳地具有(S)立體化學性，例如，(S)-哌啶-2-羧酸。環胺基烷基環氮上的保護基較佳地為 BOC 或 CBZ，且可在合成期間使用 Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition 所述之方法予以引入或移除。於前面流程圖中，N-經保護的環胺基雜環 1 上的羧酸基團先用脫離基活化(例如，2)。典型的脫離基為烷基酯(例如，甲基或乙基酯)，且其藉由用適當的醇在非-或低-水性酸性條件下(例如，甲醇和濃硫酸)處理羧酸或藉由用碘甲烷在鹼存在下如碳酸銨處理而產生的。二者擇一地，可使用標準胜肽偶合程序如 EDCI/HOBT、HATU、DCC 等等使酸活化成 Weinreb 醯胺。一旦酸被活化成酯或 Weinreb 醯胺時，進行乙腈陰離子的添加。陰離子係產生自乙腈和強鹼如六甲基二矽胺化鈉(sodium hexamethyl disilazide) (NaHMDS)或烷基鋰鹼如 nBuLi，且當與酯或 Weinreb 醯胺反應產生氰基酮 3。然後，氰基酮與乙酸肼鹽的反應產生胺基吡啶中間體 4。此為透過不同的縮合反應形成具有不同副鏈之雙環雜環 6 的關鍵中間體。在一般流程圖 1 中，描述與丙二酸酯 5 的縮合反應，其他一般流程圖 2-6 凸顯其他縮合反應，該縮合反應產生替代的取代反應。胺基吡啶 4 與丙二酸酯 5 的縮合反應產生雙環類似

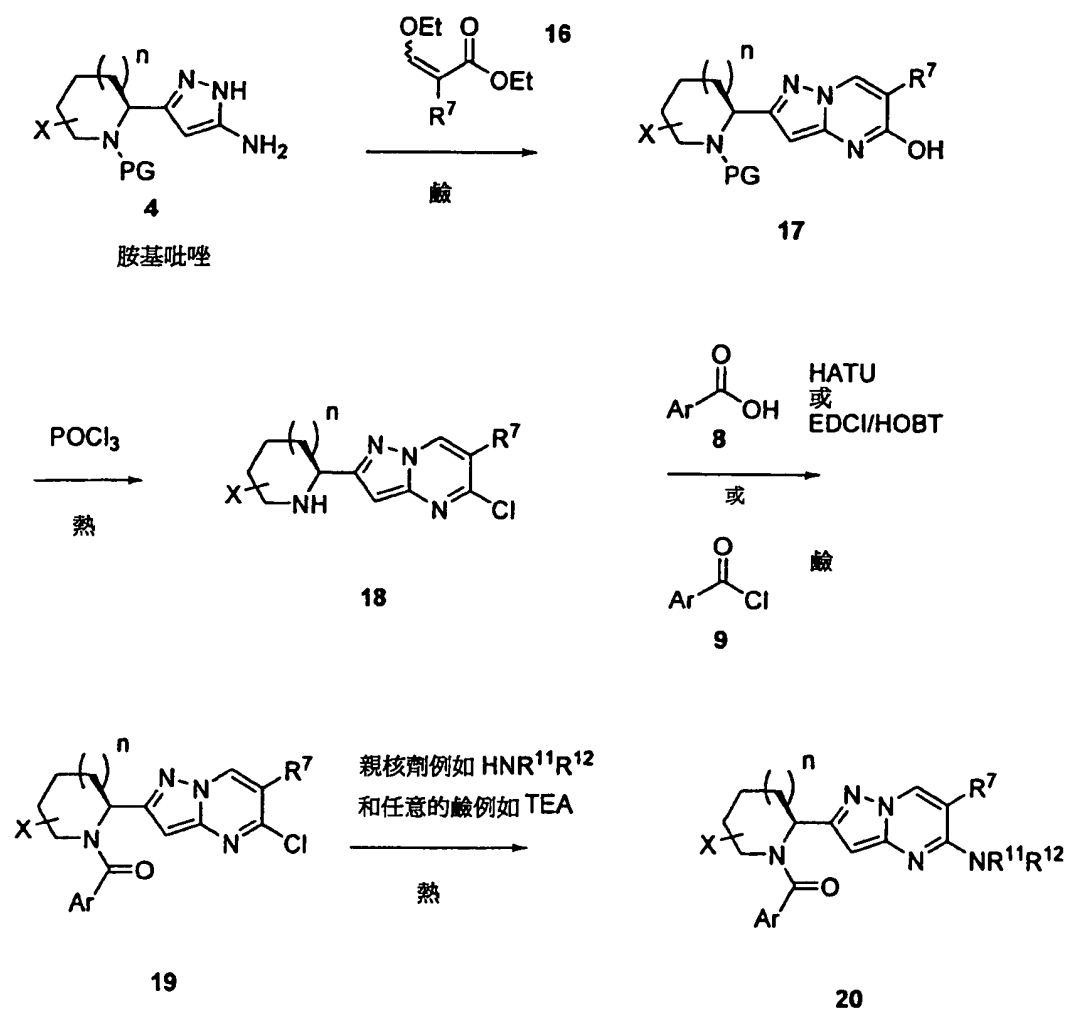
物 6。然後在高溫下用純淨的 POCl_3 處理 6 (在一些情況中，受阻鹼如二甲基吡啶可改善反應)提供二氯化物 7。在 POCl_3 條件下，酸性不穩定保護基如 BOC 通常被移除，但若用酸如 4N 的 HCl 二噁唑溶液進一步部分處理可用於移除剩餘 BOC 保護物質。若使用其他保護基，則描述於 Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition 的程序可用於移除保護基。在 7 之環胺基烷基環上的未經保護的 NH 經乙醯化以提供 10，係使用 HATU/三乙胺之酸(8)的胜肽偶合的標準程序或使用亞硫醯氯或草醯氯產生酸性氯化物(9)之標準程序，且之後在鹼如三乙胺或二異丙基胺存在下添加化合物 7。與 10 之橋頭氮鄰接之氯化物的置換反應可用親核劑予以進行，通常在室溫，以提供 11a。典型的親核劑為胺，其可在無鹼或有鹼如三乙胺存在下反應。二級且反應性較差之氯化物接著通常在高於 50°C 之高溫被置換。這些親核胺置換的結果為結構 11 之化合物。

一般流程圖2



使用 β -酮酯 **12** (例如, 2-甲基乙酮基乙酸酯) 在酸 (乙酸) 存在下在高溫下, 胺基吡啶的替代縮合反應導致吡啶並嘧啶酮架構 **13**。接著使用 Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition 所述之條件進行保護基的去保護反應使得自由胺 **14** 藉由一般流程圖 1 中所述之各種酸 **8** 或酸性氯化物 **9** 予以乙醯化, 以產生最終化合物 (結構 **15**)。

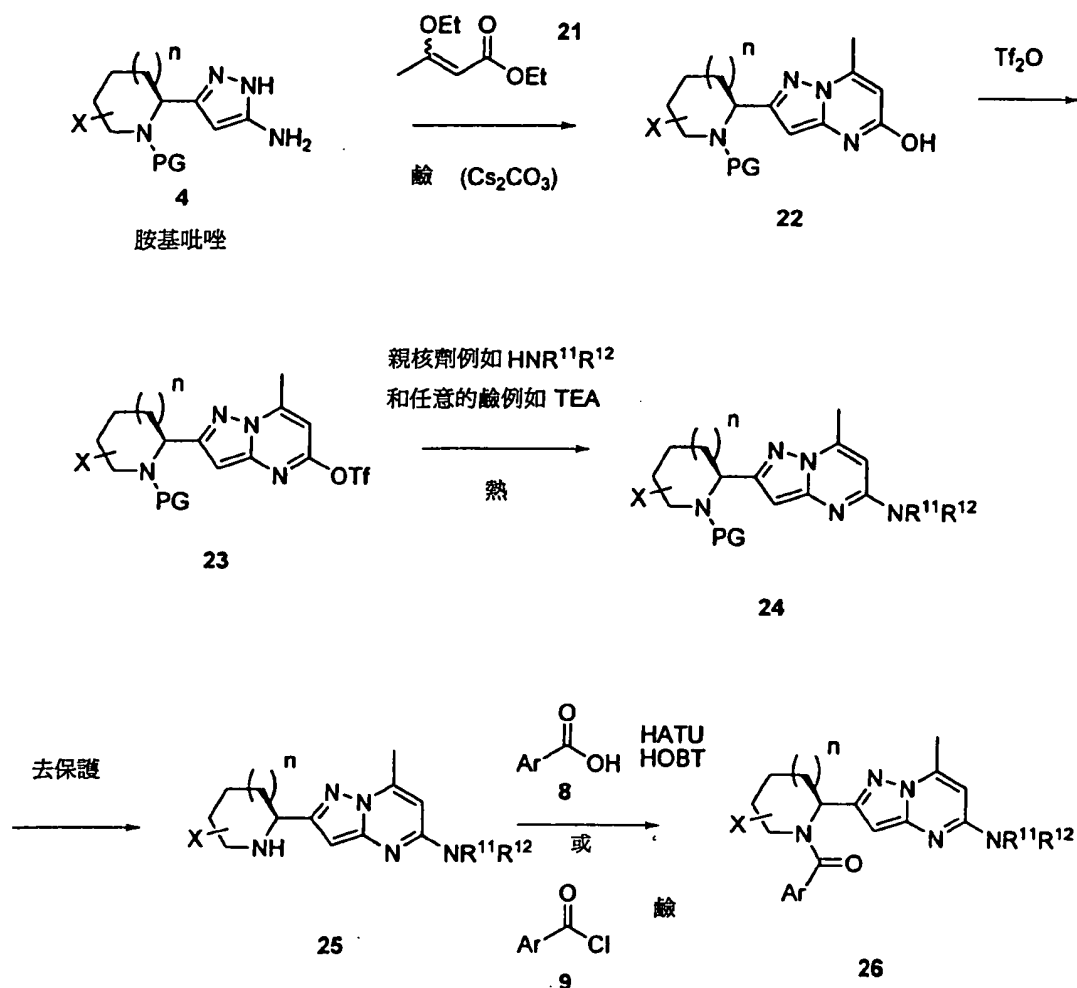
一般流程圖3



胺基吡啶 4 上另一替代的環化反應包含用丙烯酸酯如 16 在鹼存在下如碳酸銨之處理和加熱以產生 17。17 的另一處理以活化作爲脫離基之該 OH 可包括使用 POCl₃ 和加熱而轉換成氯化物 18。酸性保護基如 BOC 可在 POCl₃ 條件下被移除，或未被移除，依循 Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition 中所述之程序，可移除任何保護基。自由 NH 化合物 18 接著如前面一般流程圖 1 中所述被乙醯化得到 19。最後，氯化物可被親核劑置換，產生化合物(例如，20)，如一般流程

圖 1 中所述。

一般流程圖4



胺基吡唑 4 上另一替代的環化反應包含用丙烯酸酯如 16 在鹼存在下如碳酸銣之處理和加熱以產生 22。22 的另一處理以活化作為脫離基之該 OH 可包括使用 POCl₃ 和加熱而轉換成氯化物 18；或替代的脫離基可為三氟甲磺酸酯 23，係藉由在鹼存在下用三氟甲磺酸酐處理而產生的。三氟甲磺酸酯 23 接著與親核劑反應產生產物 24。保護基接著依循 Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition 中所述之程序予以移除提供

25。自由 NH 化合物 25 接著如前面一般流程圖 1 中所述被乙醯化得到 26。

在全部所引用之流程圖中，雙環的環上之反應性氯化物或三氟甲磺酸酯的親核性置換反應可用胺的替代試劑予以進行，以產生不為氮連接之產物。例如，用 KCN 和鹼處理氯化物引入氰基。碳親核劑可使用交叉偶合反應而被引入，例如烷基錫烷在鈀觸媒存在下在高溫下的 Stille 反應。芳基和雜芳基酮酸可在 Suzuki 偶合反應以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 予以引入，以引入芳基或雜芳基環。在 $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ 存在下將 Grignard 添加至氯化物中可引入小的烷基基團和烷基環，例如，環丁烷添加至雙環架構上。

流程圖的 $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ 基團亦可為 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基，其在雜環基具有反應性親核劑(例如，氮)。因此，得到的化合物在 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 片段所指之位置可具有 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基。

實例

在詳細描述實驗時使用某些縮寫和首字母縮略字。雖然大部分為熟習該技術者所理解，表 1 包含這些縮寫和首字母縮略字的清單

表 1. 縮寫和首字母縮略字的清單。

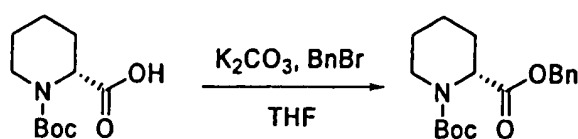
縮寫	意義
Ac ₂ O	乙酸酐
AIBN	2,2'-氮雙(2-甲基丙腈)
Bn	苄基
BnBr	溴化苄基
BSA	雙(三甲基矽基)乙醯胺
BzCl	苯甲醯氯
CDI	羰基二咪唑
DABCO	1,4-二氮雙環[2.2.2]辛烷
DBN	1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-醌
DBU	1,5-二氮雙環[5.4.0]十一-5-烯
DCA	二氯乙醯胺
DCC	二環己碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMTCI	氯化二甲氧基三苯甲基
DMSO	二甲基亞砜
DMTr	4,4'-二甲氧基三苯甲基
DMF	二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	電噴灑游離法
HMDS	六甲基二矽氮烷
HPLC	高壓液相層析法
LDA	二異丙基胺基鋰
LRMS	低解析質譜
MCPBA	間-氯過氧苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MMTC	氯化單甲氧基三苯甲基
m/z 或 m/e	質量對電荷比
MH ⁺	質量加 1

MH ⁺	質量減 1
MsOH	甲烷磺酸
MS 或 ms	質譜
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
Ph	苯基
rt or r.t.	室溫
TBAF	氟化四丁基銨
TMSCl	氯三甲基矽烷
TMSBr	溴三甲基矽烷
TMSI	碘三甲基矽烷
TMSOTf	(三甲基矽基)三氟甲基磺酸酯
TEA	三乙基胺
TBA	三丁基胺
TBAP	焦磷酸三丁基銨
TBSCl	氯化三級丁基二甲基矽基
TEAB	碳酸氫三乙基銨
TFA	三氟乙酸
TLC 或 tlc	薄層層析法
Tr	三苯基甲基
Tol	4-甲基苯甲醯基
Turbo Grignard	氯化異丙基鎂和氯化鋰的 1 : 1 混合物
δ	自四甲基矽烷向下位移之每百萬單位數

本發明現將藉由製備本發明之下面非限制性化合物而予以說明。要理解的是，文中所述之某些中間體亦可為本發明之化合物。

化合物的製備

中間體 1：



N-Boc-(*R*)-哌啶-2-羧酸 (4.5 g, 20 mmol) 溶於無水 THF (100 mL)，且在冰浴中攪拌。加入一份碳酸鉀 (4.1 g, 30 mmol)。逐滴加入溴化苄基 (2.6 mL, 22 mmol)，歷經 10 分鐘。移除冷卻，且攪拌反應達 16 小時。加入 DMF (10 mL)，且攪拌反應達 72 小時。反應用乙酸乙酯稀釋，且接著用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，和之後用飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且之後在減壓下濃縮，提供中間體 1，其為無色輕質油狀物 (5.9 g, 86%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35 (m, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.95-4.46 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 9H), 1.27-1.18 (m, 1H)。

中間體 2：



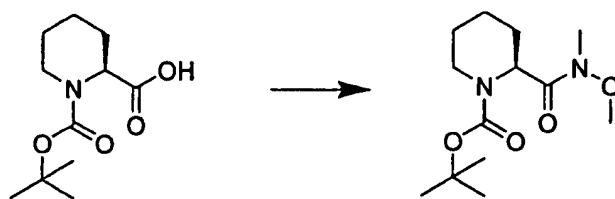
N-Boc-(*S*)-哌啶-2-羧酸 (5.0 g, 22 mmol) 的 DMF (100 mL) 溶液用 Cs_2CO_3 (3.5 g, 10.9 mmol) 和 MeI (1.5 mL, 24 mmol) 處理。混合物攪拌 4 小時，且用 MTBE (250 mL) 稀釋。混合物用水清洗 (2×100 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (1×100 mL)。溶液用無水硫酸鈉乾燥且濃縮，以提供酯中

間體 2 (5.1 g 粗製, 96%), 其為油狀物, 其無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 4.80 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.18 (app d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.45 (br s, 10H), 1.20 (app t, $J = 13.5$ Hz, 1H);

$R_f = 0.90$ (30% EtOAc-己烷)。

中間體 3:



(*S*)-1-Boc-哌啶-2-羧酸 (25 g, 109 mmol, Sigma-Aldrich) 的 DMF (500 mL) 溶液依序用 MeNHOMe·HCl (11.2 g, 115 mmol)、*N*-甲基咪啉 (36 mL, 327 mmol)、HOBT (16.2 g, 120 mmol)、和 EDCI (23 g, 120 mmol) 處理且攪拌 18 小時。溶液用 EtOAc (1000 mL) 稀釋, 且用 H_2O (2×500 mL) 及飽和的 NaCl 溶液 (500 mL) 清洗。溶液用 MgSO_4 乾燥、過濾和濃縮。殘留物歷經 330 g SiO_2 Combiflash High Performance Gold 管柱 (0-100% EtOAc-己烷梯度) 提供 Weinreb 醯胺中間體 3 (18.4 g, 61%), 其為透明油狀物:

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.06 (br m, 1H), 3.93 (br m, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.01 (app d, $J = 13.5$

Hz, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H) ;

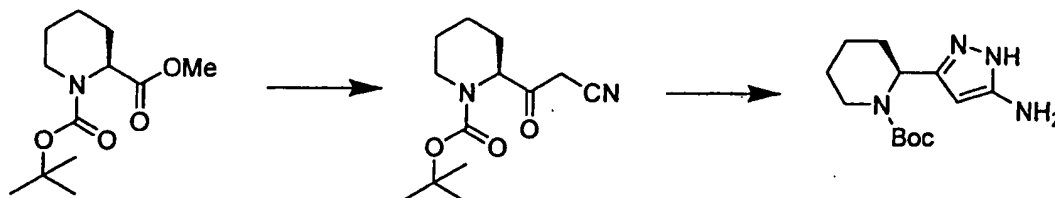
LCMS (ESI) m/z 273 $[M + H]^+$, t_R = 2.31 分鐘 ;

HPLC (RP : 6-98% MeCN-H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 4.423 分鐘 ;

R_f = 0.60 (50% EtOAc-己烷)。

中間體 4 :



將 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (34 ml, 68 mmol, 2M 在己烷中) 逐滴加到在 -78°C 之乙腈 (5 ml, 93.8 mmol) 的乾燥 THF (50 ml) 溶液中。溶液回暖至 -40°C 且攪拌 20 分鐘。溶液接著冷卻至 -78°C ，且逐滴加入酯 (中間體 2) (7.6 g, 31.1 mmol) 的 THF (20 ml) 溶液。溶液回暖至 -40°C 且攪拌 2 小時。溶液接著冷卻至 -78°C ，且逐滴加入乙酸 (4.8 ml, 80 mmol) 的 THF (20 ml) 溶液。溶液接著回暖至 RT，且在減壓下和在 40°C 移除揮發物。得到的殘留物溶於 EtOAc (300 mL)，且有機相用鹽水清洗 2x。在減壓下和在 40°C 移除揮發物。

^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 4.63 (br s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.85-2.63 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 9H), 1.38 (s, 9H)。

LCMS m/z : 153 $[M - \text{Boc 基團} + H]$, t_R = 2.50 分鐘。

殘留物溶於 EtOH (150 ml)，且加入乙酸肼 (4.5 g, 47

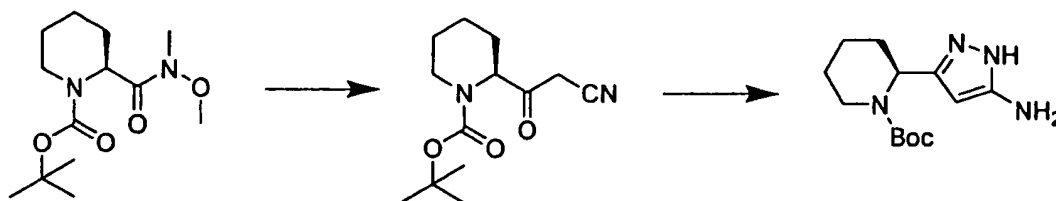
mmol)。溶液在室溫攪拌 16 小時。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，加入 EtOAc(200 ml)，且有機相依序用 NaHCO₃ 的稀釋水溶液、H₂O 和鹽水清洗。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，得到的殘留物藉由矽膠管柱予以純化(DCM/ MeOH, 梯度從 0% 至 20%)，提供產物中間體 4 (7.5 g, 90%)，其為油狀物。

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₃H₂₂N₄O₂ 理論值：266.34. 發現值 266.84

HPLC (分鐘，純度) t_R = 2.13, 100%

¹H NMR (DMSO, 300 MHz) 11.20 (br s, 1 H), 5.09 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.81 (app d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.72 (app br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.08 (app d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 267 [M + H]⁺, t_R = 1.97 分鐘. (3.5 分鐘方法); HPLC (掌性: Chiralpak AD-H, 等強度正庚烷-異丙醇 70:30). t_R (所欲) = 22.42 分鐘, t_R (所欲異構物的鏡像異構物) = 25.67 分鐘; %ee = 93。

中間體 4 經由 Weinreb 醯胺



MeCN (3.20 mL, 60.7 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液在 Ar 下冷卻至 -78℃。逐滴加入 NaHMDS 溶液 (1.0 M 在 THF 中

, 36.8 mL, 36.8 mmol), 歷經 5 分鐘, 在該時間期間, 形成灰白色懸浮液。懸浮液回暖至 -20°C , 且攪拌 20 分鐘。懸浮液冷卻至 -78°C , 且經由插管轉移至在 -78°C 之 Weinreb 醯胺中間體 **3** (5.02 g, 18.4 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中, 歷經 5 分鐘。懸浮液回暖至 -45°C , 且攪拌 3 小時, 在該時間期間, 懸浮液變成黃色溶液。溶液冷卻至 -78°C , 且逐滴加入 AcOH (4.2 mL 在 10 mL THF 中, 73.6 mmol)。溶液回暖至室溫, 且用 EtOAc (100 mL) 稀釋。溶液用 H_2O (50 mL) 及飽和的 NaCl 溶液 (50 mL) 清洗。溶液用 MgSO_4 乾燥和濃縮, 提供氰基酮, 其為黃色油狀物, 其無需進一步純化即可使用。

粗製 α -氰基酮用於與乙酸肼之下一個反應, 以合成如上所述之所欲之胺基吡啶中間體 **4**。

MS (ESI) m/z 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.81$ 分鐘。

HPLC (RP: 6–98% MeCN– H_2O 梯度, 0.05% TFA 改質劑) $t_R = 3.212$ 分鐘 (>95% 純度在 254 nm)。

HPLC (掌性: Chiralpak AD–H 250×4.6 mm, 5 micron; 等強度正庚烷–異丙醇 70:30) t_R (a 異構物, 所欲) = 22.35 分鐘, t_R (b 異構物) = 25.78 分鐘; $\alpha = 1.15$; %ee = >90%。

中間體 **5**:



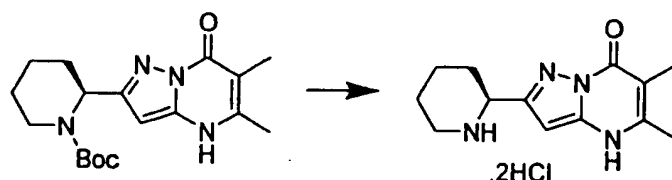
將 2-甲基乙酮基乙酸酯 (3.9 ml, 27.1 mM) 加到吡唑中間體 **4** (7.2 g, 27.1 mmol) 的乙酸 (100 ml) 溶液中，且溶液在 100℃ 攪拌 45 分鐘。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物藉由矽膠管柱予以純化 (DCM/ MeOH, 梯度從 0% 至 20%)，提供產物中間體 **5** (7.23 g, 77%)，其為油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 7.26 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.53-1.28 (m, 14H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ 理論值: 346.42. 發現值 347.07

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.45, 100%。

中間體 **6**:



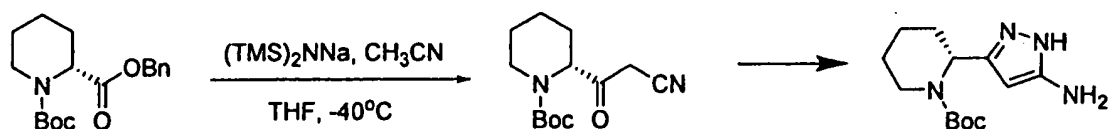
將 4N 鹽酸的二噁唑 (20 mL, 80 mmol) 溶液加到 N-Boc 吡啶中間體 **5** (1.12 g, 3.26 mmol) 的無水二噁唑 (20

mL)混合物中，5-10 分鐘之後，形成白色沈澱物。反應混合物攪拌 65 小時，且在減壓下濃縮，產生未經保護的中間體 6，其為白色固體 (1.14 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 12.67 (s, 1H), 9.43 (m, 1H), 9.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.39 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 理論值: 247.15. 發現值 247.07

中間體 7:



無水乙腈 (131 μL , 2.5 mmol) 溶於無水 THF (2 mL) 中，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。逐滴加入 1N 雙(三甲基矽基)胺化鈉 (sodium bis(trimethylsilyl)amide) 的 THF (2 mL, 2 mmol) 溶液。得到的反應混合物在 -40°C 攪拌 45 分鐘。N-Boc-(R)-哌啶-2-羧酸苄酯中間體 1 (319 mg, 1 mmol) 溶於無水 THF (5 mL) 中，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。上面反應混合物接著逐滴加到陰離子溶液中。反應接著在 -40°C 攪拌 90 分鐘。加入乙酸 (229 μL , 4 mmol) 且攪拌 30 分鐘。用乙酸乙酯 (大概用量) 稀釋且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥

且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 純化(線性梯度從 0-40% EtOAc 的己烷溶液)提供氰基酮(68mg, 26%)。

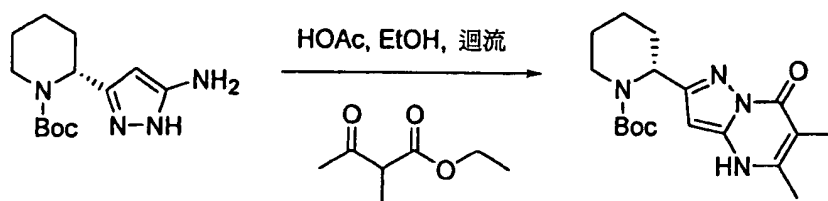
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 4.66 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (m, 1H)。

氰基酮(68mg, 0.26mmol)溶於乙醇(4mL)中。加入 HOAc (15 μ L, 0.26mmol), 且接著加入胍水合物(13 μ L, 0.26mmol)。在室溫攪拌 18 小時。在減壓下濃縮。用 Combiflash 純化殘留物(線性梯度從 0-10% MeOH 的 EtOAc 溶液), 提供中間體 7 (42mg, 71%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.41 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (m, 1H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.9

中間體 8



胺基-吡唑中間體 7 (42mg, 0.185 mmol)溶於 EtOH (5mL)中。加入 HOAc (32 μ L, 0.555mmol)和酮基酯(24 μ L, 0.185mmol)。迴流攪拌 2 小時。加入額外的 HOAc (21 μ L, 2eq)和酮基酯(4.8 μ L, 0.2eq)。迴流攪拌 3 小時。在減壓下濃縮。用 Combiflash 純化(線性梯度從 0-10% MeOH 的

EtOAc 溶液)，提供中間體 **8** (41 mg, 64%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ 346.9

中間體 9

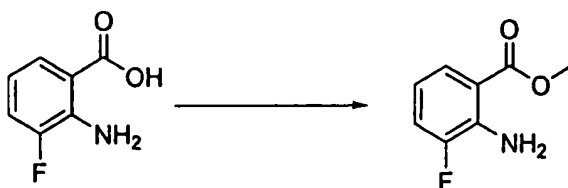


將 Na_2CO_3 (344 mg, 3.25 mmol) 加到 2-氨基-5-甲氧基苯甲酸 (350 mg, 2.10 mmol) 在 3.5 mL 水中的混合物，緩慢形成溶液。緩慢加入甲烷磺醯氯 (0.18 mL, 2.28 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌 24 小時。反應混合物接著用 3.5 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 驟冷，形成沈澱物，且過濾、用 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 清洗。在真空中乾燥 2 小時，產生中間體 **9** (453 mg, 88%)，其為粉紅色-紫色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 10.12 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ 理論值：246.05. 發現值 246.12

中間體 10.



2-氨基-3-氟苯甲酸 (559 mg, 3.62 mmol) 和 1.7 mL 濃

H₂SO₄ 的 11 mL 無水甲醇溶液受熱 66 小時。冷卻至室溫之後，甲醇在減壓下濃縮。殘留物溶於 30 mL 水中，且加到分液漏斗中。緩慢加入固體的碳酸鈉，直到停止氣體的釋出 (pH 9-10)。水層用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)。結合的有機層用 100 mL 飽和 NaHCO_{3(aq)} 和 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、和在減壓下濃縮。管柱層析法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 產生中間體 10 (491 mg, 80%)，其為白色固體。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.66-7.63 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.40 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H),

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₈H₈FNO₂ 理論值: 170.05. 發現值 170.10

中間體 11.



將甲烷磺醯氯 (0.40 mL, 4.95 mmol) 緩慢加到在 0℃ 之 2-氨基-3-氟苯甲酸甲酯 (中間體 10) (334 mg, 1.97 mmol) 和吡啶 (0.41 mL, 4.95 mmol) 在 5.5 mL 二氯甲烷的混合物中。混合物回暖至室溫且攪拌整夜。HPLC 指出 ~48% 轉換成所欲之產物。在室溫加入吡啶 (0.55 mL) 和 0.50 mL 甲烷磺醯氯 (每次大概 6.8 mmol)。總共 40 小時之後，反應混

合物用 10 mL 的 1N HCl 驟冷。攪拌 5 分鐘之後，將混合物倒至 20 mL 水中。水層用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。結合的有機層用 100 mL 的 1N HCl_(aq) 和 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、和在減壓下濃縮。管柱層析法 (15-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 產生中間體 11 (360 mg, 74%)，其為白色固體。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.79 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.21 3.35 (s, 3H)

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S 理論值: 248.03. 發現值 248.08

中間體 12



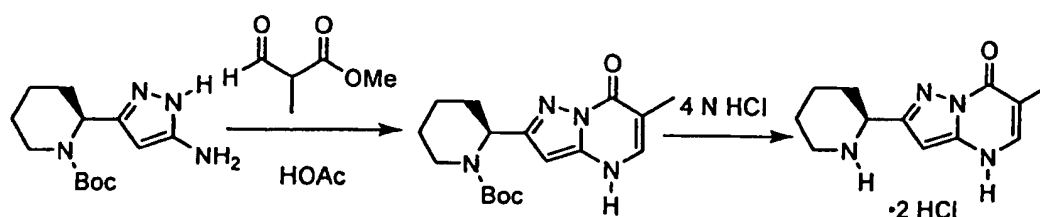
將 NaOH 的水溶液 (2.85 M, 3 mL, 8.55 mmol) 加到伴有激烈攪拌之 3-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯 (中間體 11) 的 8.5 mL THF 溶液中。反應混合物在室溫攪拌整夜。混合物接著用 15 mL 的 1N HCl 酸化且用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。結合的有機層用 80 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，產生中間體 12，其為白色固體 (284 mg, 91%)。

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (m,

1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H)

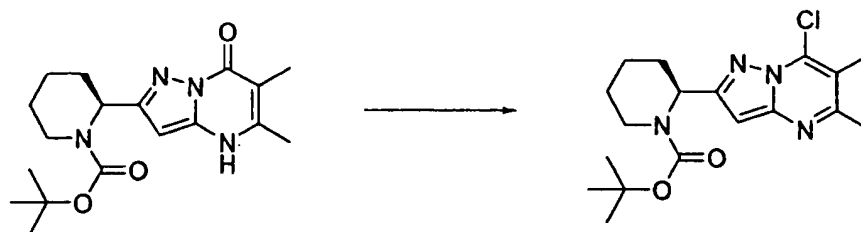
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FNO_4S$ 理論值：234.02. 發現值
234.09

中間體 13.



中間體 4 (330 mg, 1.2 mmol)的 EtOH (12 mL)溶液用 2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯 (433 mg, 3.7 mmol)和 HOAc (710 μ L, 12.4 mmol)處理，且混合物在 100°C 攪拌整夜。混合物被濃縮且經由 SiO_2 管柱層析法純化 (40 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% EtOAc/己烷梯度)，提供粗製中間體化合物，其為粗製白色固體。粗製中間體化合物用 4 N HCl/二噁唑 (5 mL)處理且攪拌 16 小時。混合物被濃縮，以提供中間體 13 (395 mg, >100%)，其為粗製灰白色固體。

中間體 14.

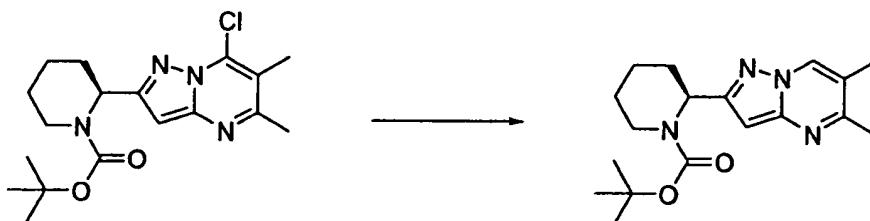


中間體 5 (0.3 g, 0.867 mmol)、和 DMAP (0.117 g, 0.958 mmol)溶於無水吡啶 (15 mL)中，且置於氮下攪拌

。加入純淨 POCl_3 (0.567ml, 6.07 mmol)，且反應受熱至 100°C 達 2 小時。反應用 LC/MS 監測。當反應在約 2 小時結束時，反應冷卻至室溫，且藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物再次溶於 200 ml DCM 中，且用 200 ml 水清洗。有機層被收集、用 MgSO_4 (無水)乾燥、過濾且接著蒸發。產物藉由管柱層析法使用乙酸乙酯(25%)的己烷溶液純化，以沖提中間體 **14** (0.234g, 0.643 mmol, 74 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m 1H), 2.39 (m 4H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 6.39 (s, 1H)。

中間體 **15**.



起始的中間體 **14** (0.06g, 0.165 mmol)和乙酸鈉(0.027 g, 0.330 mmol)溶於絕對乙醇(10 mL)中。加入固體 Pd/C (5 重量%) (0.030g)，且反應置於氫的氣球下達 20 分鐘。使用 40 微米注射器過濾器濾除觸媒。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物溶於 DCM 中，且裝載於矽膠管柱。中間體 **15** 用 0 至 50% EtOAc 的己烷梯度溶液沖提(產生 ~ 40 mg, 0.121 mmol, 73 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.51 (s,

3H), 2.95 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)。

中間體 16：



S-咪啉-3,4-二羧酸 4-三級丁酯 (463 mg, 2 mmol) 溶於無水 DMF (5 mL) 中且在室溫攪拌。加入 1 份碳酸鈉 (318 mg, 3 mmol)。加入碘甲烷 (137 μ L, 2.2 mmol)。攪拌 3 小時。反應用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗和接著用飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮，提供中間體 16，其為無色輕質油狀物 (474 mg, 96% 粗製)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.60-4.25 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 3.60-3.20 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 9H)。

中間體 17：

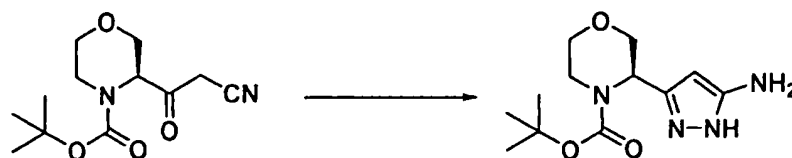


將無水乙腈 (254 μ L, 4.82 mmol) 加到無水 THF (2 mL) 中，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。逐滴加入 1N 雙(三甲基矽基)胺化鈉的 THF (3.86 mL, 3.86 mmol) 溶液。得到的反應混合物攪拌 60 分鐘。中間體 16 (474 mg,

1.93 mmol) 溶於無水 THF (5 mL) 中，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40 °C) 下攪拌。接著將上面反應混合物逐滴加到溶液中。反應接著在相同條件下攪拌 5 小時。加入乙酸 (442 μ L, 7.72 mmol)，且攪拌 15 分鐘。用乙酸乙酯稀釋，且用 5% 檸檬酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化(線性梯度從 0-40% EtOAc 的己烷溶液)，提供中間體 17 (200 mg, 40%)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.58 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95-3.66 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

中間體 18：



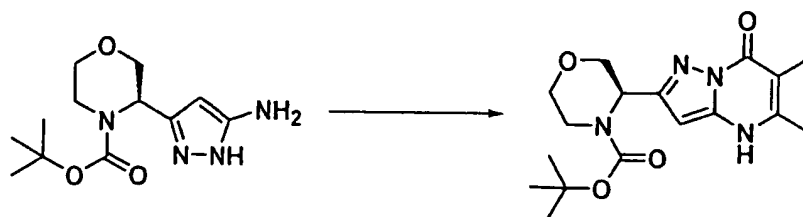
中間體 17 (200 mg, 0.78 mmol) 溶於乙醇 (10 mL) 中。依序加入 HOAc (134 μ L, 2.36 mmol) 和胍水合物 (175 μ L, 2.36 mmol)。在室溫攪拌 4 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化(線性梯度從 0-10% MeOH 的 EtOAc 溶液)，提供中間體 18 (128 mg, 62%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.66 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.20 (m,

1H), 1.48 (s, 9H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ 268.9

中間體 19 :

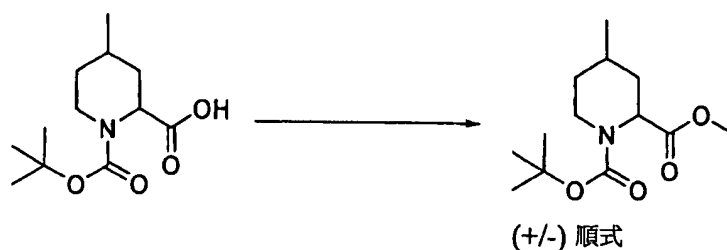


中間體 18 (128mg, 0.48mmol) 溶於 EtOH (10mL) 中。加入 HOAc (274uL, 4.8mmol) 和 2-甲基乙酰基乙酸乙酯 (230uL, 1.43mmol)。迴流攪拌 4 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化(線性梯度從 0-10% MeOH 的 DCM 溶液)，提供中間體 19 (156mg, 93%)

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.26 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ 348.9

中間體 20 :

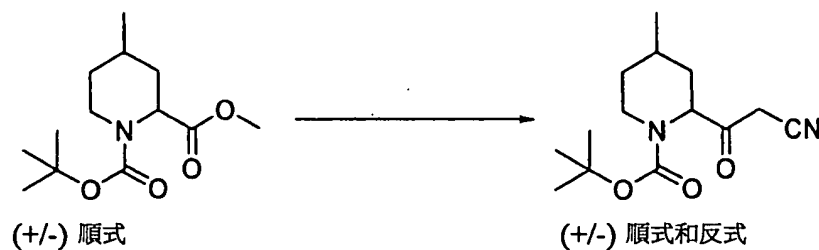


(+,-) 順式 Boc-4-甲基 2-哌啶甲酸 (468mg, 2mmol) 溶

於無水 DMF (5mL)中且在室溫攪拌。加入 1 份碳酸鈉 (318mg, 3mmol)。加入碘甲烷 (137uL, 2.2mmol)。攪拌 16 小時。反應用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗及接著用飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮，提供順式異構物的混合物，中間體 **20**，其為無色輕質油狀物 (443mg, 86%)。材料無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 4.34 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.35 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H).

中間體 **21**：

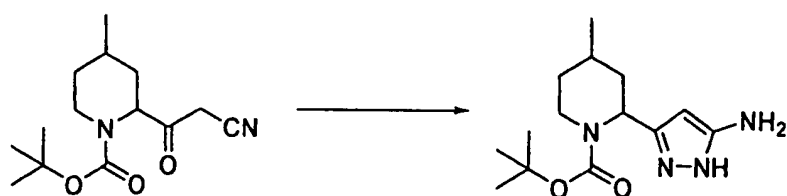


無水乙腈 (226uL, 4.3mmol) 溶於無水 THF (4mL)，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。逐滴加入 1N 雙(三甲基矽基)胺化鈉的 THF (3.44mL, 3.44mmol) 溶液。得到的反應混合物攪拌 2 小時。中間體 **20** (443mg, 1.72mmol) 溶於無水 THF (10mL) 中，且在氬下於乾冰/乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。接著將上面反應混合物逐滴加到溶液中。反應接著在相同條件下攪拌 3 小時。加入乙酸 (394uL, 6.88mmol) 且攪拌 60 分鐘。用乙酸乙酯稀釋，且用 5% 檸檬酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有

機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化(線性梯度從 0-40% EtOAc 的己烷溶液)，提供中間體 **21**，其為(+/-)順式和(+/-)反式異構物的混合物(340mg, 74%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 3.90-3.71 (m, 2H), 3.37(m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.97-1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 3H).

中間體 **22**：

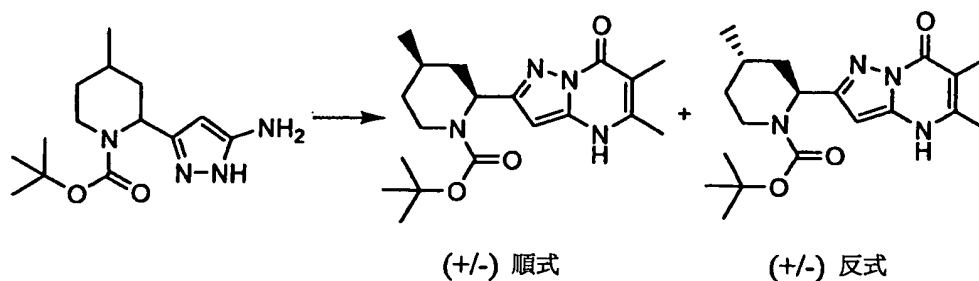


中間體 **21** 異構物混合物(340mg, 1.27mmol)溶於乙醇(20mL)中。依序加入 HOAc (219 μ L, 3.83mmol)和胍水合物(286 μ L, 3.83mmol)。在室溫攪拌 16 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化(線性梯度從 0-10% MeOH in MeOH)，提供中間體 **22**，其為所有立體異構物的混合物(179mg, 50%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 5.48 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 11H), 1.00-0.92 (m, 3H).

LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 280.9

中間體 23 和 24：



中間體 22 (179mg, 0.638mmol) 溶於 EtOH (10mL)。加入 HOAc (365uL, 6.38mmol) 和 2-甲基乙酮基乙酸乙酯 (307uL, 1.95mmol)。迴流攪拌 4 小時。在減壓下濃縮。用 C₁₈ 製備型 HPLC 純化，提供 (+,-) 順式中間體 23，其為主要產物，和 (+,-) 反式中間體 24 產物 (23 順式 - 89mg, 24 反式 - 47mg, 59% 總量)。

中間體 23 (+,-) 順式：¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)：δ 6.02 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.26-1.8 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (m, 1H), 0.94 (m, 3H)。

中間體 24 (+/-) 反式：¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)：δ 5.82 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.25 (m, 12H), 1.09 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

LCMS *m/z* [M+H]⁺ 360.9

中間體 25：



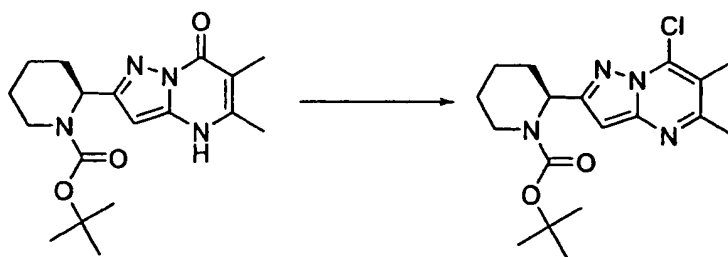
將 3-甲基戊烷-2,4-二酮 (0.25 g, 2.2 mM) 加到吡唑中間體 **4** (0.5 g, 2.2 mM) 的乙酸 (5 ml) 溶液中，且溶液在 90℃ 攪拌 30 分鐘。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物藉由矽膠管柱予以純化 (DCM/ MeOH, 梯度從 0% 至 10%)，提供產物中間體 **25** (0.353 g, 47%)，其為黏的油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 6.31 (s 1H), 5.58 (s 1H), 4.06 (d, $J = 12.8$, 1H), 2.92 (m 1H), 2.79 (m 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (m 1H), 2.30 (s 3H), 1.91 (m 1H), 1.57-1.40 (m, 12H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 理論值: 344.45. 發現值 345.20

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.96, 95%.

中間體 **26**:

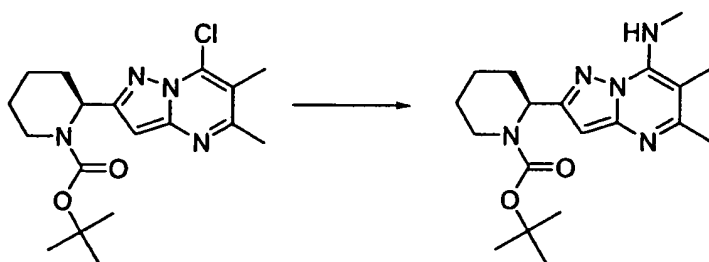


中間體 **5** (0.3 g, 0.867 mmol)、和 DMAP (0.117 g, 0.958 mmol) 溶於無水吡啶 (15 mL) 中且置於氮氣下並攪拌。加入純淨 POCl_3 (0.567 ml, 6.07 mmol)，且反應受熱至

100℃達 2 小時。反應用 LC/MS 監測。當反應在約 2 小時結束時，反應冷卻至室溫，且藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物再次溶於 200 ml DCM 中，且用 200 ml 水清洗。有機層被收集、用 MgSO_4 (無水)乾燥、過濾且接著蒸發。產物藉由管柱層析法使用乙酸乙酯(25%)的己烷溶液予以純化，以沖提中間體 **26** (0.234 g, 0.643 mmol, 74 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300MHz): δ 1.45 (m, 11H) 1.64 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 6.39 (s, 1H).

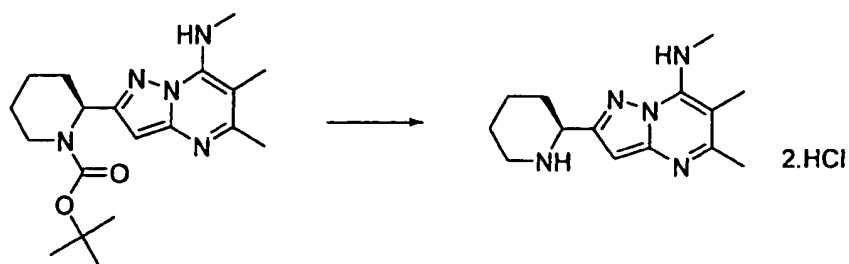
中間體 **27**.



中間體 **26** (0.110 g, 0.301 mmol)溶於 1,4-二噁呋 5ml 中。加入甲基胺(40%的水溶液) (2 mL)，且攪拌反應達 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物溶於 DCM 中，且裝載於矽膠管柱。產物中間體 **27** 用 0 至 80% EtOAc 的己烷梯度溶液沖提(98 mg, 0.272 mmol, 90 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 3.35 (d, 3H), 4.01 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H).

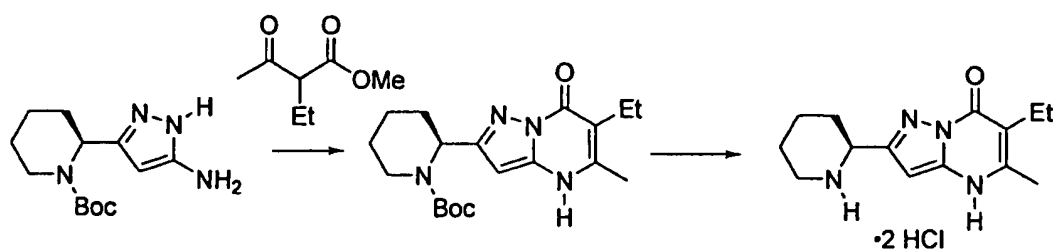
中間體 28.



中間體 27 (0.10 g, 0.28 mmol) 溶於無水 1,4-二噁啉(6 ml)中。在氮氣下攪拌，經由注射器加入 4N HCl 的二噁啉(3 ml)溶液。反應在室溫攪拌 2 小時且同時用 LC/MS 監測。當反應結束時，藉由旋轉蒸發移除溶劑。產物中間體 28 在其用 LC/MS 確認後無需進一步純化即可用於下一步驟(產量 ~ 73 mg, 0.28 mmol, 100 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ 261

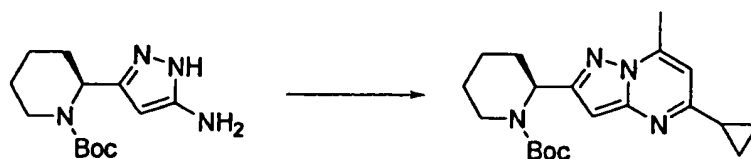
中間體 29.



中間體 4 (292 mg, 1.1 mmol) 的 EtOH (11 mL) 溶液用 2-乙基-3-側氧基丁酸甲酯 (471 μ L, 3.3 mmol) 和 HOAc (629 μ L, 11.0 mmol) 處理，且混合物在 100 $^{\circ}$ C 攪拌整夜。混合物被濃縮且經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (40 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% EtOAc/己烷梯度)，提供中間體吡啶並嘧啶酮，其為白色固體 (328 mg, 82%)

- 。中間體接著用 4 N HCl/二噁唑(5 mL)處理且攪拌 16 小時
- 。混合物被濃縮，以提供中間體 **29** (395 mg, >100%)，其為粗製灰白色固體。

中間體 30.



將 1-環丙基-1,3-丁烷二酮(2.28 g, 18.13 mM)加到吡唑中間體 **4** (3.22 g, 12.08 mM)的乙酸(25 ml)溶液中，且溶液在 120℃攪拌 30 分鐘。在減壓下和在 40℃移除揮發物，且得到的殘留物藉由矽膠管柱予以純化(己烷/EtOAc, 梯度從 0%至 50%)，提供中間體 **30** (1.72 g, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.44 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.14-1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.13-1.02 (m, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 理論值: 357.46. 發現值 357.13

中間體 31.



中間體 **30** (0.60 g, 1.68 mmol)溶於無水 1,4-二噁唑(6

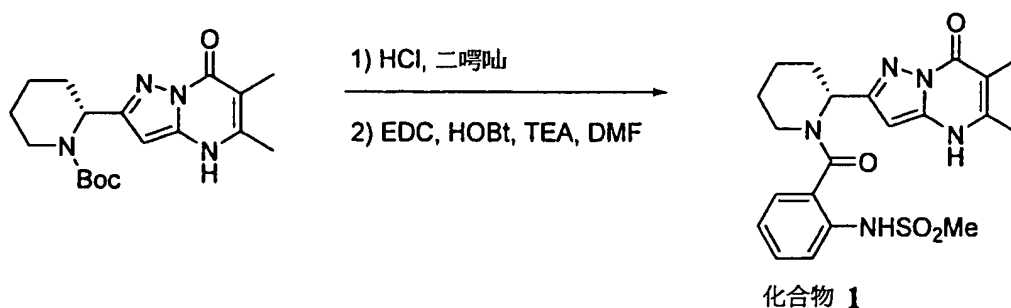
ml)中。在氮氣下攪拌，經由注射器加入 4N HCl 的二噁唑(3 ml)溶液。反應在室溫攪拌 2 小時且同時用 LC/MS 監測。當反應結束時，藉由旋轉蒸發移除溶劑。產物中間體 **31** 無需進一步純化即可用於下一步驟(產量 0.55 g, 100 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD , 400 MHz): δ 6.95 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.86 (s 3H), 2.40-2.02 (m, 2H), 2.26-1.81 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4$ 理論值: 257.35. 發現值 257.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.65, 98%.

化合物 1



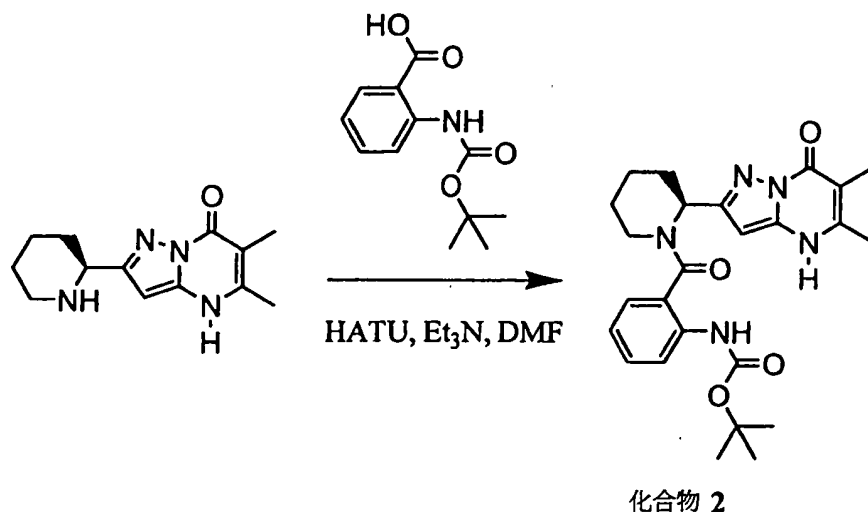
Boc 材料中間體 **8** (41mg, 0.12mmol) 溶於 MeOH (1mL)中。加入 4N HCl 的二噁唑(2mL)且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。在高真空下乾燥。材料溶於無水 DMF，且取出一半量(17mg, 0.059mmol)用於下一反應。加到 EDC (12.5uL, 0.071mmol)、HOBT (9mg, 0.059mmol)和磺醯胺苯甲酸(13mg, 0.059mmol)在無水 DMF (500uL)的混合物中

。攪拌 15 分鐘。加入 TEA (21 μ L, 0.148 mmol) 且攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 純化(線性梯度從 0-10% MeOH 的 DCM 溶液)。用製備型 HPLC 進行最後純化，產生化合物 1 (3.6 mg, 14%)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.52-7.30 (m, 4H), 6.09 (bs, 1H), 3.58-3.30 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.1

化合物 2



將 HATU (137 mg, 0.36 mmol) 加到 boc-2-胺基苯甲酸 (75 mg, 0.32 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中，溶液在 N_2 下在室溫攪拌 10 分鐘。將中間體 6 (60 mg, 0.24 mmol) 和 Et_3N (0.05 mL) 加到上面溶液中。反應混合物在室溫攪拌

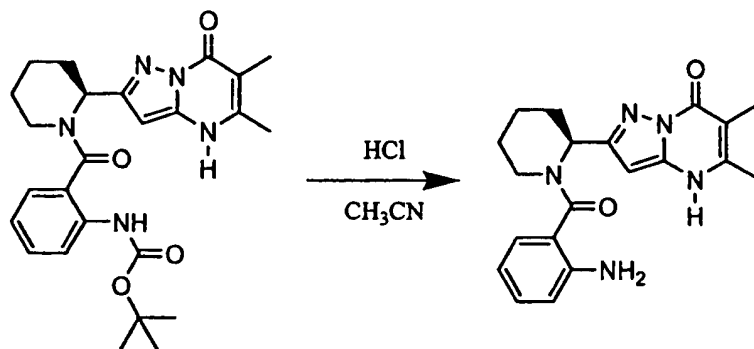
5 小時。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 2 (91 mg, 80%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz): δ 9.78 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.10 (mc, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

LCMS *m/z* [M-H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₄ 理論值: 464.54. 發現值 464.34

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.83, 98%

化合物 3



化合物 3

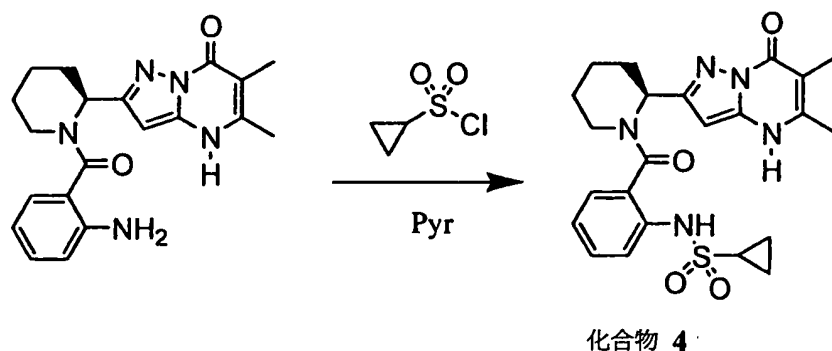
將 2N HCl (5 mL) 加到化合物 2 (420 mg) 的 CH₃CN (10 mL) 溶液中。溶液在室溫攪拌整夜。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 3 (330 mg, 100%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 12.16 (s, 1H), 7.22 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (mc, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.96 (mc, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.48 (m, 6H),

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 理論值: 366.43. 發現值 366.54

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.72, 98%

化合物 4



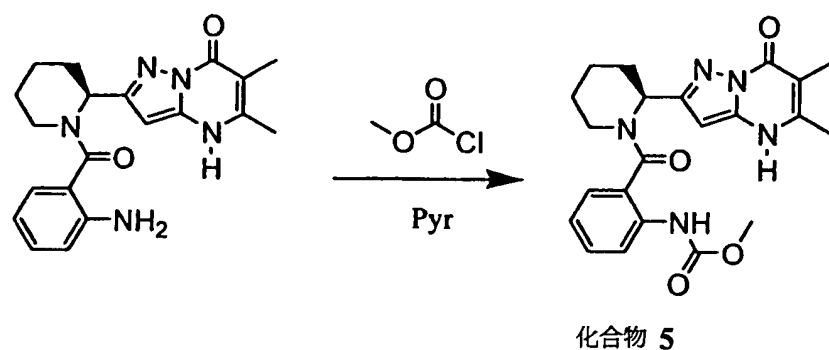
在 -10°C ，將環丙烷磺醯氯 (96 mg, 0.68 mmol) 加到化合物 3 (25 mg, 0.068 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液中。溫度緩慢升至室溫且攪拌整夜。在減壓下和在 40°C 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 4 (29 mg, 90%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 12.07 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.44 (mc, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.70 (mc, 5H), 2.87 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.62-.50 (mc, 4H), 0.92 (mc, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{23}N_5O_2$ 理論值：470.56. 發現值
470.07

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.29, 98%

化合物 5



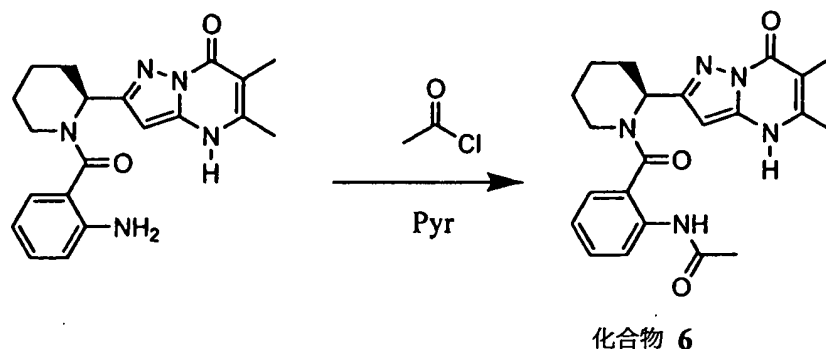
將氯甲酸甲酯 (0.1 mL) 加到化合物 3 (8 mg, 0.022 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌 10 分鐘。在減壓下和在 40°C 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 5 (9 mg, 97%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

^1H -NMR (CD_3CN , 300 MHz): δ 9.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30 (mc, 5H), 2.32 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71-1.56 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 理論值：424.47. 發現值
423.96

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.03, 98%

化合物 6



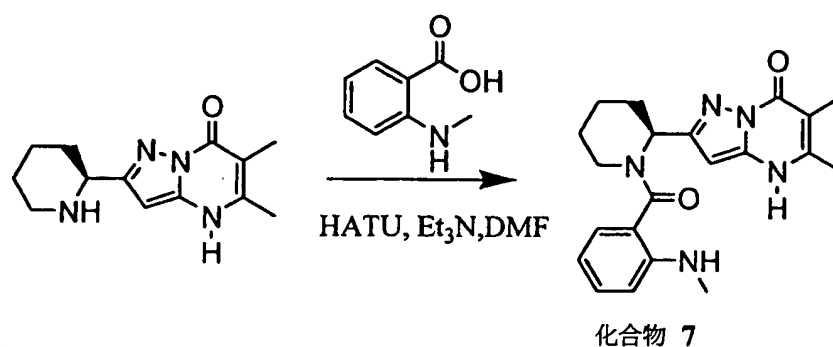
將乙醯氯 (0.1 mL) 加到化合物 3 (10 mg, 0.028 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液，且反應混合物在室溫攪拌 10 分鐘。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 6 (10 mg, 91%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (mc, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.30 (mc, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.79-1.53 (m, 6H).

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₅O₄ 理論值: 408.47. 發現值 408.85

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.92, 98%

化合物 7



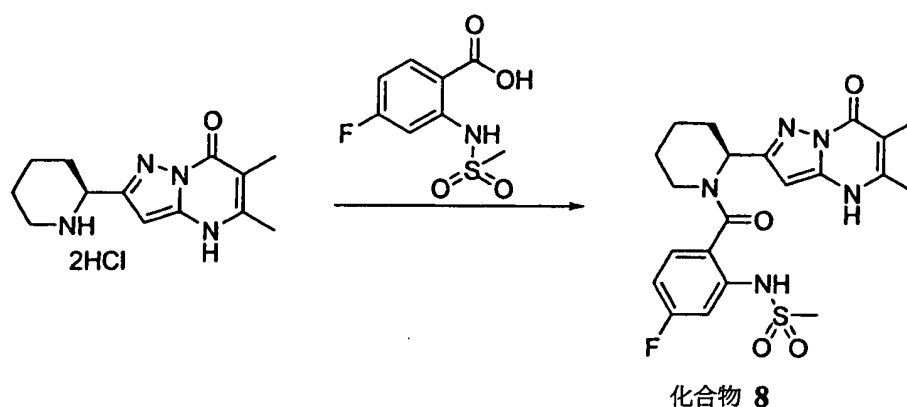
將 HATU (92 mg, 0.24 mmol) 加到 2-氨基氨基苯甲酸 (34 mg, 0.23 mmol) 的 DMF (1.0 mL) 溶液中，溶液在 N_2 下在室溫攪拌 10 分鐘。將中間體 6 (28 mg, 0.11 mmol) 和 Et_3N (0.03 mL) 加到上面溶液中。反應混合物在室溫攪拌整夜。在減壓下和在 $40^\circ C$ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 7 (16 mg, 37%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

^1H -NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.15 (s, 1H), 7.22 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.86 (mc, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.63-1.32 (m, 6H).

LCMS m/z $[M-H]^+$ $C_{21}H_{25}N_5O_2$ 理論值: 380.46. 發現值 380.28

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.92, 98%

化合物 8



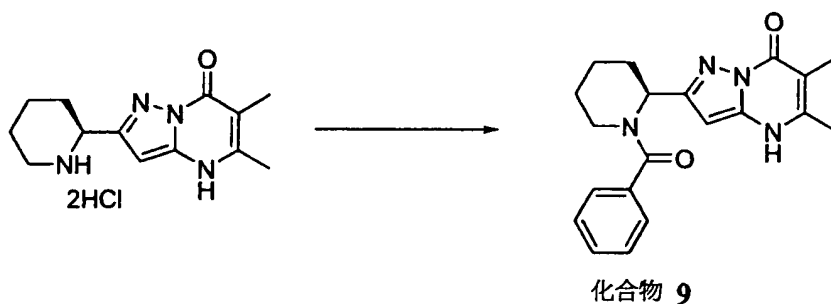
在室溫，將 HATU (237.1 mg, 0.624 mmol) 加到 4-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (127.1 mg, 0.548 mmol) 的 5 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 15 分鐘之後，加入中間體 6 (133.2 mg, 0.418 mmol)，接著立即加入三乙基胺 (0.22 mL, 1.58 mmol)。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後，混合物被倒至 50 mL 的 H₂O 中，且用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 100 mL 鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 且接著用製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中) 予以純化，產生化合物 8 (143 mg, 60%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.05 (s, 1H) 9.53 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S 理論值: 462.15. 發現

值 462.10

化合物 9



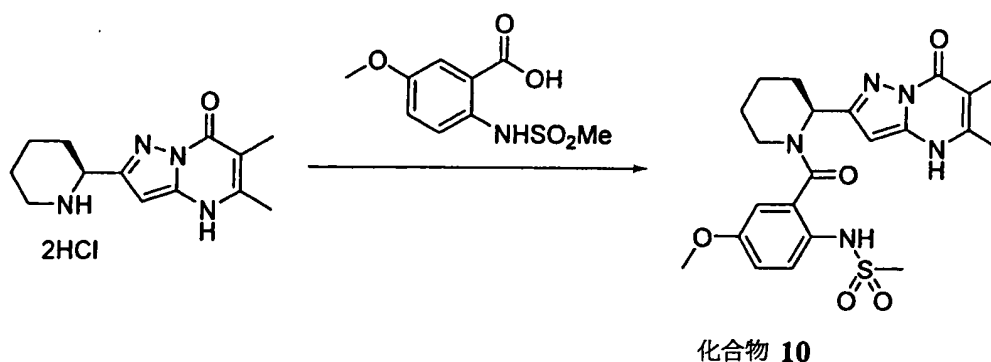
在室溫，將三乙基胺 (0.20 mL, 1.44 mmol) 加到在氬氣下之中間體 6 (128.1 mg, 0.401 mmol) 在 4 mL 無水 CH_2Cl_2 的混合物中。攪拌 5 分鐘之後，緩慢加入苯甲醯氯 (0.050 mL, 0.442 mmol)，且溶液攪拌整夜。反應混合物用 3 mL 水攪拌驟冷。10 分鐘之後，反應混合物溶於 35 mL 乙酸乙酯中、倒至 20 mL 水中、且分離。水層接著用乙酸乙酯萃取 (2×30 mL)。結合的有機層用 30 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 、30 mL 飽和的 $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$ 、30 mL 鹽水清洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (2-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和接著製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中) 予以純化，產生化合物 9 (35 mg, 19%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12.01 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.90-1.55 (m, 4H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}N_4O_2$ 理論值：351.17. 發現值
351.12

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 17.3, 97%

化合物 10



在室溫，將 HATU (230.1 mg, 0.605 mmol) 加到 5-甲氧基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸(中間體 9) (129.2 mg, 0.527 mmol) 的 4 mL 無水 DMF 溶液。攪拌 15 分鐘之後，加入中間體 6 (128.4 mg, 0.403 mmol)，接著立即加入三乙基胺 (0.20 mL, 1.43 mmol)。反應混合物在室溫和氬氣下攪拌 18 小時。之後，混合物被倒至 40 mL 的 H_2O 中，且用 40 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 80 mL 鹽水清洗、乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和接著製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中) 予以純化，產生化合物 10 (56 mg, 30%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

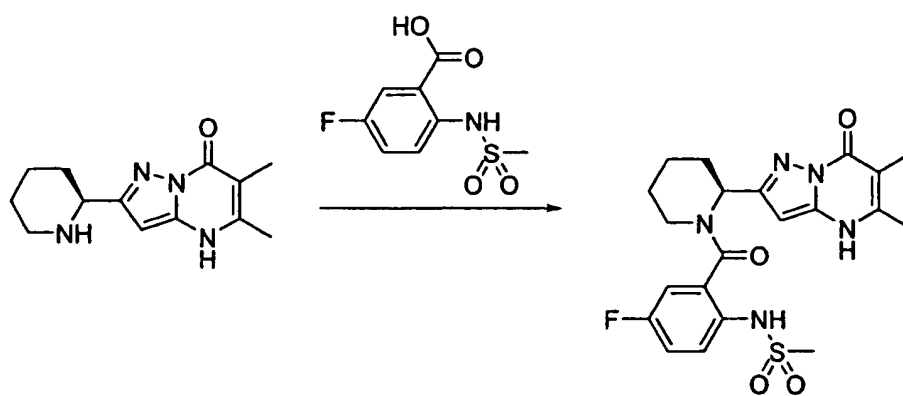
^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.77 (s,

1H), 4.15 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.70-1.25 (m, 3H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 理論值：474.17. 發現值 474.04

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 17.3, 99%

化合物 11



化合物 11

在室溫，將 HATU (105.8 mg, 0.278 mmol) 加到 5-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (57.1 mg, 0.246 mmol) 的 3 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 15 分鐘之後，加入中間體 6 (44.8 mg, 0.182 mmol)，接著立即加入三乙基胺 0.040 mL, 0.288 mmol)。反應混合物在室溫和氬氣下攪拌 24 小時。之後，混合物被倒至 40 mL 的 1:1 水/鹽水混合物中，且用 40 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 50 mL 的 1:1 水/鹽水清洗、乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和接著製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有

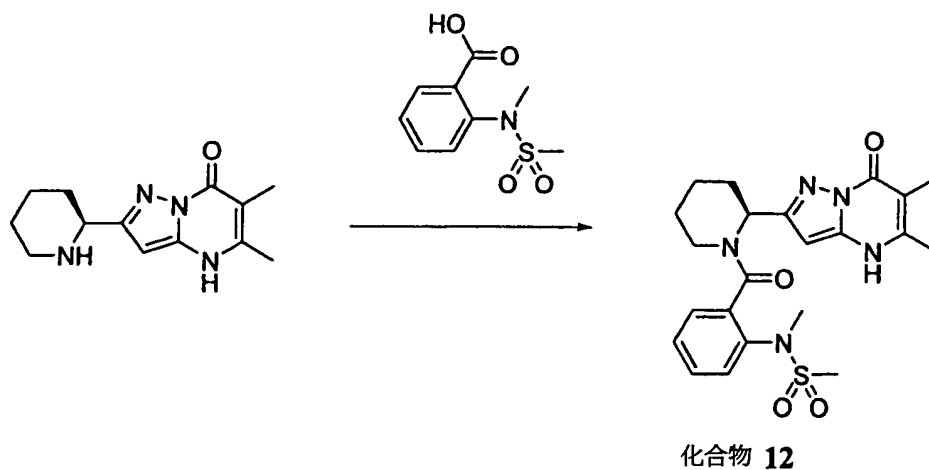
0.1% 三氟乙酸)在水(有 0.1% 三氟乙酸)中)予以純化，產生化合物 11 (61 mg, 58%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.89 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.70-1.25 (m, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 462.15. 發現值 462.04

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 18.0, 99.7%

化合物 12



在室溫，將 HATU (114.9 mg, 0.302 mmol) 加到 2-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯甲酸 (61.1 mg, 0.268 mmol) 的 4 mL 無水 DMF 溶液。攪拌 15 分鐘之後，加入中間體 6 (49.5 mg, 0.201 mmol)，接著立即加入三乙基胺 0.042 mL, 0.300 mmol)。反應混合物在室溫和氬氣下攪拌 18 小時。之後，混合物被倒至 40 mL 的 H_2O 中，且用 40 mL 乙酸

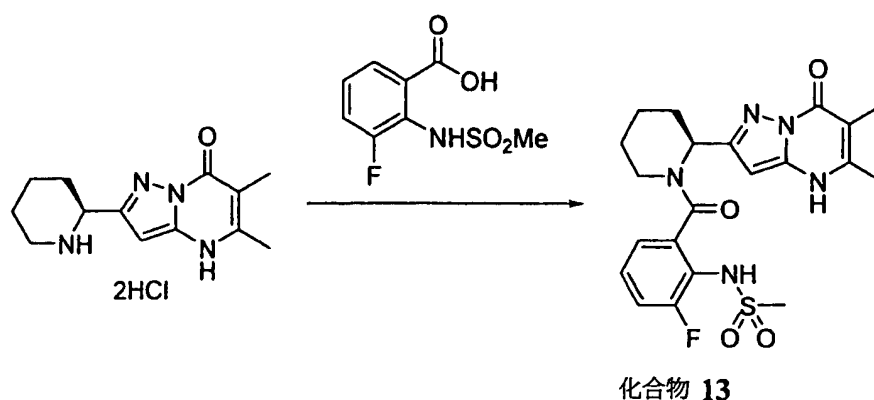
乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 80 mL 的 1:1 水/鹽水清洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和接著製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中) 予以純化，產生化合物 12 (34.2 mg, 30%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.51-7.34 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.53 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.07 (s, 3H) 3.06 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 458.18. 發現值 458.03

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 17.3, 96%

化合物 13



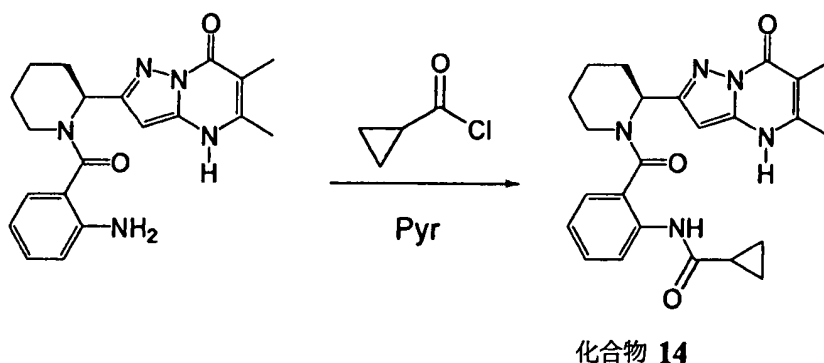
在室溫，將 HATU (180 mg, 0.473 mmol) 加到 3-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (中間體 12) (95.3 mg, 0.409 mmol) 的 4.5 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 20 分鐘之後，加入中

間體 6 (99.9 mg, 0.313 mmol), 接著立即加入三乙基胺 0.15 mL, 1.09 mmol)。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後, 混合物被倒至 40 mL 的 3:1 H₂O: 鹽水中, 且用 40 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 50 mL 水和 30 mL 鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮, 留下殘留物。產物藉由矽膠管柱層析法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和接著製備型 HPLC (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中) 予以純化, 產生化合物 13 (61 mg, 34%), 其在冷凍乾燥之後為白色固體, 三氟乙酸鹽。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H) 7.31-7.15 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.24 (m, 1H)
LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S 理論值: 462.15. 發現值 462.09

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.08, 99%

化合物 14



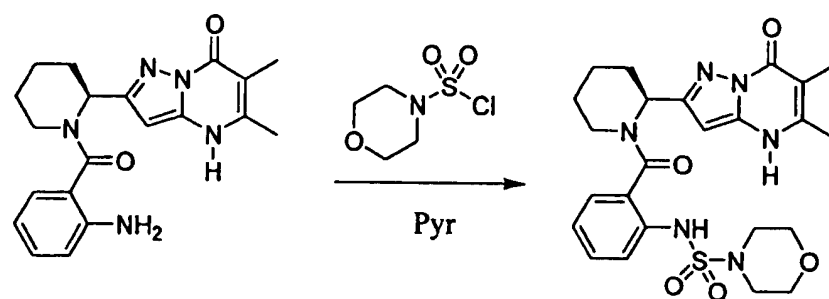
在室溫，將環丙烷鹽氮(17mg, 0.16 mmol)加到化合物 3 (6 mg, 0.016 mmol)的吡啶(1.0 mL)溶液中。反應在 5 分鐘內結束。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化(MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 14 (5 mg, 71%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz): δ 10.22 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.78-6.43 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 2.82 (mc, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.35-1.30 (mc, 5H).

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₄H₂₇N₅O₃ 理論值: 434.50. 發現值 433.98

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.19, 98%

化合物 15



化合物 15

在室溫，將 4-咪啶鹽氮(67mg, 0.36 mmol)加到化合物 3 (13 mg, 0.036 mmol)的吡啶(1.0 mL)溶液中，反應在 70℃ 受熱整夜。在減壓下和在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化(MeCN 的 H₂O 溶液，梯度

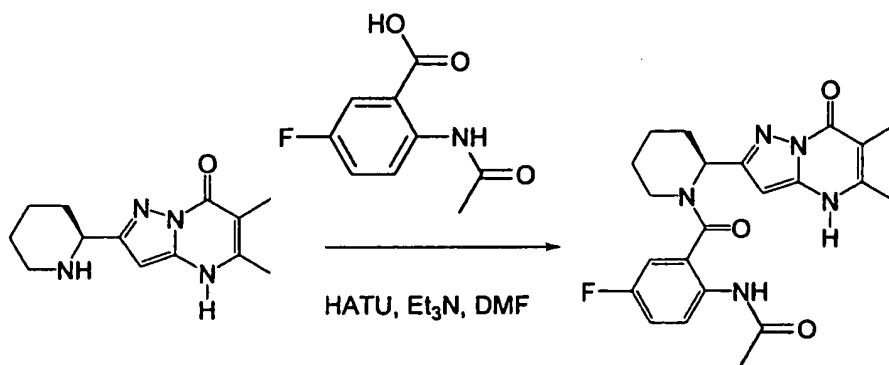
從 0%至 95%)，提供化合物 **15** (12 mg, 67%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 9.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.32-2.30 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75-1.64 (mc, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 515.60. 發現值 515.04

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.23, 98%

化合物 16



化合物 **16**

將 HATU (134 mg, 0.35 mmol) 加到 2-乙醯亞胺基-5-氟苯甲酸 (63 mg, 0.32 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中，溶液在 N_2 下在室溫攪拌 10 分鐘。將中間體 **6** (40 mg, 0.16 mmol) 和 Et_3N (0.05 mL) 加到上面溶液中。反應混合物在室溫攪拌 5 小時。在減壓下和在 40°C 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液

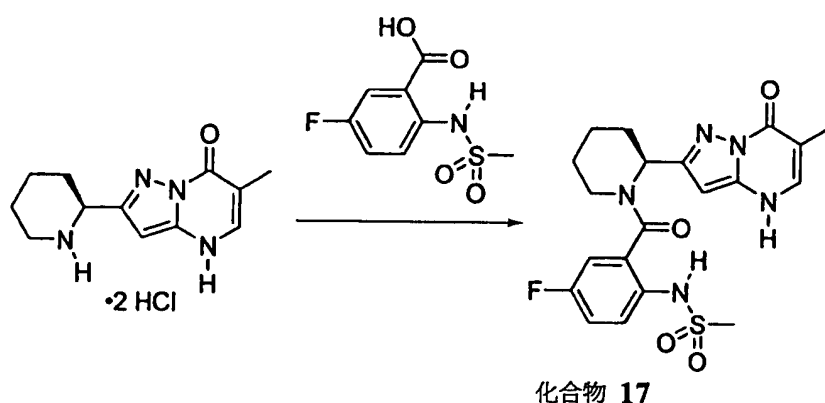
，梯度從 0%至 95%)，提供化合物 **16** (5 mg, 7%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 12.21 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.60-1.43 (mc, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ 理論值：426.46. 發現值 426.01

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.14, 98%

化合物 17



將 HATU (707 mg, 0.186 mmol) 加到 5-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (376 mg, 0.161 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中且攪拌 15 分鐘。加入中間體 **13** (395 mg, 1.24 mmol) 和三乙基胺 (865 μL , 6.20 mmol)，且混合物攪拌整夜。混合物被倒至 H_2O (50 mL) 中，且用乙酸乙酯萃取 (3 $\times$ 50 mL)。結合的有機層用飽和的氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗且用 MgSO_4 乾燥。經由 SiO_2 管柱層析法純化 (80 g SiO_2

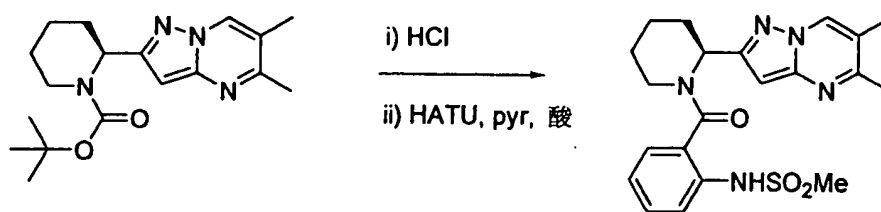
Combiflash HP Gold Column, 0–10% MeOH/CH₂Cl₂)，接著用製備型 HPLC (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)純化，提供化合物 17 (23.6 mg, 4%)，其為白色固體 (TFA 鹽)。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.49 (m, 1 H), 7.24 (m, 2H), 6.05 (br m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.43 (br m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (br m, 5H) ;

LCMS *m/z* [M+H]⁺ 448 ;

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑) *t_R* = 3.854 分鐘 (>95%純度在 254 nm).

化合物 18



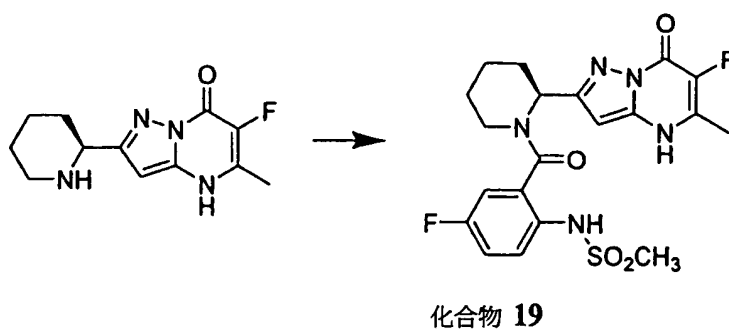
化合物 18

起始材料中間體 15 (0.04g, 0.121 mmol)溶於無水 1,4-二噁唑(2 ml)中。在氮氣下攪拌，經由注射器加入 4N HCl 的二噁唑(4 ml)溶液。反應在室溫攪拌 2 小時，且同時用 LC/MS 監測。當反應結束時，藉由旋轉蒸發移除溶劑，以提供殘留物，其接著溶於 DMF (3 mL)中。(產量 ~ 28 mg, 0.121 mmol, 100 %)。MS : [232, M⁺]⁺。在個別的反應瓶中，O-苯甲酸甲烷磺醯胺(0.039g, 0.183 mmol)、HATU (0.116g, 0.305 mmol)、和吡啶(29ul, 0.366 mmol)

溶於無水 DMF (5 ml)中。反應混合物在氮氣下攪拌 2 小時以活化酸。當用 LC/MS 分析約 80%被活化結束(2 小時)，加入哌啶的 DMF 溶液(0.028g, 0.121 mmol)和 DIPEA (86ul, 0.488mmol)。反應攪拌整夜，且同時用 LC/MS 監測。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物溶於 DCM (100 ml)中且用水清洗水(5×100 ml)。有機層被收集、用 MgSO₄ 乾燥、過濾和蒸發。殘留物溶於 DCM 中，且藉由矽膠管柱使用 0 至 10% MeOH 梯度溶液純化，以提供化合物 **18** : DCM。(產量 ~ 32.45 mg, 0.076 mmol, 62 %)。

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz): δ 1.50 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 6.22-6.46 (m, 1H), 7.25-7.70 (m, 4H), 8.80-9.00 (m, 1H).

化合物 19



哌啶起始材料購自 Asinex Ltd.。使用上面針對化合物 **11** 之一般方法，得到 0.035 g (19%)無色粉末化合物 **19**。

¹H-NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 7.34 (s 1H), 7.08 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 5.88 (s 1H), 4.86 (m, 1 H), 4.33 (s, br. 1H),

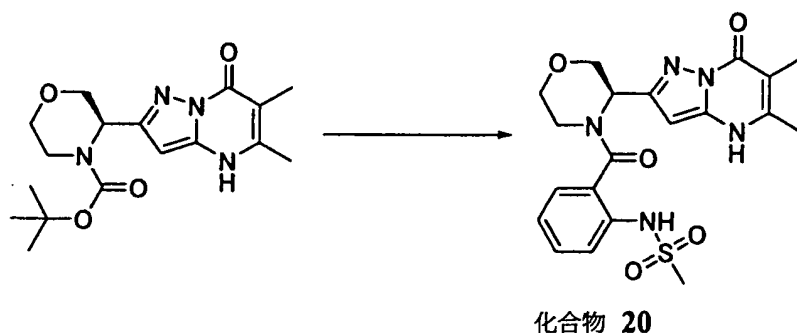
4.33 (s, br. 1H), 3.28 (s, br. 1H), 3.26 (s, br. 1H), 3.06 (s, 3H), 2.4-1.4 (m, 4 H).

^{19}F -NMR (CH_3CN , 400 MHz): δ -75.97

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 465.47. 發現值 466.03

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.09, 100%.

化合物 20: N-{2-[3-(5,6-二甲基-7-側氧基-4,7-二氫-吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)-咪啉-4-羰基]-苯基}-甲烷磺醯胺



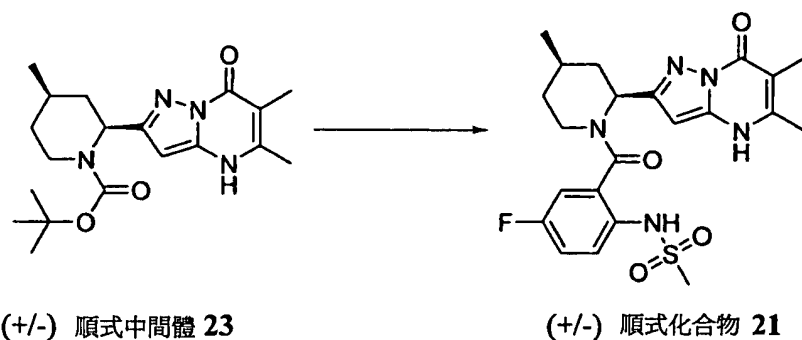
中間體 19 (77mg, 0.22mmol) 溶於 MeOH (0.5mL) 中。加入 4N 的 HCl 二噁呋溶液 (3mL) 且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。在高真空下乾燥。2-甲烷磺醯基胺基-苯甲酸 (72mg, 0.335mmol) 和 HATU (127mg, 0.335mmol) 混合且溶於無水 DMF (2mL) 中。攪拌 30 分鐘。5,6-二甲基-2-咪啉-3-基-4H-吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-酮鹽酸鹽溶於無水 DMF (2mL) 中，且加到反應中。加入三乙基胺 (92uL, 0.66mmol) 且攪拌 12 小時。用乙酸乙酯稀釋且用 5% 檸檬酸水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 Combiflash 矽膠管柱純化 (線性梯度從 0-10% MeOH 的 DCM 溶液)。用 C_{18}

製備型 HPLC 進行最後純化，以提供化合物 **20** (41 mg, 42%)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.48-7.28 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.80 (bs, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.02-3.68 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1

化合物 **21** (順式)：



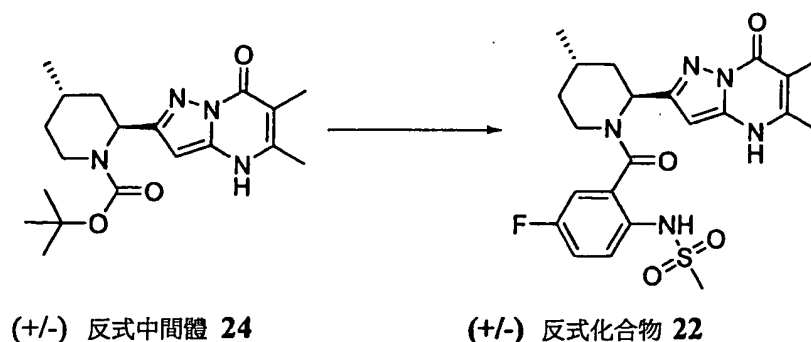
(+/-)-順式-中間體 **23** 溶於 MeOH (1 mL) 中。加入 4N 的 HCl 二噁呋溶液 (3 mL) 且攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。在高真空下乾燥。在不同的燒瓶中使 5-氟-2-甲磺醯基胺基-苯甲酸 (63 mg, 0.272 mmol) 和 HATU (113 mg, 0.296 mmol) 混合且溶於無水 DMF (2 mL) 中。攪拌 30 分鐘。來自上面產物溶於鹽酸 (89 mg, 0.247 mmol) 的無水 DMF (2 mL) 中，且加到苯甲酸混合物中。加入三乙基胺 (103 μL , 0.741 mmol) 且攪拌 16 小時。在減壓下濃縮。用 C_{18} 製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **21**，其為順式異構物的混合物 (61 mg, 52%)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): (+, -) cis: δ 7.51 (m, 1H),

7.21 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.00 (bs, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ 476.1

化合物 22 (反式) :



(+/-)反式中間體 24 溶於 MeOH (1mL)中。加入 4N 的 HCl 二噁呋溶液 (3mL)且攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。在高真空下乾燥。在不同的燒瓶中使 5-氟-2-甲磺醯基胺基-苯甲酸 (33mg, 0.143mmol)和 HATU (59mg, 0.156mmol)混合且溶於無水 DMF (2mL)中。攪拌 30 分鐘。來自上面產物溶於鹽酸 (47mg, 0.13mmol)的無水 DMF (2mL)中，且加到苯甲酸混合物中。加入三乙基胺 (54uL, 0.39mmol)且攪拌 16 小時。在減壓下濃縮。用 C₁₈ 製備型 HPLC 純化。產生反式產物化合物 22，其為反式異構物的混合物 (46mg, 74%)。

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : (+,-)trans : δ 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.09 (s,

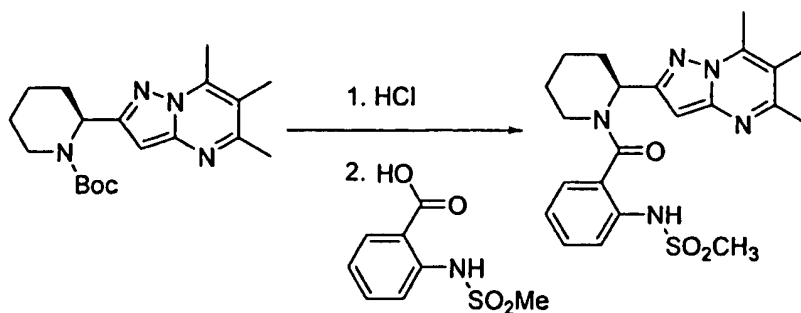
3H), 1.73-1.50 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ 476.1

化合物 23 和化合物 24. 化合物 23 消旋混合物的異構性純淨鏡像異構物

使用 Chiralpak AD-H 管柱以庚烷/IPA (7:3) 沖提解析反式混合物化合物 22 (38mg), 以提供異構物 A (第一個峰), 化合物 23 (9.4 mg), 接著異構物 B (第二個峰), 化合物 24 (10.4 mg)

化合物 25: 5,6-二甲基-2-(S)-哌啶-2-基-4H-吡嗪並[1,5-a]嘧啶-7-酮



化合物 25

中間體 25 (0.35 g, 1.0 mM) 溶於 HOAc (20 ml) 和濃 HCl (2 ml) 水溶液中且攪拌 2 小時。溶液在減壓下濃縮，產生未經保護的中間體，其為油狀物 (0.45 g)。磺醯胺 (0.2 g, 0.93 mM) 懸浮於 DMF (2 ml) 中，且依序加入吡啶 (0.3 ml) 和 HATU (0.26 g, 0.93 mM)。透明溶液在室溫攪拌 2 小時。接著加入上面中間體的 DMF 溶液和 DIPEA (逐滴

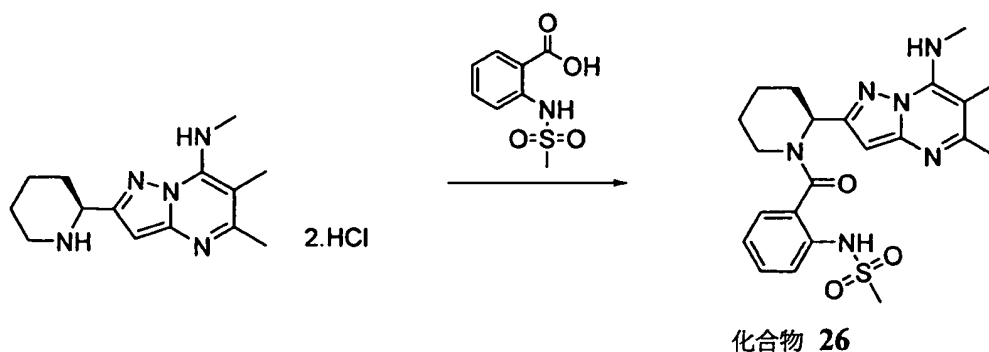
加入以調整 pH > 8)且攪拌 6 小時。製備型 HPLC (0-95% MeCN 的水溶液)提供化合物 **25**，其為白色粉末(0.083 g, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.10 (br s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 441.55. 發現值 442.13

HPLC Tr (分鐘),純度 %: 2.76, 95%.

化合物 26

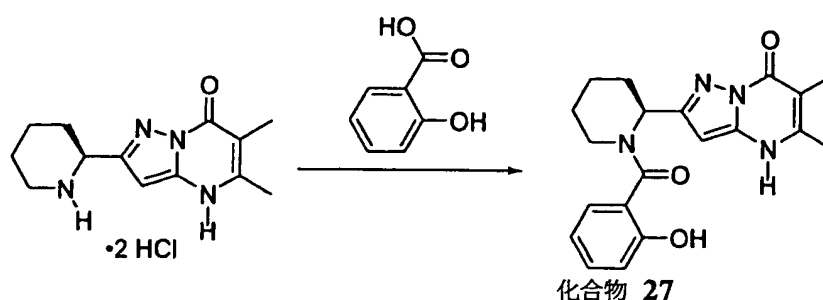


O-苯甲酸甲烷磺醯胺(0.060g, 0.28 mmol)、HATU (0.213g, 0.56 mmol)、和吡啶(68ul, 0.84 mmol)溶於無水 DMF (8 ml)中。反應在氮氣下攪拌 2 小時以活化酸。當用 LC/MS 分析約 80%被活化結束(2 小時)，加入哌啶中間體 **28** (0.073g, 0.28 mmol)和 DIPEA (96ul, 0.56mmol)的 DMF(4 ml)溶液。反應攪拌整夜，且同時用 LC/MS 監測。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物溶於 DCM (100 ml)，且

用水清洗 (5×100 mL)。有機層被收集、用 MgSO_4 乾燥、過濾和蒸發。殘留物溶於 DCM 中，且藉由矽膠管柱使用 0 至 10% MeOH : DCM 梯度溶液純化，以提供化合物 26 (65 mg, 0.143 mmol, 51 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 300 MHz): δ 1.58 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.01 (m, 4H), 3.39 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 4H), 8.36 (bs, 1H).

化合物 27



HATU (170 mg, 0.45 mmol) 加到柳酸 (54 mg, 0.39 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液且攪拌 15 分鐘。加入中間體 6 (95 mg, 0.30 mmol) 和三乙基胺 (124 μL , 0.89 mmol)，且混合物攪拌整夜。混合物被倒至 H_2O (50 mL) 中，且用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用飽和的氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，且用 MgSO_4 乾燥。材料在 THF/MeOH/ H_2O (3 : 2 : 1, 5 mL) 中用 LiOH (250 mg) 處理且攪拌 2 小時。混合物用 AcOH 酸化 (pH ~2)，且混合物被倒至 H_2O (50 mL) 中，和用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用飽和的氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，且用 MgSO_4 乾燥。經由

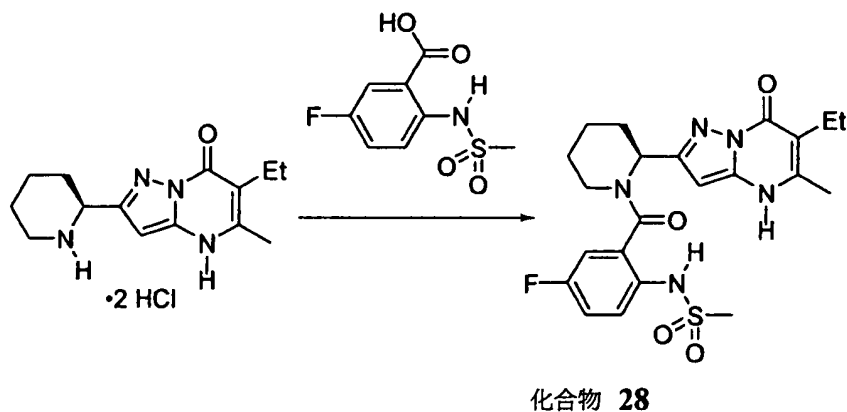
SiO₂ 管柱層析法純化 (40 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0–10% MeOH/CH₂Cl₂), 接著用製備型 HPLC (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑) 純化, 提供化合物 **27** (9.4 mg, 9%), 其為白色固體 (TFA 鹽)。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.25 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H), 2.62 (br m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.60 (br m, 5H);

LCMS *m/z* [M+H]⁺ 367;

HPLC (RP: 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑) *t_R* = 4.430 分鐘 (>95% 純度在 254 nm).

化合物 28



將 HATU (137 mg, 0.36 mmol) 加到 5-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (73 mg, 0.31 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中且攪拌 15 分鐘。加入中間體 **29** (87 mg 原始的 Boc 材料, 0.24 mmol) 和三乙基胺 (100 μL, 0.72 mmol), 且混合物攪拌整夜。混合物被倒至 H₂O (50 mL) 中, 且用乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL)。結合的有機層用飽和的氯化鈉溶液 (50 mL) 清

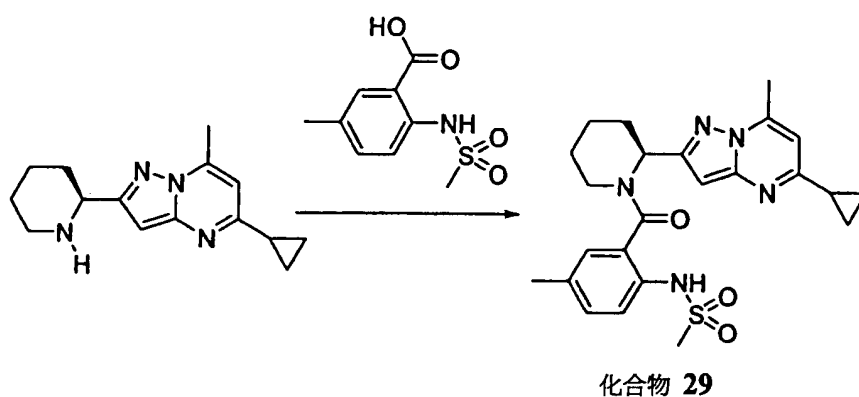
洗，且用 MgSO_4 乾燥。經由 SiO_2 管柱層析法純化 (4 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，接著用製備型 HPLC (5–100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% 三氟乙酸改質劑) 純化，提供化合物 **28** (5.3 mg, 5%)，其為白色固體 (TFA 鹽)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476；

HPLC (RP: 6–98% $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 3.867 分鐘 (>95% 純度在 254 nm).

化合物 29



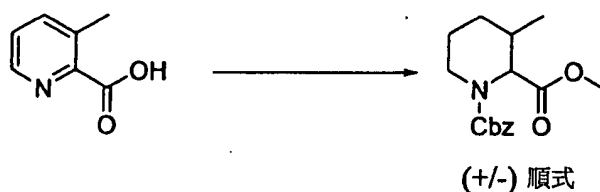
2-甲磺醯胺基-5-甲基苯甲酸 (1.0 g, 4.36 mmol)、HATU (1.5 g, 5.2 mmol) 溶於無水 DMF (8 ml) 中。活化 1 小時之後，中間體 **31** (0.32 g, 1.25 mmol) 和三乙基胺 (0.17 ml) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **29** (產量 0.56 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ 7.40–7.31 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.67–1.48 (m, 3H), 1.08–1.02 (m, 2H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{29}N_6O_3S$ 理論值：468.58. 發現值
468.20

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.92, 98%.

中間體 32



3-甲基-2-吡啶甲酸 (10 g, 72.9 mmol) 在 EtOH (80 mL) 和水 (80 mL) 中用 PtO_2 (4 g) 處理，且置於 H_2 氣下 (60 psi)。混合物激烈搖晃 18 小時，且之後 PtO_2 經由真空除氣 30 分鐘。混合物透過矽藻土墊過濾，其用 EtOH (3×50 mL) 和 H_2O (3×80 mL) 清洗。溶液被濃縮，以提供 (+/-) 順式-3-甲基哌啶-2-羧酸，其無需進一步純化即可使用。

(+/-)-順式-3-甲基哌啶-2-羧酸 (10.4 g, 72.9 mmol) 在 1,4-二噁啉 (200 mL) 和 1 N NaOH (218 mL, 219 mmol) 中用 CBzCl (15.4 mL, 109 mmol) 處理，且攪拌 18 小時。混合物被濃縮，且得到的固體懸浮於 EtOAc (200 mL) 中，和過濾混合物。固體用 EtOAc 清洗 (3×50 mL)，且溶液用 $MgSO_4$ 乾燥。溶液被濃縮，以提供 (+/-)-順式-1-(苄基氧基羰基)-3-甲基哌啶-2-羧酸，其無需進一步純化即可使用。

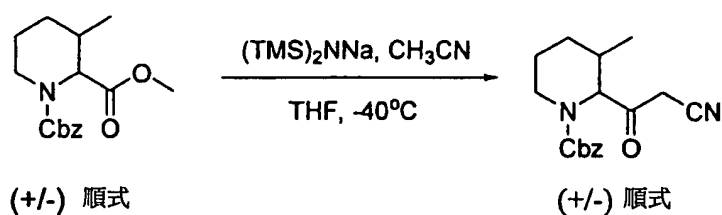
(+/-) 順式-1-(苄基氧基羰基)-3-甲基哌啶-2-羧酸 (20.2 g, 72.9 mmol) 在 MeOH (300 mL) 中冷卻至 $0^\circ C$ ，且用

SOCl₂ (13.3 mL, 182 mmol)處理。混合物回暖至周遭溫度且攪拌 18 小時。濃縮混合物。粗製材料用矽膠管柱純化(0-20% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 **32**。產量：2.6 g, 8%

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.34 (m, 5H), 5.18-5.03 (m, 2H), 4.74 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.02 (m, 3H).

LC/MS (m/z) : 291.9 $[M+H]^+$

中間體 33



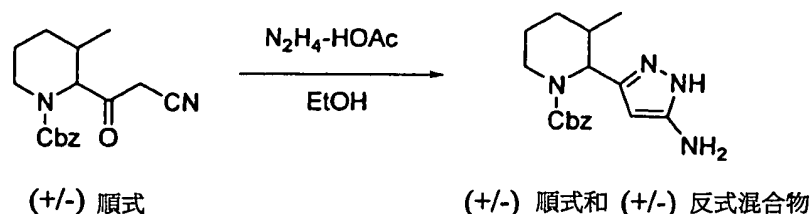
無水乙腈 (1.4 mL, 26.6 mmol) 溶於無水 THF (10 mL) 中，且在氬下於乾冰 / 乙腈浴 (-40°C) 下攪拌。逐滴加入 1N 雙(三甲基矽基)胺化鈉的 THF (17.7 mL, 17.7 mmol) 溶液，歷經 20 分鐘。得到的反應混合物在相同條件下攪拌 1 小時。

異構物 **32** 的中間體混合物 (2.6 g, 8.8 mmol) 溶於無水 THF (10 mL) 中，且在氬氣下在 -78℃ 攪拌，其接著逐滴移至反應混合物中。反應在氬氣下在 -40℃ 攪拌 6 小時。加入乙酸 (2 mL, 34.4 mmol)，且反應緩慢回暖至室溫。用乙酸乙酯稀釋，且用 5% 檸檬酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水

溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。粗製殘留物用矽膠管柱純化(線性梯度從 0-30% EtOAc 的己烷溶液)，產生中間體 **33**，其為異構物的混合物(1.2 g, 45%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.36 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.08 (m, 3H).
LC/MS (*m/z*) : 300.9 [M+H]⁺

中間體 34



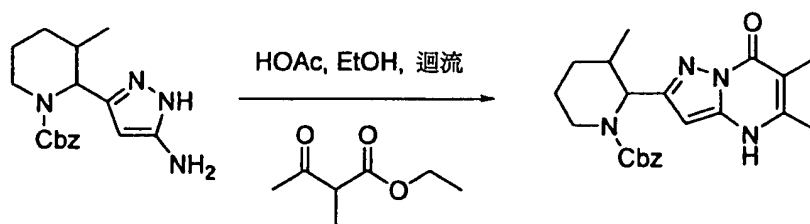
中間體異構物混合物 **33** (1.2 g, 4 mmol) 溶於乙醇 (40 mL) 中。依序加入 HOAc (1.8 mL, 32 mmol) 和胍水合物 (1.2 mL, 16 mmol)。在室溫攪拌 9 小時。加入更多 HOAc (1 mL) 和胍水合物 (0.6 mL)，且攪拌 20 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化 (線性梯度從 0-5% MeOH 的 DCM 溶液)，以提供 (+/-) 順式和 (+/-) 反式產物兩者的混合物，中間體 **34** (0.9 g, 72%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.31 (m, 5H), 5.70-5.50

(m, 1H), 5.15 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.58-1.38 (m, 3H), 1.11-0.79 (m, 3H).

LC/MS (m/z): 315.1 $[M+H]^+$

中間體 35

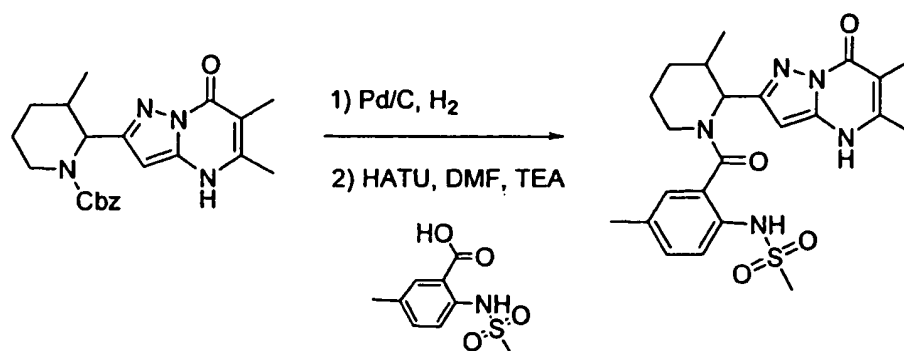


中間體 34 異構物混合物 (0.9 g, 2.86 mmol) 溶於 EtOH (50 mL)。加入 HOAc (3.3 mL, 57.2 mmol) 和 2-甲基乙酮基乙酸乙酯 (2.3 mL, 14.3 mmol)。迴流攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。粗製殘留物用矽膠管柱純化 (線性梯度從 0-10% MeOH 的 DCM 溶液)，產生中間體 35 (順式和反式異構物的非鏡像異構物混合物, 1.1 g, 98%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.32 (m, 5H), 5.95-5.82 (m, 1H), 5.39-5.21 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.02-2.78 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.09 (m, 3H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.16-0.85 (m, 3H).

LC/MS (m/z): 395.1 $[M+H]^+$

化合物 30 和 31



中間體 **43** 異構物混合物 (2-(5,6-二甲基-7-側氧基-4,7-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-羧酸苄酯) (50 mg, 0.126 mmol) 溶於 MeOH 中。加入 Pd/C，且在氬氛圍下攪拌 2 小時。反應透過矽藻土過濾，且用 MeOH 清洗。在減壓下濃縮，且在高真空下乾燥。5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (32 mg, 0.139 mmol) 和 HATU (63 mg, 0.167 mmol) 混合且溶於無水 DMF (500 μ L) 中。攪拌 1 小時。來自氬化反應的 5,6-二甲基-2-(3-甲基哌啶-2-基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮溶於無水 DMF (500 μ L) 中，且加到反應中。加入三乙基胺 (384 μ L, 2.75 mmol)，且攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用 C₁₈ 製備型 HPLC 純化粗製材料，提供化合物 **30** (9 mg)，其為第一個沖提產物，和化合物 **31** (13 mg)，其為第二個沖提材料。

化合物 **30** (第一個沖提峰)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.38-7.26 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.12-5.93 (m, 1H), 3.85-3.40 (m, 2H), 3.00

(s, 3H), 3.25-2.80 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 6H), 2.09 (m, 3H), 1.93-1.60 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.99-0.87 (m, 3H).

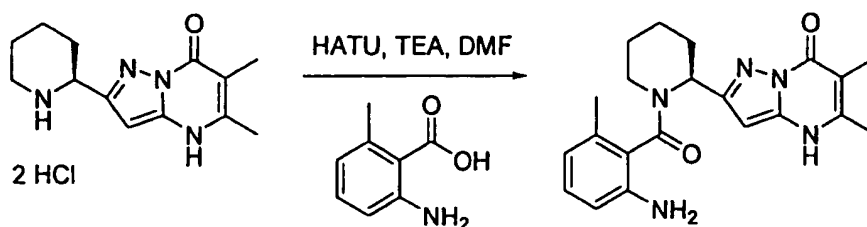
LC/MS (m/z): 472.2 $[M+H]^+$

化合物 31 (第二個沖提峰)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.37-7.24 (m, 3H), 6.07 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.38 (m, 6H), 2.08 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.30 (m, 3H).

LC/MS (m/z): 472.1 $[M+H]^+$

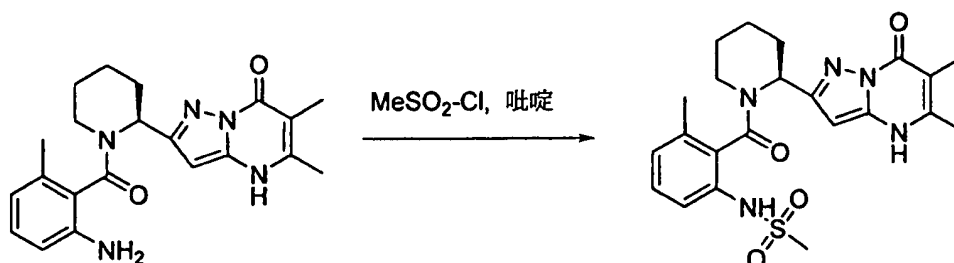
中間體 36



2-氨基-6-甲基-苯甲酸 (24mg, 0.157mmol) 和 HATU (60mg, 0.157mmol) 混合且溶於無水 DMF (500uL) 中。攪拌 1 小時。中間體 6 ((S)-5,6-二甲基-2-(哌啶-2-基)吡唑並 [1,5-a] 嘧啶-7(4H)-酮鹽酸鹽) (25mg, 0.078mmol) 溶於無水 DMF (500uL), 且加到反應中。加入三乙基胺 (54uL, 0.39mmol) 且攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋, 且用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮, 提供粗製中間體 36

(19mg)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

化合物 32

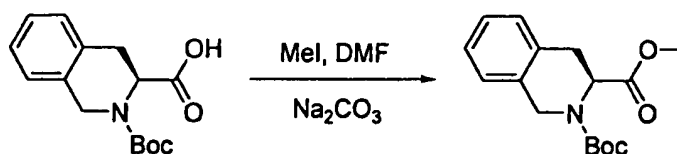


(S)-2-(1-(2-胺基-6-甲基苯甲醯基)哌啶-2-基)-5,6-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(中間體 36) (19mg, 0.05mmol) 溶於無水吡啶 (500uL) 中，且加入甲烷磺醯氯 (4.7uL, 0.06mmol) 和攪拌 16 小時。在減壓下濃縮。粗製材料用 C_{18} 製備型 HPLC 純化，以提供化合物 32。產量：6.9mg, 19% 總共 2 步驟。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.03 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 5H), 2.44-2.25 (m, 8H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.67-1.25 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 37

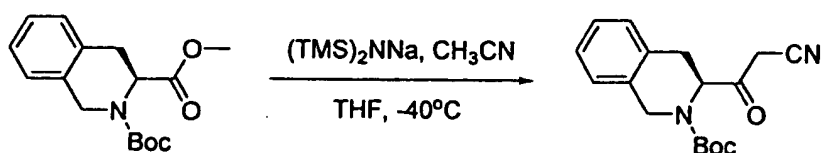


使用如製備中間體 16 所述之程序，但用 (S)-2-(三級

丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸替代。起始材料酸 (500mg, 1.8mmol) 提供中間體 **37** (515mg, 98% 產率)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.12 (m, 4H), 5.14-4.77 (m, 1H), 4.72-4.45 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 9H).

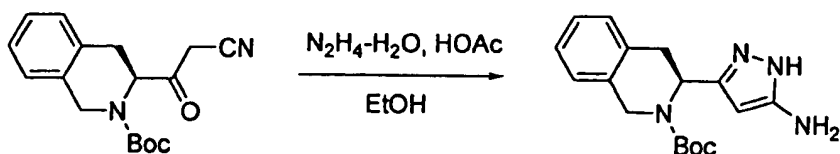
中間體 38



使用如製備中間體 **17** 所述之相同程序，使用中間體 **37** (515mg, 1.77mmol) 提供氰基酮中間體 **38** (419mg, 79% 產率)。

LC/MS (m/z): 299.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$

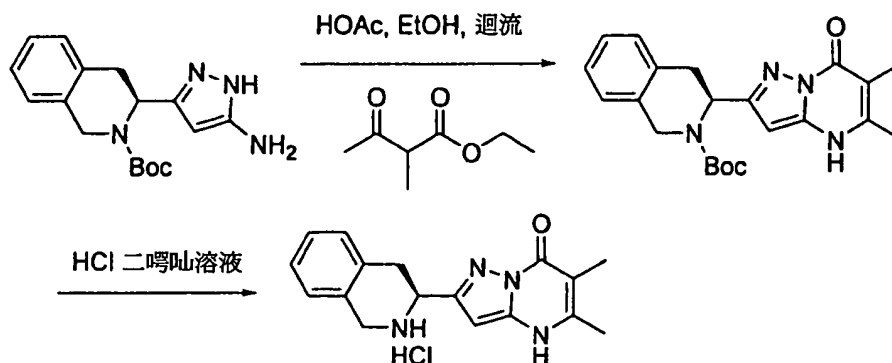
中間體 39



使用如製備中間體 **18** 所述之相同程序。起始材料氰基酮中間體 **38** (419mg, 1.4mmol) 提供中間體 **39** (320mg, 73% 產率)。

LC/MS (m/z): 314.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

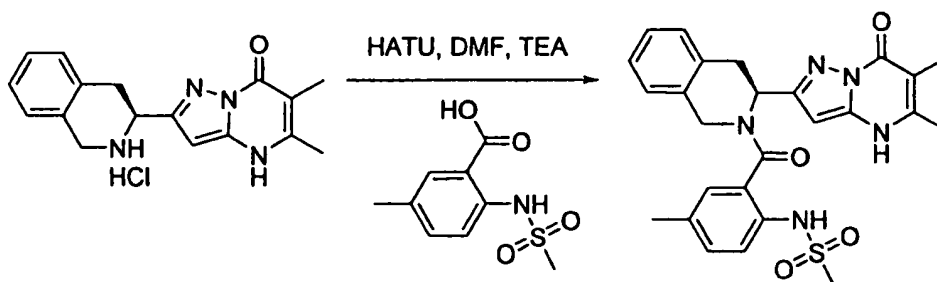
中間體 40



使用如製備中間體 19 所述之相同程序，進行中間體 39 與酮基酯之縮合反應，依循針對中間體 6 所述之程序，產物接著被去保護。起始材料胺基吡唑中間體 39 (320mg, 1.02mmol) 提供中間體 40 (357mg, 97% 產率)。

LC/MS (m/z): 295.1 $[M+H]^+$

化合物 33

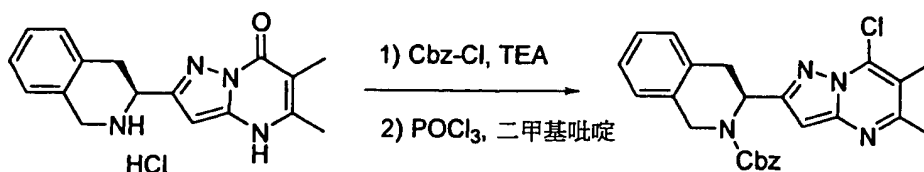


5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (23mg, 0.1mmol) 與 HATU (46mg, 0.12mmol) 混合和溶於無水 DMF (500uL)。攪拌 1 小時。依序加入中間體 40 (S)-5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮鹽酸鹽 (33mg, 0.1mmol) 和 TEA (70uL, 0.5mmol)。攪拌 2 小時。反應用乙腈 (1mL) 稀釋且用製備型 HPLC 純化，以提供標題化合物 33 (28.5mg, 46% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.41-6.89 (m, 7H), 6.10-5.95 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 3H), 2.36-2.24 (m, 6H), 2.00-1.98 (m, 3H).

LC/MS (m/z) : 506.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 41

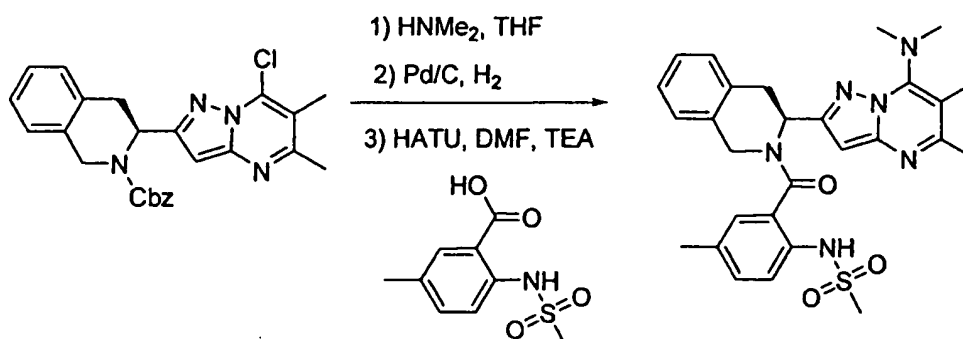


中間體 40 (S)-5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮鹽酸鹽 (271mg, 0.819mmol) 與無水 DMF (3mL) 混合。加入三乙基胺以提供 pH 9-10。逐滴加入 Cbz-Cl (138uL, 0.983mmol) 且接著攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化 (0-10% MeOH 的 DCM 溶液) 以提供 CBZ 保護的嘧啶酮 (277mg)。LC/MS (m/z) : 429.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

材料溶於 2,6-二甲基吡啶 (5mL)。加入 POCl_3 (118uL, 1.29mmol) 且在 120°C 和 Ar(g) 下攪拌 30 分鐘。加入更多 2,6-二甲基吡啶 (5mL) 和 POCl_3 (xs) 且在 120°C 和 Ar(g) 下攪拌 60 分鐘。在減壓下濃縮，且用矽膠管柱純化 (0-50% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 41 (190mg, 52% 產率)

。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.41-7.13 (m, 9H), 6.00-5.70 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 2H), 5.10-4.60 (m, 2H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
 LC/MS (m/z) : 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 34



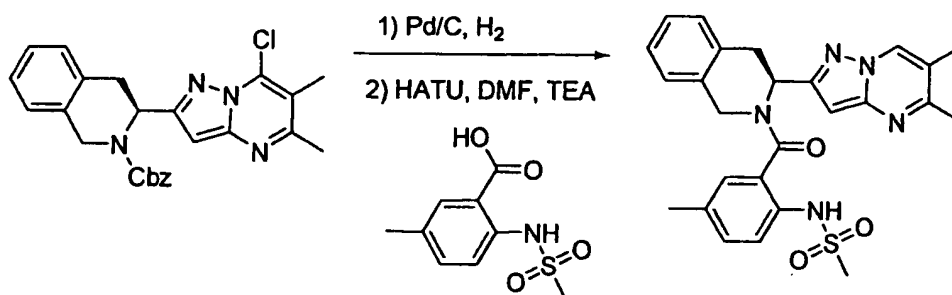
中間體 41 (S)-3-(7-氯-5,6-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸苄酯 (45mg, 0.1mmol) 溶於 2M 二甲基胺的 THF (5mL) 溶液中。攪拌 8 小時。在減壓下濃縮。得到的材料溶於 MeOH，加入 Pd/C 且在 $\text{H}_2(\text{g})$ 氛圍下攪拌 16 小時。透過矽藻土過濾，和在減壓下濃縮。5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (25mg, 0.11mmol) 與 HATU (46mg, 0.12mmol) 混合且溶於無水 DMF (2mL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (1.5mL) 中且加到反應中。加入 TEA (42 μL , 0.3mmol)。攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 34 (14.9mg,

23%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.39-6.89 (m, 7H), 6.49-6.11 (m, 1H), 6.30-5.44 (m, 1H), 5.17-4.54 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.54-2.50 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 6H).

LC/MS (m/z): 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 35

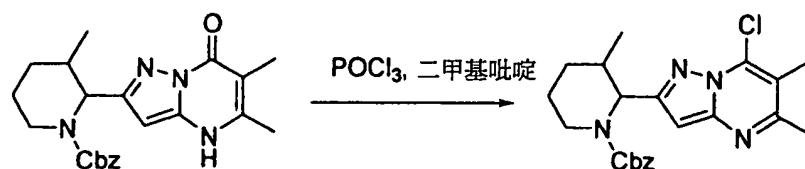


中間體 41 (S)-3-(7-氯-5,6-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸苄酯(70mg, 0.15mmol)溶於 THF/MeOH (2mL : 2mL) 中。加入 TEA (44uL, 0.31mmol)和 Pd/C 且在 $\text{H}_2(\text{g})$ 氛圍下攪拌 4 小時。透過矽藻土過濾，和在減壓下濃縮。5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸(39mg, 0.171mmol)與 HATU (71mg, 0.6mmol)混合且溶於無水 DMF (2mL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (2mL)且加到反應中。加入 TEA (130uL, 0.93mmol)。攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 35 (32.5mg, 36%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.81-8.58 (m, 1H), 7.60-6.83 (m, 7H), 6.39 (m, 1H), 5.34-5.17 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.47-2.45 (m, 3H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.24-2.23 (m, 3H).

LC/MS (m/z): 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 42

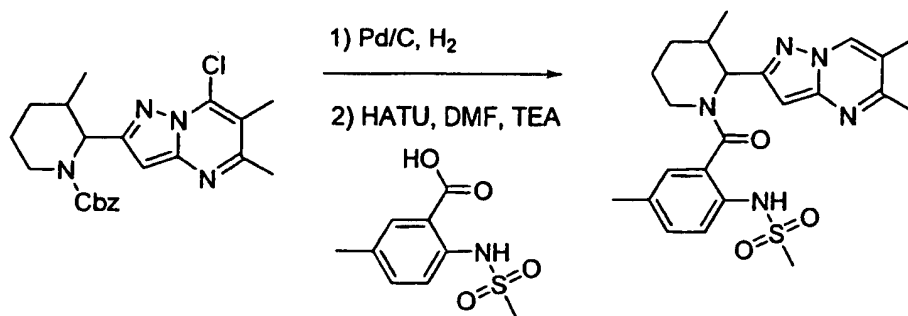


2-(5,6-二甲基-7-側氧基-4,7-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(中間體 35) (200mg, 0.51mmol)溶於 2,6-二甲基吡啶(1mL)。加入 POCl_3 (93uL, 1.01mmol)且在 120°C 和 Ar(g) 下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮，且用矽膠管柱純化(0-50% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 42 ((+/-)順式和(+/-)反式異構物的混合物，158mg, 74%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.32-7.20 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.40 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 0.85 (m, 1H).

LC/MS (m/z): 413.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 36



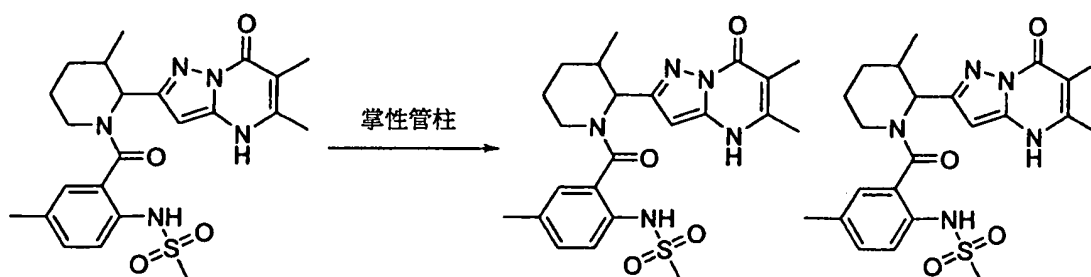
化合物 36

中間體 42 (2-(7-氯-5,6-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯) (52mg, 0.126mmol) 溶於 MeOH (2mL)。加入 TEA (35uL, 0.278mmol) 和 Pd/C，且在 H₂(g) 氛圍下攪拌 1 小時。透過矽藻土過濾，和在減壓下濃縮。5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (32mg, 0.139mmol) 與 HATU (63mg, 0.167mmol) 混合且溶於無水 DMF (1mL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (1mL) 且加到反應中。加入 TEA (58uL, 0.417mmol)。攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供標題化合物 36 ((+/-) 一種非鏡像異構物的混合物, 25.2mg, 35% 產率)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.95-8.70 (m, 1H), 7.55-7.25 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 3H), 1.32 (m, 4H).

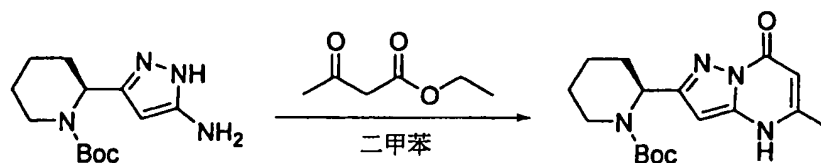
LC/MS (*m/z*): 456.2 [M+H]⁺

化合物 37 和 38



使用 Chiralpak IC 管柱且使用 MeOH : EtOH (1 : 1) 作為流動相解析化合物 36 (6.7mg)，以提供標題化合物 37，其作為第一個沖提化合物，和 38，其作為第二個沖提化合物 (各自 2.5mg)。

中間體 43

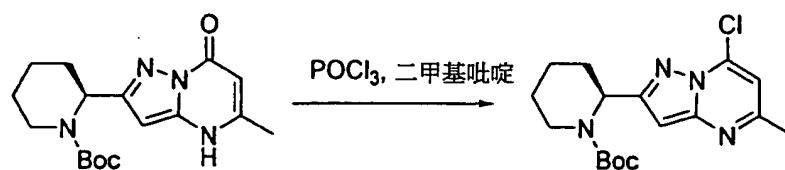


中間體 4 (266mg, 1mmol) 溶於二甲苯 (5mL)。加入乙酮基乙酸乙酯 (140uL, 1.1mmol) 且在 140℃ 攪拌 1.5 小時。加入更多乙酮基乙酸乙酯 (50uL) 且在 140℃ 攪拌 1 小時。在減壓下濃縮，且用矽膠管柱純化 (0-10% MeOH 的 EtOAc 溶液)，以提供中間體 43 (145mg, 44% 產率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 5.75 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.30 (bs, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 11H).

LC/MS (m/z) : 332.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 44

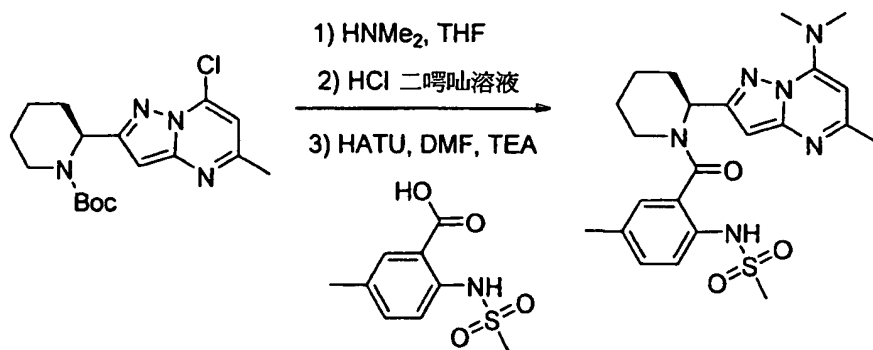


中間體 43 (S)-2-(5-甲基-7-側氧基-4,7-二氫吡啶並 [1,5-a] 嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (145mg, 0.436mmol) 溶於 2,6-二甲基吡啶 (0.5mL)。加入 POCl_3 (80uL, 0.872mmol) 且在 120°C 攪拌 1 小時。在減壓下濃縮，且用矽膠管柱純化 (0-50% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 44 (5mg, 3% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.10 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 11H).

LC/MS (m/z): 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 39



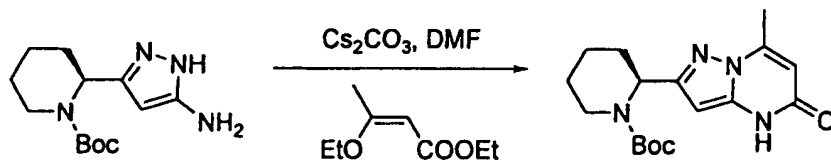
中間體 44 (S)-2-(7-氯-5-甲基吡啶並 [1,5-a] 嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (5mg, 0.014mmol) 溶於 2M 二甲基

胺的 THF (5mL) 溶液中。攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。得到的材料溶於 EtOAc，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。溶於 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (1mL) 中且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮，且在高真空下乾燥。5-甲基-2-(甲基磺醯胺基) 苯甲酸 (4.3mg, 0.019mmol) 與 HATU (7.4mg, 0.0196mmol) 混合且溶於無水 DMF (200uL) 中。攪拌 1 小時。去-Boc 產物溶於無水 DMF (300uL) 且加到反應中。加入 TEA (10uL, 0.07mmol)。攪拌 2 小時。用 MeOH 稀釋，且用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 39 (6.2mg, 76% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.34-7.20 (m, 3H), 6.50-6.10 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.75 (bs, 6H), 3.55-3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.05 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 471.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

中間體 45



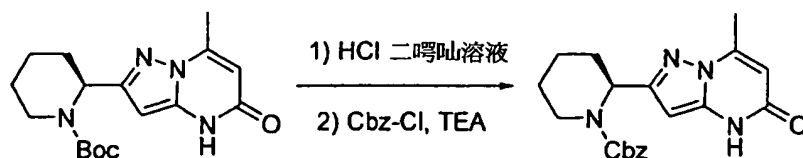
中間體 4 (10g, 37.5mmol) 溶於無水 DMF (60mL) 中。加入 3-乙氧基-2-丁烯酸乙酯 (11g, 67.5mmol) 和碳酸銣 (18g, 56.3mmol)。在 110 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 48 小時。冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在

減壓下濃縮。用矽膠管柱純化(0-80% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 **45** (9.55 g, 77%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.86 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 11H).

LC/MS (m/z): 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 46



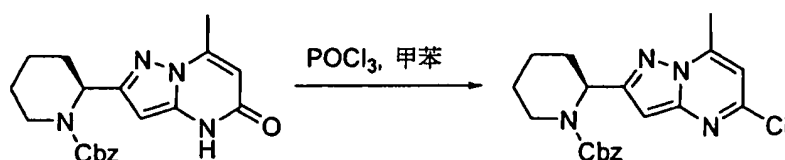
中間體 **45** ((S)-2-(7-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯) (1.68 g, 5 mmol) 溶於 4N 的 HCl 二噁呋溶液 (5 mL) 中且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮，且在高真空下乾燥，以提供固體，其之後與 THF (10 mL) 和 TEA (2.1 mL, 15 mmol) 混合。逐滴加入 Cbz-Cl (739 μL , 5.25 mmol)。攪拌 1 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化(0-80% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 **46** (929 mg, 51%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.31 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.85 (m,

1H), 1.63-1.51 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 367.2 $[M+H]^+$

中間體 47

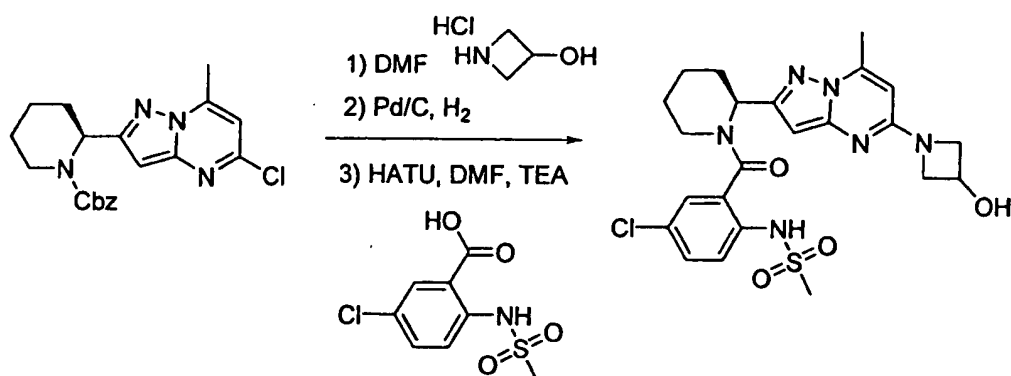


中間體 46 ((S)-2-(7-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (848mg, 2.3mmol) 與甲苯 (7mL) 混合。加入 $POCl_3$ (635uL, 6.94mmol) 且在 $110^\circ C$ 攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮。溶於乙酸乙酯，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化 (0-30% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 47 (425mg, 48% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 7.29(m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 385.0 $[M+H]^+$

化合物 40



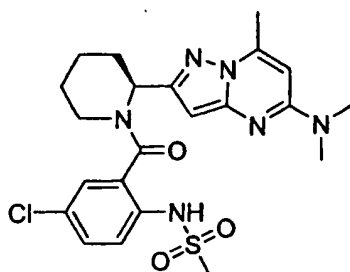
中間體 47 ((S)-2-(5-氯-7-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (43mg, 0.109mmol) 溶於 DMF (500uL)。加入 3-羥基氮唑鹽酸 (120mg, 1.09mmol) 和 TEA (304uL, 2.18mmol)。在 70℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫。溶於乙酸乙酯，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次，及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。材料溶於 MeOH 中，加入 Pd/C，且在 H₂(g) 氛圍下攪拌 1 小時。透過矽藻土過濾，和在減壓下濃縮。

5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (28mg, 0.109mmol) 與 HATU (42mg, 0.109mmol) 混合且溶於無水 DMF (300uL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (300uL) 且加到反應中。加入 TEA (30uL, 0.218mmol)。攪拌 12 小時。用乙腈稀釋，且用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 40 (22mg, 32% 產率)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.49 (m, 3H), 6.26 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 519.2 $[M+H]^+$

化合物 41

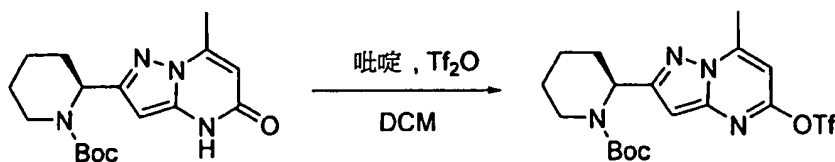


使用如製備化合物 40 (4.6mg)和中間體 47 所述之程序，除了使用二甲基胺替代羥基氮唑。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.53-7.40 (m, 3H), 6.40 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.98 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 491.2 $[M+H]^+$

中間體 48



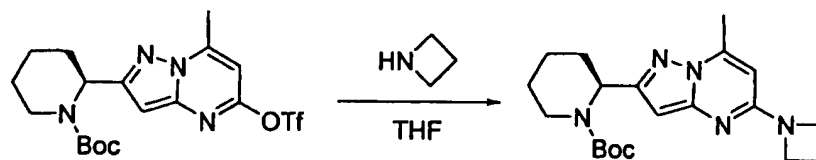
在 0°C 和氮氣下，中間體 46 (S)-2-(7-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (100mg, 0.3mmol) 溶於無水 DCM (3mL) 中。加入吡啶 (121 μL , 1.5mmol)。逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (76 μL , 0.45mmol)。回暖至室溫且攪拌 2 小時。加入更多吡啶

(300 μ L)和 Tf_2O (76 μ L)。攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。溶於乙酸乙酯，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次，及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化(0-20% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 **48** (97mg, 70%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6.85 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 11H).

LC/MS (m/z): 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 49



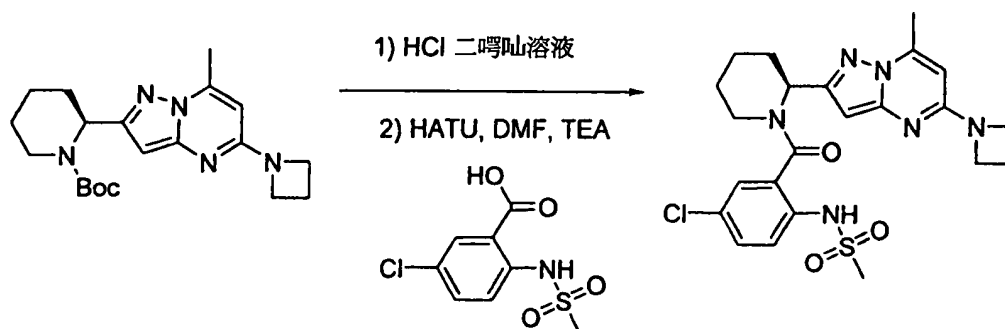
(S)-2-(7-甲基-5-(三氟甲基磺醯基氧基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯) (46mg, 0.1mmol) 溶於 THF (1mL)。加入氮唑 (68 μ L, 1mmol)。在 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫。溶於乙酸乙酯，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次，及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化(0-60% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 **49** (29mg, 78%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.96 (s, 1H), 5.84 (s, 1H),

5.44 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 11H).

LC/MS (m/z): 372.2 $[M+H]^+$

化合物 42



中間體 (S)-2-(5-(氮呔-1-基)-7-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (中間體 49) (29 mg, 0.078 mmol) 溶於 4N 的 HCl 二噁烷溶液 (1 mL) 且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。

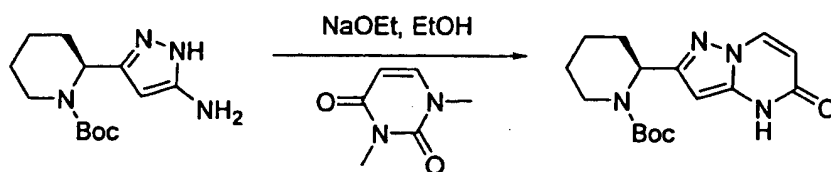
5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (20 mg, 0.082 mmol) 與 HATU (36 mg, 0.094 mmol) 混合且溶於無水 DMF (1 mL)。攪拌 1.5 小時。上面胺溶於無水 DMF (1 mL) 且加到反應中。加入 TEA (44 μ L, 0.312 mmol)。攪拌 12 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次，及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 42 (24 mg, 61% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (m, 3H), 6.15-5.92 (m, 2H), 4.90-4.58 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 4H), 3.42 (m,

1H), 3.01 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 503.3 $[M+H]^+$

中間體 51

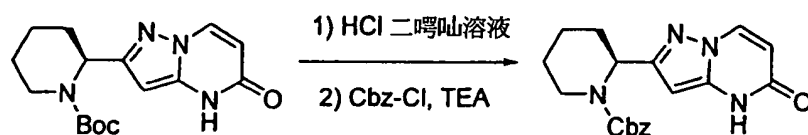


中間體 4 (1.33 g, 5 mmol) 與二甲基尿嘧啶 (771 mg, 5.5 mmol) 在無水 EtOH (12 mL) 中混合。加入 3M 乙氧化鈉的乙醇 (5.83 mL, 17.5 mmol) 溶液。在 90℃ 攪拌 3 小時。冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次，及用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化 (0-60% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 51 (1.27 g, 80% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 11H).

LC/MS (m/z): 319.0 $[M+H]^+$

中間體 52



中間體 **51** ((S)-2-(5-側氧基-4,5-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯) (1.35 g, 4.27 mmol) 溶於 4 N 的 HCl 二嗎啉溶液 (10 mL) 且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮，且在高真空下乾燥。與 THF (20 mL) 和 TEA (1.8 mL, 12.8 mmol) 混合。逐滴加入 Cbz-Cl (630 μ L, 4.48 mmol)。攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮，提供固體，其接著懸浮於 DCM/己烷 (4 mL : 80 mL) 混合物中。收集固體，且在高真空下乾燥，以提供中間體 **52** (1.25 g, 83% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 4H).

中間體 **53**

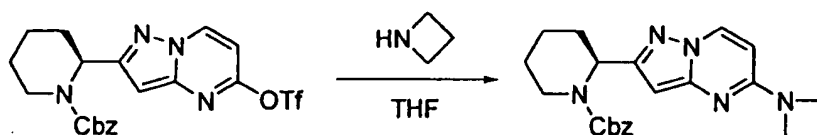


中間體 **52** ((S)-2-(5-側氧基-4,5-二氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (462 mg, 1.31 mmol) 溶於無水 DCM (10 mL) 且在氮氣下攪拌。加入吡啶 (530 μ L,

6.55 mmol)。逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (441 μ L, 2.62 mmol)。攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮。溶於乙酸乙酯，且用 5% 檸檬酸水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用矽膠管柱純化 (0-20% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體 53 (577 mg, 90% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 4H).

中間體 54



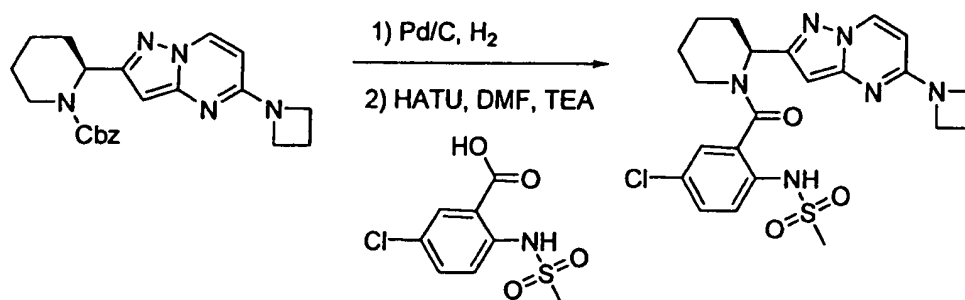
中間體 53 ((S)-2-(5-(三氟甲基磺醯基氧基)吡唑並 [1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (115 mg, 0.237 mmol) 溶於 THF (1 mL) 中。加入氮坦 (161 μ L, 2.37 mmol)。在 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮，提供中間體 54 (78 mg, 84% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 6.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.03

(m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.86 (m, 1H),
1.64-1.49 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 392.3 $[M+H]^+$

化合物 43



中間體 **54** ((S)-2-(5-(氮呔-1-基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (78mg) 溶於 MeOH 中，加入 Pd/C，且在 H₂(g) 氛圍下攪拌 1 小時。透過矽藻土過濾和在減壓下濃縮。

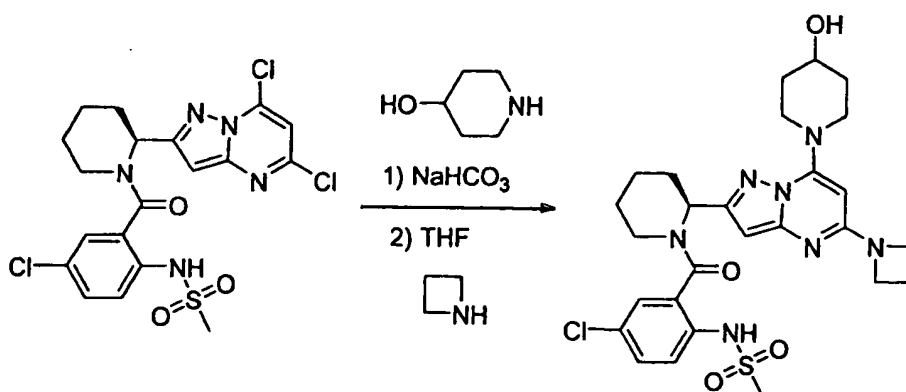
5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (51mg, 0.205mmol) 與 HATU (78mg, 0.205mmol) 混合且溶於無水 DMF (1mL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (1mL) 且加到反應中。加入 TEA (52uL, 0.374mmol)。攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 **43** (49mg, 54% 產率)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.75-8.45 (m, 1H), 7.68-7.43 (m, 3H), 6.20-6.12 (m, 2H), 6.02-5.95 (m, 1H), 4.90-4.50 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.98-

2.94 (m, 3H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78-1.45 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 489.2 $[M+H]^+$

化合物 44



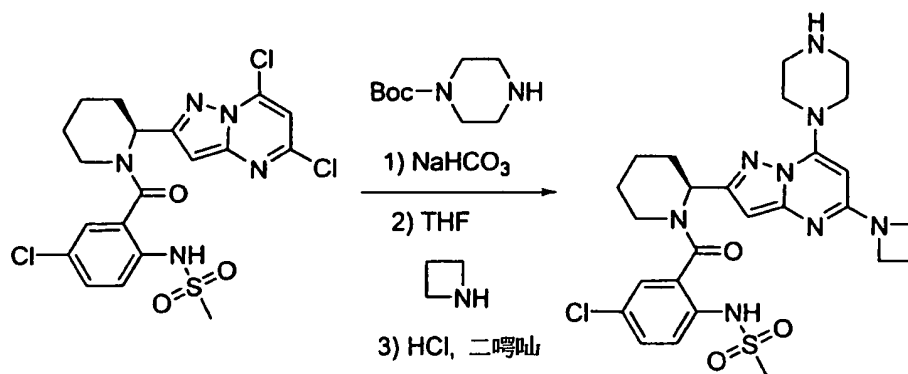
中間體 **56** ((S)-N-(4-氯-2-(2-(5,7-二氯吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺) (50mg, 0.1mmol) 溶於 THF (1.5mL)。加入羥基哌啶 (10mg, 0.1mmol) 和碳酸氫鈉 (10mg, 0.12mmol)。攪拌 1.5 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。溶於 THF (2mL)。加入氮坦 (68uL, 1mmol)。在 70℃ 攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 **44** (28mg, 48% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.50-7.40 (m, 3H), 6.18-5.95 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 6H), 3.93 (m,

1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 588.3 $[M+H]^+$

化合物 45



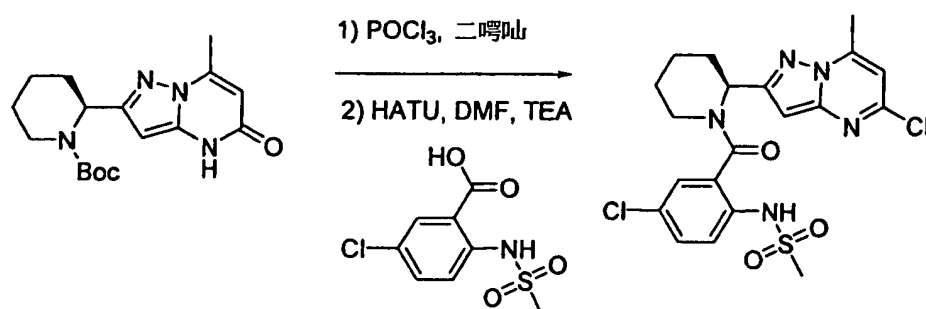
中間體 **56** ((S)-N-(4-氯-2-(2-(5,7-二氯吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺) (50mg, 0.1mmol) 溶於 THF (1.5mL) 中。加入 Boc-哌啶(17mg, 0.1mmol)和碳酸氫鈉(10mg, 0.12mmol)。攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。溶於 THF (1.5mL)中。加入氮坦(68uL, 1mmol)。在 70℃攪拌 2.5 小時。在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。溶於 4N 的 HCl 二噁山溶液(2mL)且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 **45** (26.9mg, 44%產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.50-7.40 (m, 3H), 6.28-6.04 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.42 (m, 4H), 4.15 (m, 4H),

3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 4H),
3.04 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.38-2.09 (m, 2H), 1.75-1.60
(m, 4H).

LC/MS (m/z): 573.3 $[M+H]^+$

中間體 55

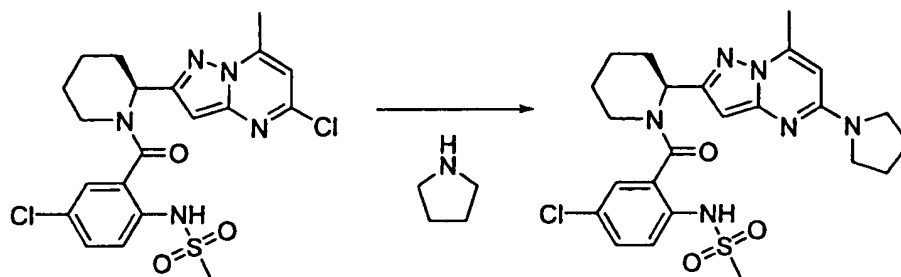


中間體 45 (S)-2-(7-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶並
[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (100mg, 0.3mmol)
與 POCl_3 (1mL) 混合且在 110°C 攪拌 1 小時。在減壓下濃
縮。溶於乙腈中，且加入少量 MeOH 。在 0°C 攪拌 30 分鐘
。收集固體，且在高真空下乾燥。

5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (47mg, 0.187mmol) 與
 HATU (71mg, 0.187mmol) 混合且溶於無水 DMF (1mL)。攪
拌 1 小時。胺鹽酸 (49mg, 0.17mmol) 溶於無水 DMF (1mL)
且加到反應中。加入 TEA (71 μL , 0.51mmol)。攪拌 16 小
時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和氯化鈉水溶液清洗 2 次。
有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用
矽膠管柱純化 (0-50% EtOAc 的己烷溶液)，以提供中間體
55 (57mg, 39% 產率)。

LC/MS (m/z): 482.2 $[M+H]^+$

化合物 46

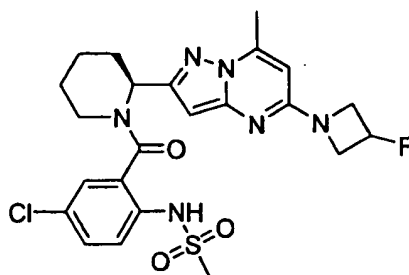


中間體 **55** (S)-N-(4-氯-2-(2-(5-氯-7-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺 (19 mg, 0.039 mmol) 溶於 THF (1.5 mL) 中。加入吡咯啉 (33 μ L, 0.39 mmol)。在 70 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 **46** (13.9 mg, 56% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.49 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.35-6.10 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.50-5.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.38-2.09 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 517.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 47

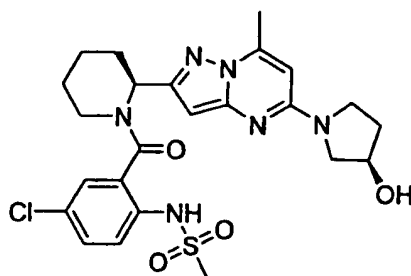


使用如合成化合物 **46** 所述之相同程序，除了以氟氮呋置換吡咯啉以提供化合物 **47** (13.9 mg, 56%)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.50 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H).

LC/MS (m/z) : 521.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 48

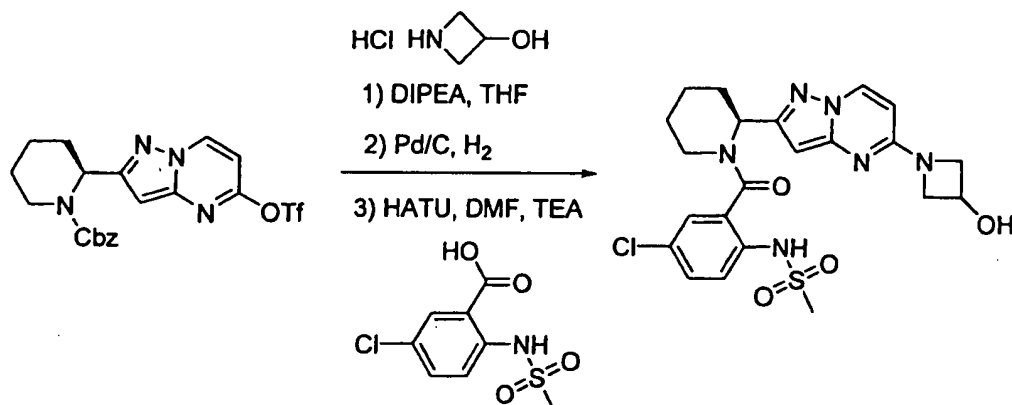


使用如合成 46 所述之相同程序化合物，除了以(R)-羟基吡咯啉置換吡咯啉以提供化合物 48 (6.5mg, 26%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.50 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.81-3.45 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 4H).

LC/MS (m/z) : 533.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 49



中間體 **53** ((S)-2-(5-(三氟甲基磺基氧基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯) (57.7mg, 0.118mmol) 溶於 THF (1mL)。加入 3-羥基氮呖 HCl (129mg, 1.18mmol) 和 DIPEA (247μL, 1.42mmol)。在 70℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。溶於 MeOH 中，加入 Pd/C，且在 H₂(g) 氛圍下攪拌 1 小時。透過矽藻土過濾和在減壓下濃縮。

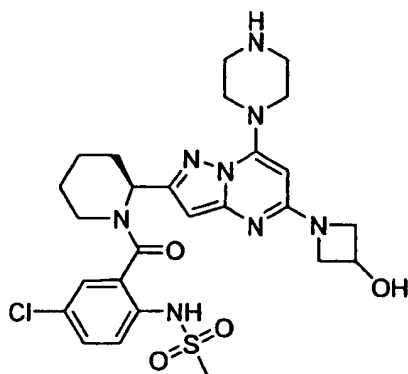
5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (32mg, 0.13mmol) 與 HATU (49mg, 0.13mmol) 混合且溶於無水 DMF (1mL)。攪拌 1 小時。氫化產物溶於無水 DMF (1mL) 且加到反應中。加入 TEA (41μL, 0.295mmol)。攪拌 2 小時。用乙酸乙酯稀釋，且用飽和的碳酸氫鈉水溶液及飽和的氯化鈉水溶液清洗。有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **49** (35mg, 48% 產率)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.85-8.50 (m, 1H), 7.66-

7.43 (m, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.18-6.12 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76-1.45 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 505.2 $[M+H]^+$

化合物 50

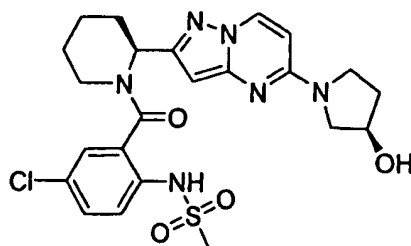


使用如合成化合物 45 所述之相同程序，除了替代相對應試劑以提供化合物 50 (11mg, 35%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.50-7.40 (m, 3H), 6.28-6.04 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.14 (m, 6H), 3.74 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.38-2.09 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 589.2 $[M+H]^+$

化合物 51

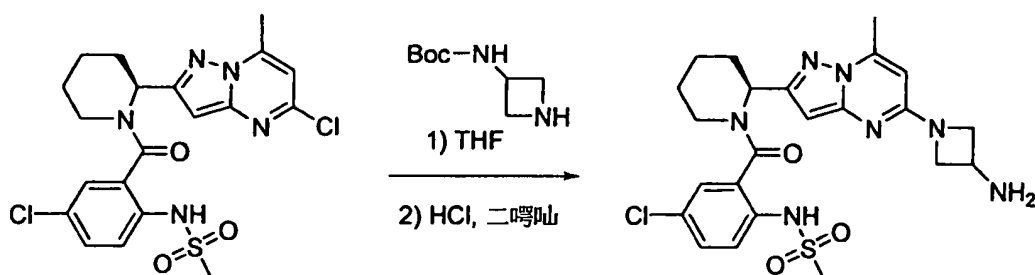


使用如合成化合物 **49** 所述之相同程序，自中間體 **53** 開始，除了使用適當的 (R)-羥基吡咯啶，得到化合物 **51** (29mg, 46%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.92-8.60 (m, 1H), 7.67-7.44 (m, 3H), 6.59 (m, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 3H), 1.77-1.45 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 **52**



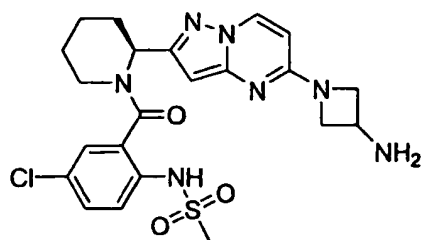
中間體 **55** (S)-N-(4-氯-2-(2-(5-氯-7-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺 (10mg, 0.021mmol) 溶於 THF (2mL)。加入 3-N-Boc-胺基氮呋 (36mg, 0.21mmol)。在 70℃ 攪拌 2 小時。在減壓下濃縮。溶於 4N 的 HCl 二噁呋溶液 (2mL) 且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化以提供化合物 **52** (10mg, 75% 產率)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.51 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.40 (m,

1H), 2.99 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.38-2.05 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 518.3 $[M+H]^+$

化合物 53

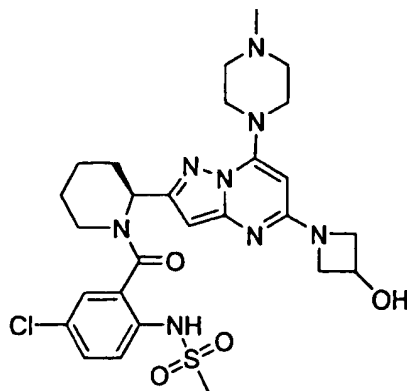


使用如製備化合物 46 所述之程序，以提供化合物 53 (36 mg, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90-8.58 (m, 1H), 7.67-7.44 (m, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 504.2 $[M+H]^+$

化合物 54



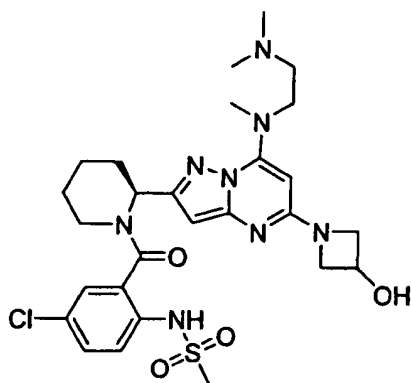
使用如製備化合物 44 所述之程序，以提供化合物 54

(6 mg, 17%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.49 (m, 3H), 6.28-6.04 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.55 (m, 4H), 4.14 (m, 3H), 3.70-3.45 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.38-2.09 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 603.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 55

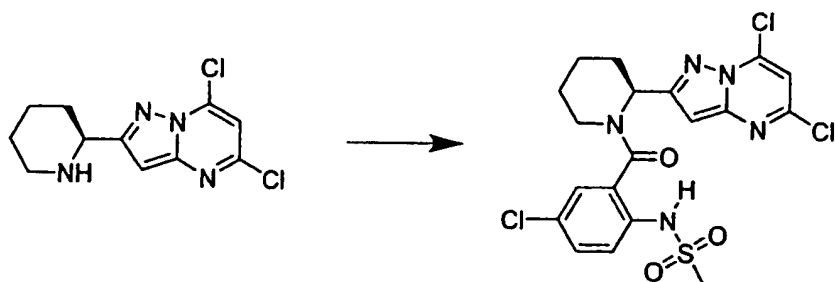


使用如製備化合物 44 所述之程序，以提供化合物 55 (1.1 mg, 4%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.50-7.40 (m, 3H), 6.08-5.85 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.91-2.70 (m, 5H), 2.45-2.25 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H).

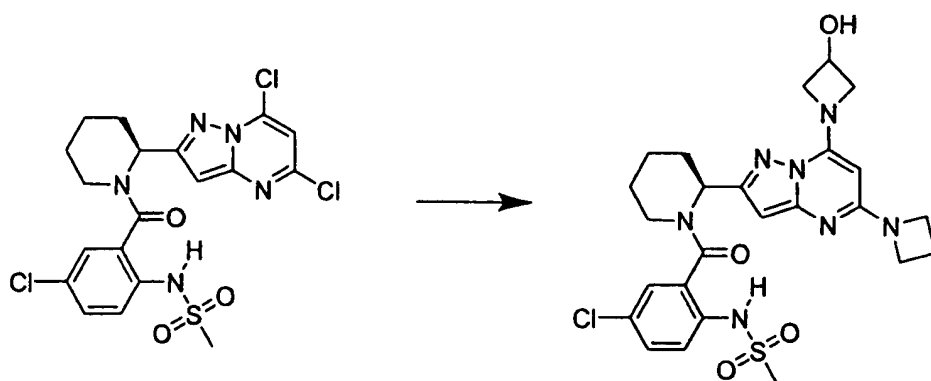
LC/MS (m/z): 605.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 56



將草醯氯 (2 M 在 DCM 中, 6 ml, 12 mM) 和 DMF (5 微升) 加到 (5-氯-2-(甲基磺醯胺基) 苯甲酸) (0.7 g, 2.8 mM) 的 DCM (6 ml) 懸浮液中且在室溫攪拌 3 小時。在真空下移除揮發物, 且殘留物溶於 DCM (20 ml) 中。用冰-水浴冷卻, 加入胺中間體 **64** (0.78 g, 2.54 mM) 和 Et_3N (0.55 g), 且攪拌 10 分鐘, 接著在室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物用 DCM (100 ml) 稀釋且用水清洗 3x。移除揮發物, 且殘留物在矽膠上純化 (己烷 / AcOEt = 1/1)。得到產物, 中間體 **56**, 其為無色油狀物, 75% 純度, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。

化合物 56



中間體 **56** (0.033 g, 0.065 mM) 與 3-羥基氮呋 (0.0071 g, 0.065 mM) 和 NaHCO_3 (0.1 ml, 等量飽和) 在 MeCN (4 ml) 中攪拌 2 小時。加入額外的 3-羥基氮呋

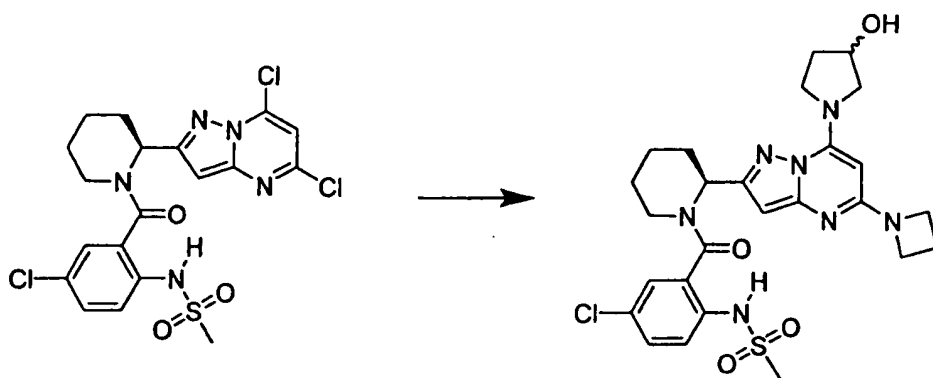
(0.0071 g, 0.065 mM), 且溶液受熱至 50℃ 達 1 小時。接著加入氮呔 (0.5 ml), 且溶液在 70℃ 攪拌 1 小時。在減壓下在 40℃ 移除揮發物, 且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H₂O 溶液, 梯度從 5% 至 95%), 提供化合物 56 (14 mg, 39%), 其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.8 (s, br., 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 6.05 (s, br., 2H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.9-2.05 (m, 9H), 1.96 (m, 4H), 1.71 (s, br., 2H), 1.60 (s, br., 2H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₄S 理論值: 559.18. 發現值 560.23

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.24, 98%.

化合物 57



中間體 56 (0.030 g, 0.059 mM) 與 3-羥基吡咯啉 (0.0051 g, 0.065 mM) 和 NaHCO₃ (0.2 ml, 等量飽和) 在 MeCN (4 ml) 中攪拌 2 小時。加入額外的 3-羥基氮呔 (0.0051 g, 0.065 mM), 且溶液受熱至 50℃ 達 1 小時。接著加入氮呔 (0.5 ml), 且溶液在 70℃ 攪拌 1 小時。在減壓下

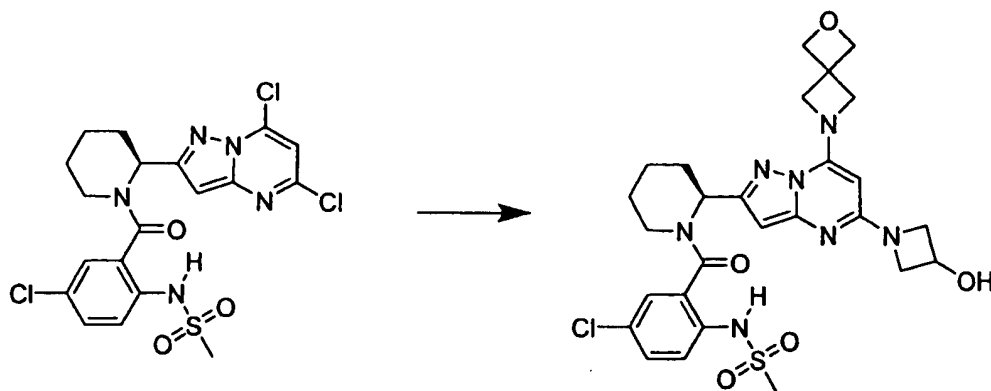
在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 5% 至 95%) 提供化合物 57 (17 mg, 50%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.8 (s, br., 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 6.05 (s, br., 2H), 4.79 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.9-2.05 (m, 11H), 1.96 (m, 4H), 1.71 (s, br., 2H), 1.61 (s, br., 2H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S 理論值：573.19. 發現值 574.30

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.41, 98%.

化合物 58



中間體 56 (0.034 g, 0.067 mM) 與 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷 (0.006 g, 0.067 mM) 和 NaHCO₃ (0.2 ml, 等量飽和) 在 MeCN (4 ml) 中攪拌 2 小時。加入額外的 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷 (0.006 g, 0.067 mM)，且溶液受熱至 50℃ 達 1 小時。接著加入 3-羥基氮唑 HCl-鹽 (0.3 g) 和 Et₃N (0.2 ml) 入，且溶液在 70℃ 攪拌 1 小時。在減壓下在 40℃ 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的

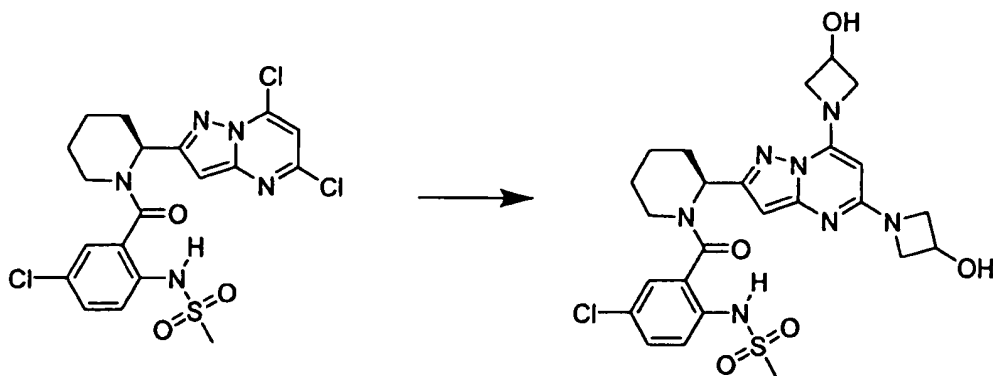
H₂O 溶液，梯度從 5%至 95%)提供化合物 **58** (2.1 mg, 5%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.95 (s, br., 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 5.6 (s, br., 2H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.51 (s, br., 1H), 4.45-4.37 (m, 3H), 4.12 (t, J = 8, 1H), 3.68-6.65 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.05-1.87 (m, 10H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, br., 2H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₂ClN₇O₅S 理論值: 601.19. 發現值 602.27

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.92, 98%.

化合物 59



中間體 **56** (0.034 g, 0.067 mM)與 3-羥基氮唑 HCl-鹽 (0.148 g)和 Et₃N (0.18 ml)在 MeOH (4 ml)中在 70℃攪拌 16 小時。在減壓下在 40℃移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化(MeCN 的 H₂O 溶液，梯度從 5%至 95%)，提供化合物 **59** (7.8 mg, 20%)，其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

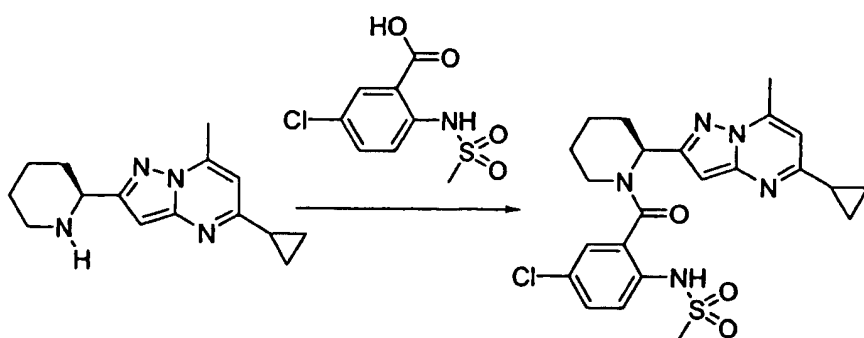
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.20 (s, br., 1H), 7.46-7.37

(m, 3H), 5.80 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, br., 1H), 4.67 (s, br., 1H), 4.52-4.38 (m, 3H), 4.09 (t, $J = 7.6$, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.25-2.60 (m, br., 2H), 2.47-2.02 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 8H), 1.52-1.16 (m, 2H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_5S$ 理論值：575.17. 發現值 576.26

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.82, 98%.

化合物 60



2-甲磺醯胺基-5-氯苯甲酸 (0.1 g, 4.36 mmol)、HATU (0.15 g, 0.52 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將中間體 31 (0.32 g, 1.25 mmol) 和三乙基胺 (0.17 ml) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化以提供化合物 60 (產量 0.56 g, 90%)。

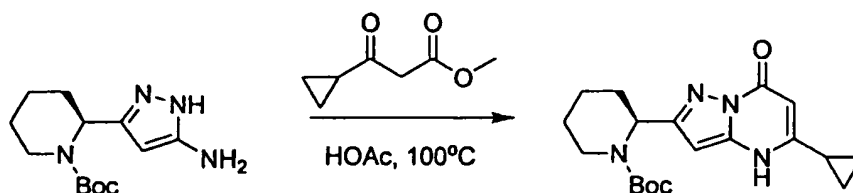
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.40 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.4 (s, br., 1H), 6.38 (s, br., 1H), 6.05 (s, br., 1H), 4.95 (s, br., 1H), 4.40 (s, br., 1H), 3.06 (s, br., 1H), 2.86 (s,

3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (s, br., 4H), 1.60 (s, br., 2H), 1.45 (s, br., 2H), 1.00 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$ 理論值：487.14. 發現值 488.19

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.84, 98%.

中間體 57

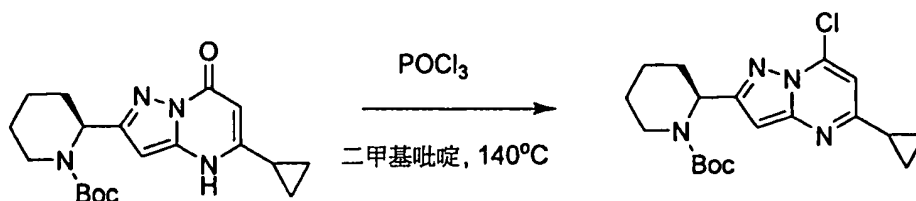


中間體 4 (5 g, 0.02 mol) 在 HOAc (20 mL) 中用 3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯 (14g, 0.1 mmol) 處理，且混合物在 100°C 攪拌整夜。混合物被濃縮，且經由 SiO_2 管柱層析法純化 (40 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% EtOAc/己烷梯度)，以提供中間體 57 (4 g, 83%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{19}H_{26}N_4O_3$ 理論值：359.20. 發現值 359.10

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.45, 98%

中間體 58



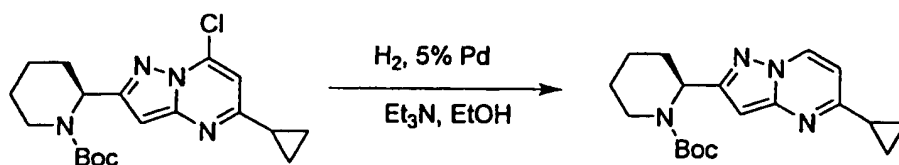
起始材料中間體 57 (400 mg, 1.1 mol) 溶於二甲基吡

啖 (5 ml) 中，將 POCl_3 (340 mg, 2.2 mmol) 加到混合物中，且混合物在 140°C 受熱。反應在 30 分鐘內結束。混合物被濃縮，且經由 SiO_2 管柱層析法純化 (40 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% EtOAc/己烷梯度)，以提供中間體 **58** (388 mg, 92%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論值：377.17. 發現值 377.11

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 3.21, 98%

中間體 **59**

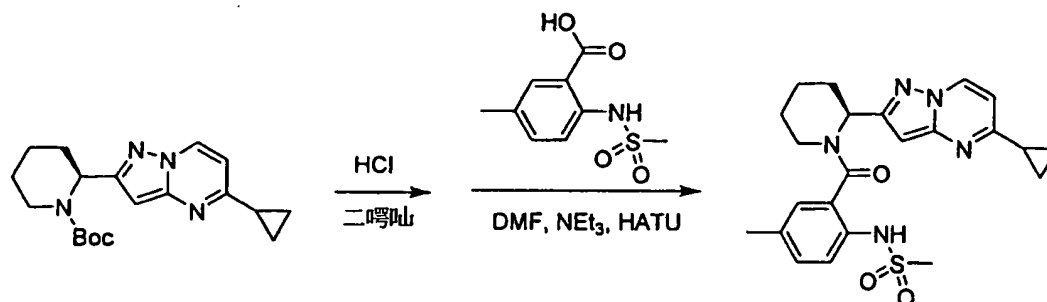


起始材料中間體 **58** (400 mg, 1.1 mmol) 溶於 EtOH (10 ml) 中，將 5% Pd/C (20 mg, 0.053 mmol) 和 Et_3N (0.5 ml) 加到混合物中。混合物在氫氣球下在室溫受熱 1.5 小時。混合物被過濾，且濾液被濃縮，及經由 SiO_2 管柱層析法純化，以提供中間體 **59** (283 mg, 80%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 理論值：343.21. 發現值 343.13

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.93, 98%

化合物 **61**



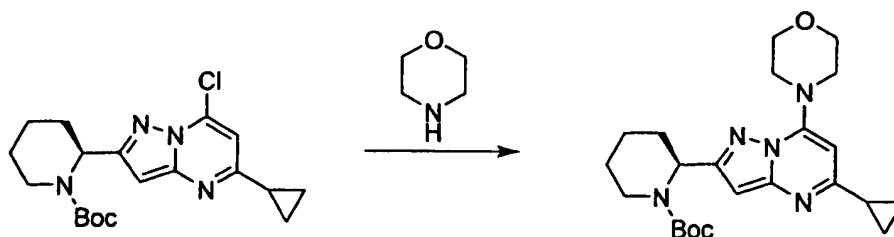
起始材料中間體 **59** (283 mg) 溶於 10 ml 二噁咄中，將濃 HCl (1 ml) 加到溶液中。反應在 30 分鐘內結束，蒸發溶劑，且殘留物用於下一步驟。2-甲磺醯胺基-5-甲基苯甲酸 (55 mg, 0.24 mmol)、HATU (122 mg, 0.32 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將前步驟之粗製產物 (50 mg, 0.16 mmol) 和三乙基胺 (50 μ l) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 20 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **61** (產量 31 mg, 43 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.23-6.22 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.13 (s, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 454.56. 發現值 454.13

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.89, 98%

中間體 **60**

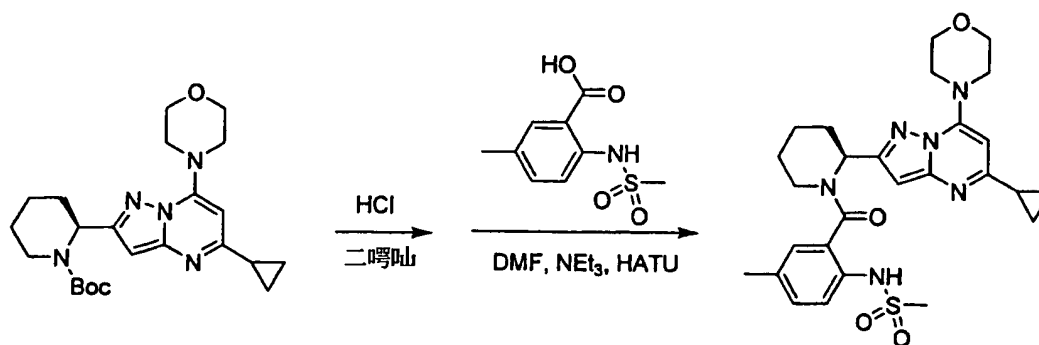


起始材料中間體 **58** (200 mg, 0.55 mmol) 溶於咪啉 (10 ml) 中，混合物在室溫攪拌 30 分鐘。混合物被濃縮，且經由 SiO_2 管柱層析法純化，以提供中間體 **60** (200 mg, 88%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 理論值：428.26. 發現值 428.17

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.90, 98%

化合物 62



起始材料中間體 **60** (200 mg) 溶於 10 ml 二噁啉中，將濃 HCl (1 ml) 加到溶液中。反應在 30 分鐘內結束，蒸發溶劑，且殘留物用於下一步驟。2-甲磺醯胺基-5-甲基苯甲酸 (43 mg, 0.19 mmol)、HATU (95 mg, 0.26 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將前步驟之粗製產物 (50 mg, 0.13 mmol) 和三乙基胺 (50 μl) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑

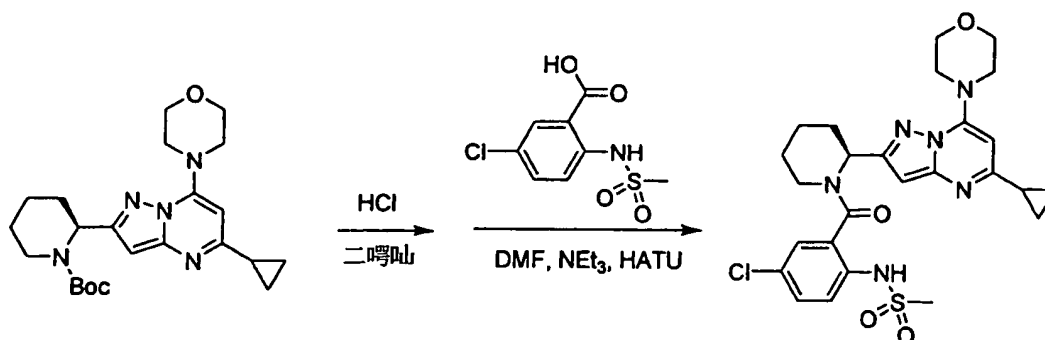
。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **62** (產量 37 mg, 45 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.40 (bs, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 6H), 3.70 (bs, 4H), 2.95 (bs, 4H), 2.38-2.10 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.08-1.03 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 539.24. 發現值 539.27

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.60, 98%

化合物 63



起始材料中間體 **60** (200 mg) 溶於 10 ml 二噁咄中，將濃 HCl (1 ml) 加到溶液中。反應在 30 分鐘內結束，蒸發溶劑，且殘留物用於下一步驟。2-甲磺醯胺基-5-氯苯甲酸 (20 mg, 0.08 mmol)、HATU (38 mg, 0.1 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將前步驟之粗製產物 (20 mg, 0.05 mmol) 和三乙基胺 (40 μl) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **63** (產量 9 mg,

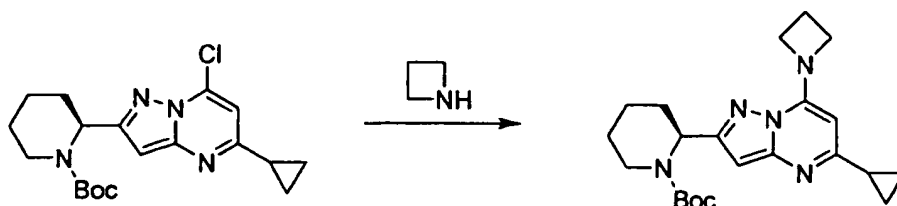
26 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : δ 8.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.51 (s, 2H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值 : 559.18. 發現值 559.24

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.74, 98%

中間體 61

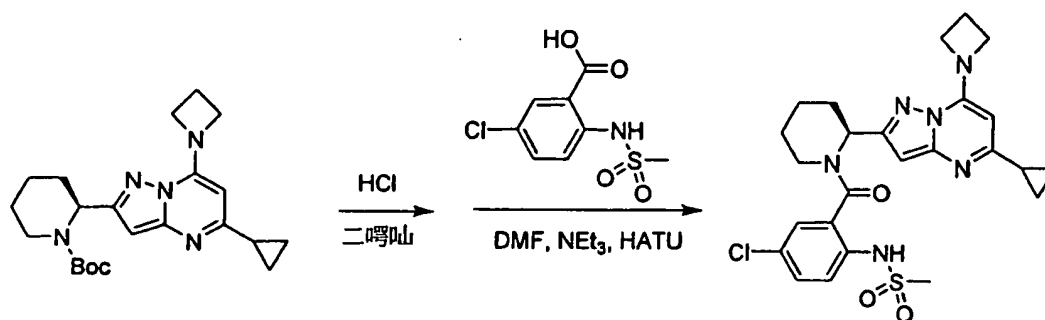


起始材料中間體 58 (0.46 g) 溶於氮呔 (2 g) 中，混合物在室溫攪拌 30 分鐘。混合物被濃縮，且經由 SiO_2 管柱層析法純化，以提供中間體 61 (0.4 g, 83%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ 理論值 : 398.25. 發現值 398.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.25, 98%

化合物 64



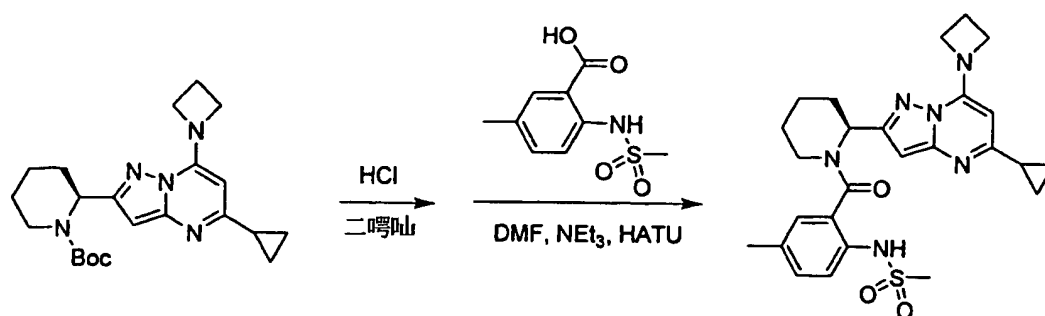
起始材料中間體 **61** (400 mg) 溶於 10 ml 二噁烷中，將濃 HCl (1 ml) 加到溶液中。反應在 30 分鐘內結束，蒸發溶劑，且殘留物用於下一步驟。2-甲磺酰氨基-5-氯苯甲酸 (45 mg, 0.18 mmol)、HATU (93 mg, 0.25 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將前步驟之粗製產物 (50 mg, 0.12 mmol) 和三乙基胺 (50 μ l) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **64** (產量 37 mg, 80 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.32 (bs, 1H), 7.16 (bs, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.44 (bs, 6H), 2.84 (bs, 4H), 2.44-2.38 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 529.17. 發現值 529.19

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.16, 98%

化合物 **65**

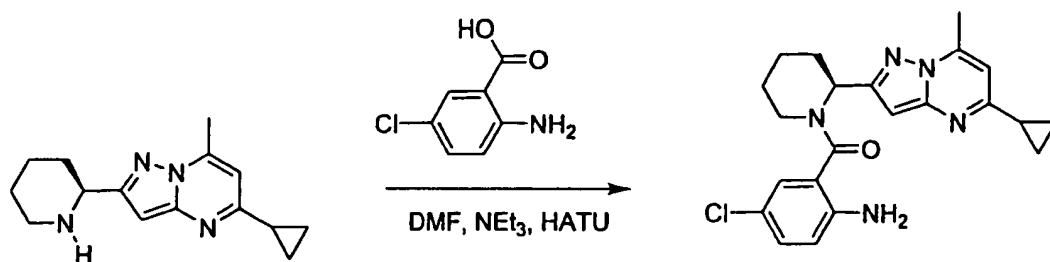


起始材料中間體 **61** (400 mg) 溶於 10 ml 二噁咄中，將濃 HCl (1 ml) 加到溶液中。反應在 30 分鐘內結束，蒸發溶劑，且殘留物用於下一步驟。2-甲烷磺醯胺基-5-甲基苯甲酸 (41 mg, 0.18 mmol)、HATU (93 mg, 0.25 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將前步驟之粗製產物 (50 mg, 0.12 mmol) 和三乙基胺 (50 μ l) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **65** (產量 44 mg, 64 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.28 (bs, 1H), 7.11 (bs, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.46 (bs, 6H), 3.23-3.21 (m, 4H), 2.89 (bs, 3H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.60 (bs, 3H), 0.92-0.90 (m, 4H).
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 509.23. 發現值 509.21

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.12, 98%

中間體 **62**

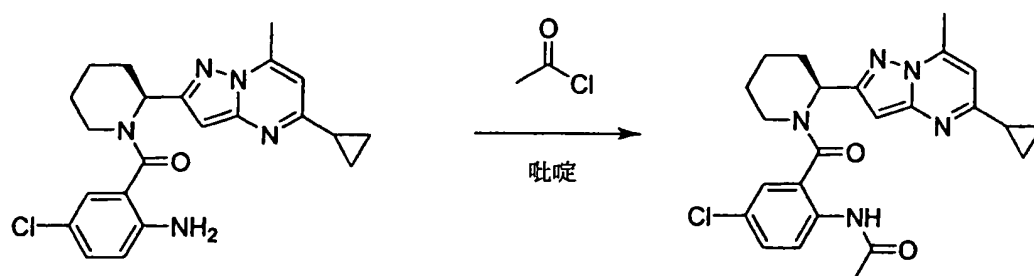


2-胺基-5-氯苯甲酸 (55 mg, 0.32 mmol)、HATU (152 mg, 0.4 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，將中間體 31 (50 mg, 0.2 mmol) 和三乙基胺 (50 μ l) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供中間體 62 (產量 54 mg, 68 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_5O$ 理論值：410.17. 發現值 410.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 3.06, 98%

化合物 66



在室溫，將乙醯氯 (11 mg, 0.14 mmol) 加到中間體 62 (49 mg, 0.12 mmol) 的吡啶 (2.0 mL) 溶液中，反應在 5 分鐘內結束。在減壓下和在 40°C 移除揮發物，且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液，梯度從 0% 至 95%)，提供化合物 66 (46 mg, 85%)，其在冷凍乾燥之後

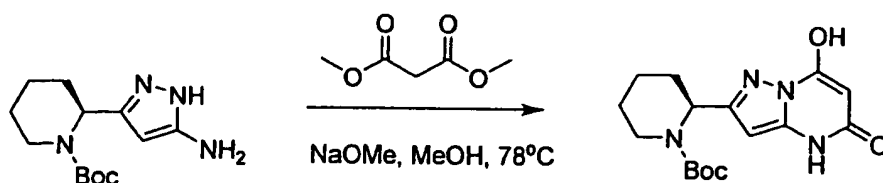
為白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.49-7.38 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (bs, 3H), 2.20 (bs, 3H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.63 (bs, 2H), 1.50 (bs, 2H), 1.03 (s, 1H), 1.01 (s, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 理論值: 452.18. 發現值 452.04

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.93, 98%

中間體 63

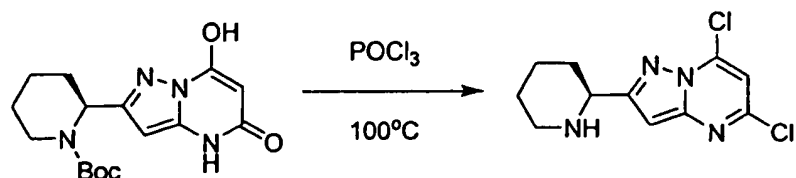


中間體 4 (3 g, 0.02 mol) 溶於 MeOH (30 ml), 於溶液中加入丙二酸二甲酯 (2.6 ml, 0.02 mmol) 和 10% NaOMe 的 MeOH (25 ml, 0.1 mmol) 溶液。反應混合物在 78°C 受熱 5 小時。蒸發溶劑, 殘留物再次溶於 EtOAc (20 mL) 中, 加入 HOAc 使得溶液稍微呈酸性、用鹽水清洗, 蒸發有機溶劑, 殘留物藉由矽膠管柱層析法予以純化, 以提供中間體 63 (3 g, 78%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 理論值: 335.16. 發現值 335.05

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.82, 98%

中間體 64

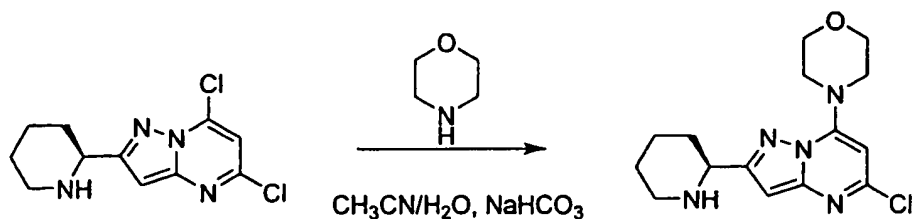


中間體 63 (10 g) 加到純淨 POCl_3 (25 ml) 中，反應混合物在 100°C 受熱 3 小時。蒸發溶劑，將 MeOH 加到殘留物中，直到無氣泡形成。接著將 30 mL 乙腈加到上面殘留物中，有機固體從混合物中沈澱出來，提供中間體 64 (7.4 g, 92%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$ 理論值：271.04. 發現值 271.07

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.78, 98%

中間體 65

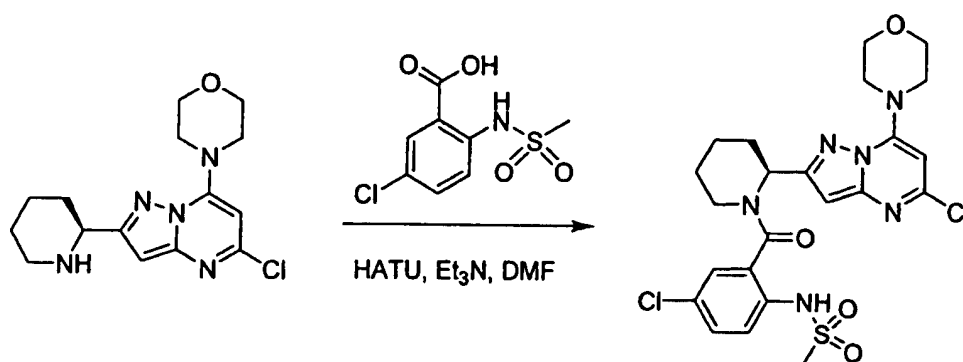


中間體 64 (4.2 g, 15.5 mmol) 加到 CH_3CN (40 ml) 和 H_2O (40 ml) 中，將 NaHCO_3 (2.6 g, 31 mmol) 和 咪啉 (1.35 g, 15.5 mmol) 加到上面混合物中。反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘，蒸發溶劑，且將 20 ml 的 DCM 加到殘留物中，混合物被過濾，且濾液被蒸發，以提供中間體 65 (4.5 g, 91%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}ClN_5O$ 理論值：322.14. 發現值
322.10

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.81, 98 %

中間體 66

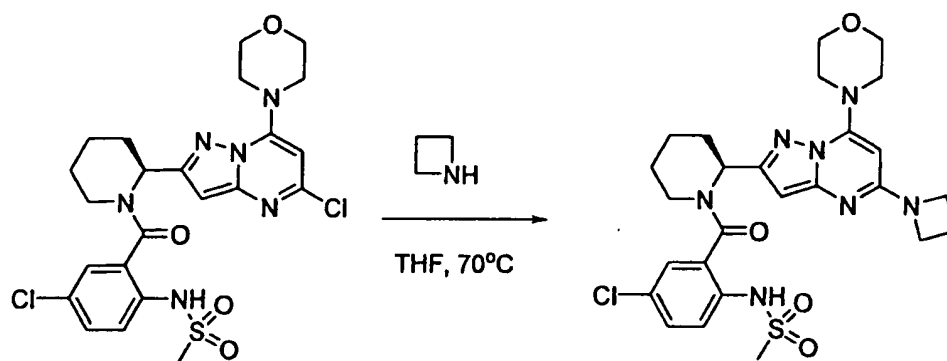


2-胺基-5-氯苯甲酸 (5 g, 19.94 mmol)、HATU (9.5 ,
24.92 mmol) 溶於無水 DMF (50 ml) 中。活化 1 小時之後，
將中間體 65 (4 g, 12.46 mmol) 和三乙基胺 (6.93 ml) 加到
上面溶液。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除
溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 66 (
產量 4.7 g, 68 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ 理論值：553.11. 發
現值 553.16

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.72, 98 %

化合物 67



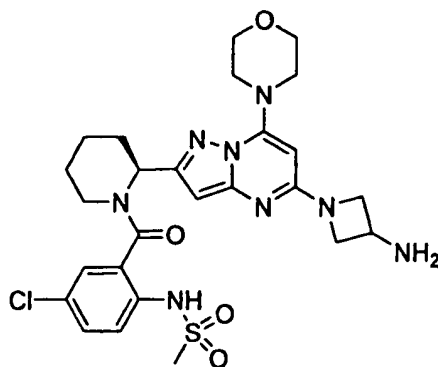
中間體 **66** (7 g, 12.66 mmol) 溶於氮呔 (8 g) 中，混合物在 70°C 攪拌 30 分鐘。混合物被濃縮，且經由 SiO₂ 管柱層析法純化，以提供化合物 **67** (6 g, 83%)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.46 (bs, 3H), 6.13-5.85 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.91-3.89 (m, 5H), 3.53 (bs, 5H), 3.31-3.30 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 5H).

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S 理論值: 574.19. 發現值 574.19

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.32, 98%

化合物 68



標題化合物以如針對化合物 **52** 所述之類似方式製備

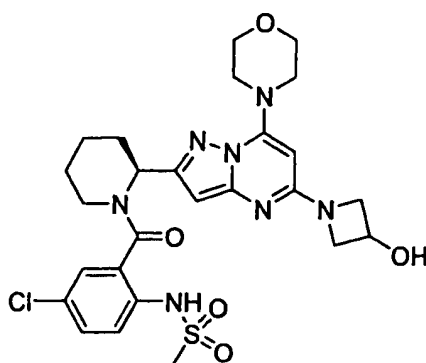
，起始自中間體 66。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.35 (bs, 3H), 5.95 (bs, 2H), 4.41-4.37 (m, 3H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 3H), 4.03-3.80 (m, 5H), 3.80 (bs, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 589.20. 發現值 589.30

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.20, 98%

化合物 69



標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。

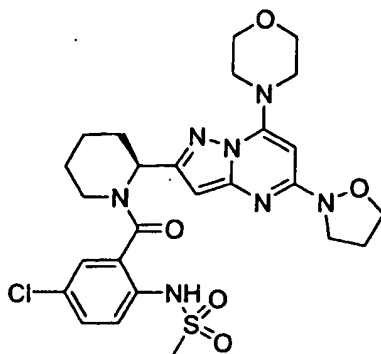
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.34 (bs, 4H), 5.28 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 4H), 3.83-3.81 (m, 8H), 3.46-3.39 (m, 6H), 2.89 (bs, 5H), 1.62 (bs, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 590.11. 發現值 590.18

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.2, 98%

化合物 70

標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。



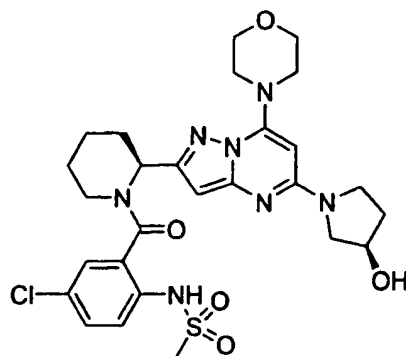
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.38 (bs, 4H), 6.03 (bs, 1H), 3.96-3.95 (m, 4H), 3.76-3.64 (m, 6H), 2.92 (bs, 6H), 2.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.63 (bs, 4H), 1.29-1.26 (m, 1H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值：590.19. 發現值 590.30

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.97, 98%

化合物 71

標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。



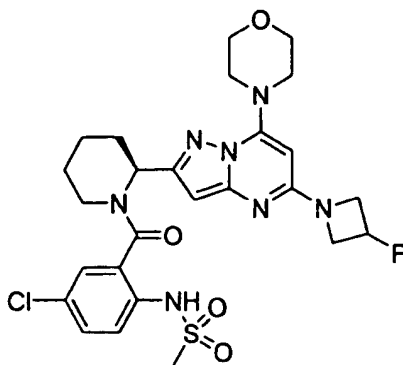
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.35-7.20 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 5.94-5.97 (bs, 1H), 3.83 (bs, 5H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.83 (bs, 4H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.29-1.94 (m, 5H), 1.60-1.51 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 604.20. 發現值 604.28

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.33, 98%

化合物 72

標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。



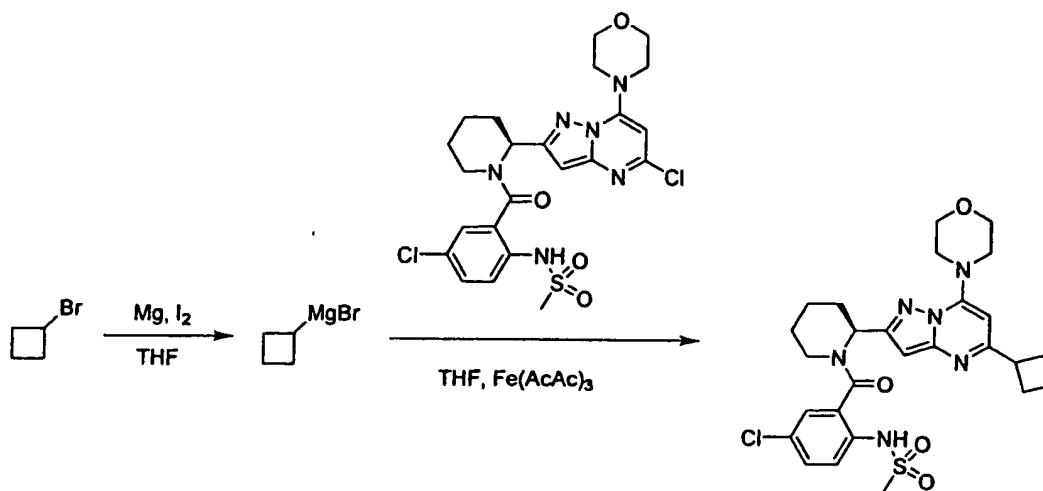
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.35 (bs, 4H), 6.05 (bs, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 4.28-4.06 (m, 2H),

4.04-3.81 (m, 5H), 3.83-3.61 (m, 7H), 2.89 (bs, 5H),
1.61-1.53 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}ClFN_7O_4S$ 理論值：592.18. 發現值 592.22

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.85, 98 %

化合物 73



溴化環丁基 (300 mg, 0.22 mmol) 溶於 THF (1 ml), 於混合物中加入 Mg (5 mg, 0.44 mmol) 和催化量的 I_2 。反應混合物在室溫攪拌 2 小時。於上面混合物中加入中間體 66 (10 mg, 0.018 mmol) 和 $Fe(AcAc)_3$ (0.005 mmol)。反應混合物在室溫攪拌整夜。在減壓下和在 $40^\circ C$ 移除揮發物, 且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液, 梯度從 0% 至 95%), 以提供化合物 73 (3 mg, 30%), 其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

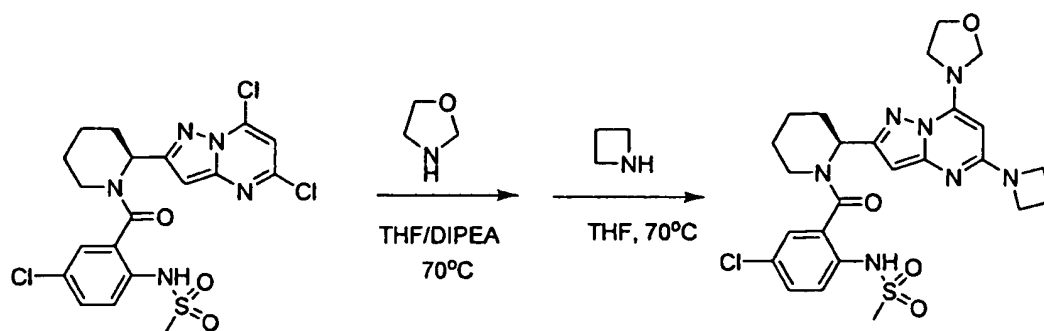
^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.39 (bs, 3H), 6.23 (bs, 2H), 4.46 (bs, 5H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.82-3.28 (m, 3H),

3.21-3.16 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{33}ClN_6O_4S$ 理論值：573.20. 發現值 573.22

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 3.00, 98%

化合物 74



中間體 56 (30 mg, 0.06 mmol) 溶於 THF (2 ml), 且於溶液中加入 1,3-氧氮啉 (4.4 mg, 0.06 mmol) 和 DIPEA (0.3 ml)。反應混合物在 70°C 受熱 2 小時。接著氮呔 (0.2 ml) 加到上面溶液中且在 70°C 受熱 2 小時。在減壓下和在 40°C 移除揮發物, 且得到的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (MeCN 的 H_2O 溶液, 梯度從 0% 至 95%), 以提供化合物 74 (20 mg, 62%), 其在冷凍乾燥之後為白色粉末。

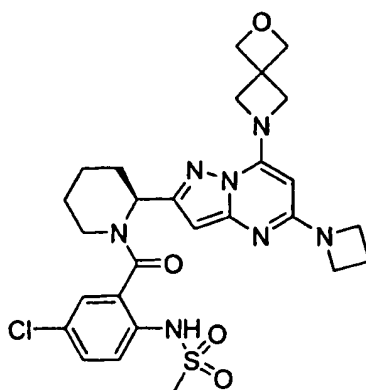
^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.49-7.47 (m, 4H), 7.37 (bs, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.22 (bs, 4H), 3.81 (bs, 3H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.74 (bs, 6H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_4S$ 理論值：560.18. 發現

值 560.17HPLC Tr (分鐘),純度 % : 2.06, 98 %

化合物 75

標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。



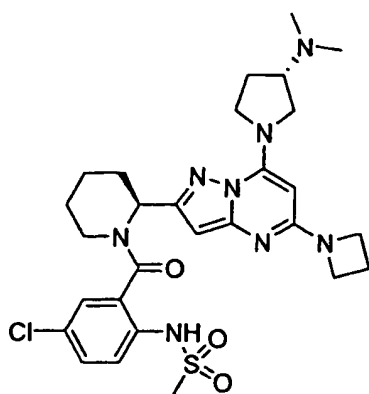
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : δ 7.50 (bs, 3H), 7.41 (s, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.31-4.27 (m, 6H), 3.75 (s, 1H), 3.07 (bs, 5H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.38 (bs, 2H), 2.17-2.03 (m, 3H), 1.74 (bs, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值 : 586.19. 發現值 586.16

HPLC Tr (分鐘),純度 % : 1.94, 98 %

化合物 76

標題化合物以如針對化合物 67 所述之類似方式製備，起始自中間體 64。



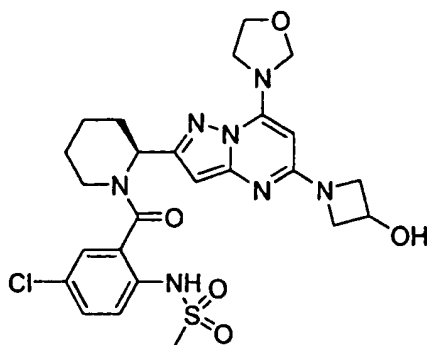
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.36 (bs, 3H), 7.29 (bs, 1H), 4.17 (bs, 8H), 3.94 (bs, 3H), 2.92 (bs, 8H), 2.53 (bs, 2H), 2.42 (bs, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.64 (bs, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 601.24. 發現值 601.08

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 1.79, 98%

化合物 77

標題化合物以如針對化合物 74 所述之類似方式製備，起始自中間體 56。



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.43 (bs, 3H), 7.37 (bs, 1H), 5.62 (bs, 3H), 4.53-4.49 (m, 3H), 4.22 (bs, 3H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.82 (bs, 3H), 3.06 (bs, 5H), 1.75 (bs,

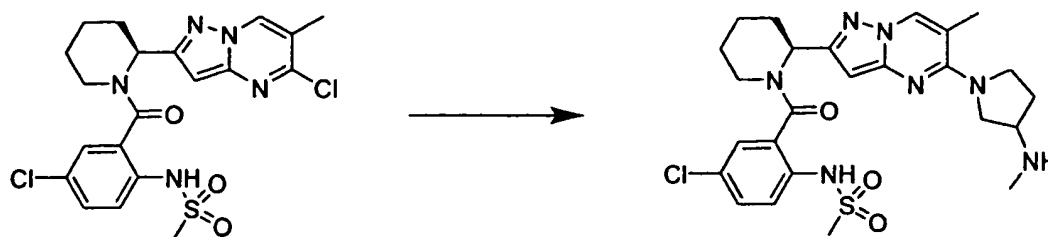
5H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_5S$ 理論值：576.17. 發現值 576.27

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.98, 98%

化合物 78

標題化合物以如針對化合物 85 所述之類似方式製備，起始自中間體 73。

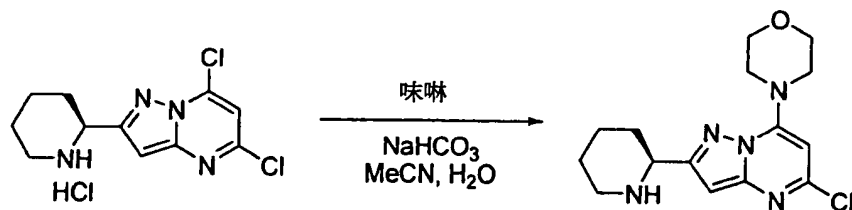


^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 5H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 5H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.03 (bs, 2H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.55 (s, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 理論值：546.20. 發現值 546.28

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.96, 98%

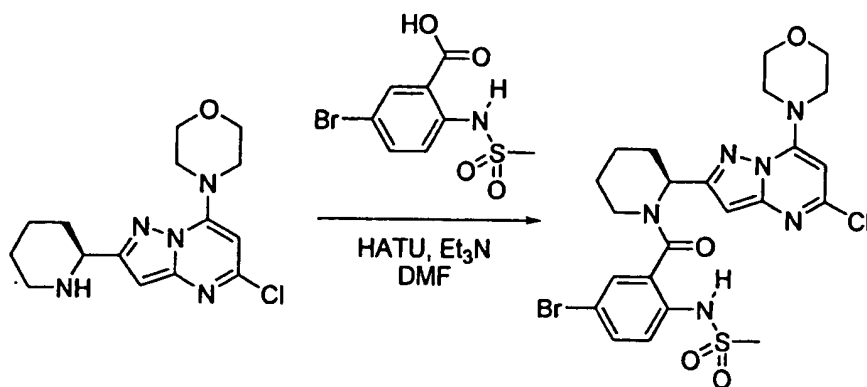
中間體 67



將咪啉 (56.8 μL , 0.65 mmol) 和碳酸氫鈉 (109 mg, 1.30 mmol) 加到中間體 **64** (S)-5,7-二氯-2-(哌啶-2-基)吡唑並 [1,5-a]嘧啶鹽酸鹽 (200 mg, 0.65 mmol) 的乙腈 (1.65 mL) 和水 (1.65 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後，反應混合物在減壓下濃縮。粗製殘留物用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋，且得到的懸浮液被過濾。濾液在減壓下濃縮，以提供咪啉化合物，其為白色固體 (209 mg, 99%)。

LCMS (ESI) m/z 322.45 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.68$ 分鐘。

$R_f = 0.17$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2)。



將 HATU (297 mg, 0.78 mmol) 加到 5-溴-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (210 mg, 0.72 mmol) 的 DMF (3.3 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。1 小時之後，加入上面咪啉中間體 (209 mg, 0.65 mmol) 和三乙基胺 (227 μL , 1.63 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌 18 小時。反應混合物被分配在乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (150 mL) 之間，且分離層。

有機層用水 (150 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液 (50 mL)、及用飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (4 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 **67** (348 mg, 89%)，其為白色固體。

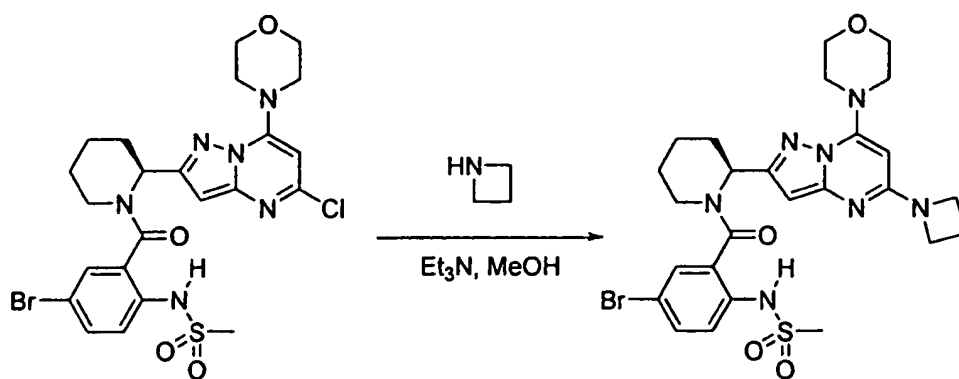
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.15-7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.49-6.14 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.14 (br s, 0.2 H), 4.51 (br s, 0.2 H), 4.01-3.51 (m, 9H), 3.33 (m, 1H), 2.95 (br s, 3H), 2.47-2.16 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.87-1.40 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 597.25 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.88 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.76, 99%.

R_f = 0.66 (EtOAc).

化合物 79



於中間體 **67** (30.0 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮唑 (57.0 mg, 1.00 mmol) 和三乙基胺 (279 μL , 2.00 mmol)，且反應混合物在 70°C 攪拌。1 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由

製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **79** (30.4 mg, 98 %), 其為白色固體。

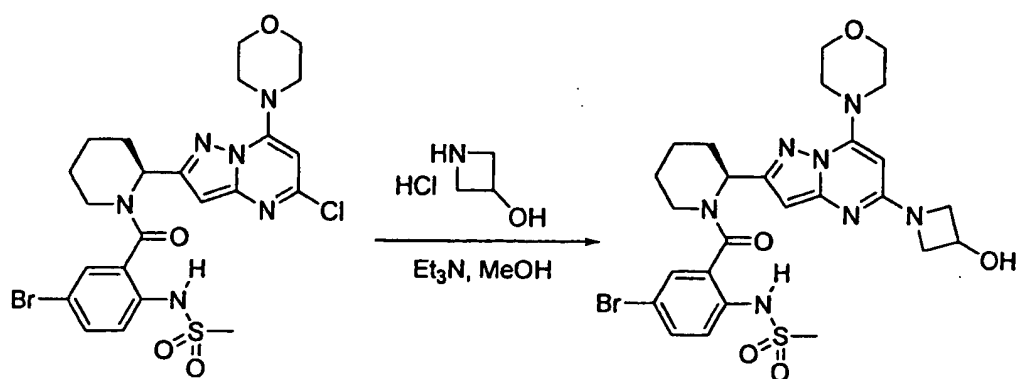
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9.34 (br s, 1 H), 7.64-7.30 (m, 3H), 6.10-5.85 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.75 (br s, 0.5H), 4.38 (br d, 0.5H), 4.20-3.00 (m, 16H), 2.45-1.30 (m, 8H).

LCMS (ESI) m/z 618.36 [M + H]⁺, t_R = 2.37 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.43, 99%.

R_f = 0.33 (EtOAc).

化合物 **80**



於中間體 **67** (30.0 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入 3-羥基氮呋鹽酸鹽 (110 mg, 1.00 mmol) 和三乙基胺 (279 μ L, 2.00 mmol), 且反應混合物在 70°C 攪拌。2 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **80** (28 mg, 99%), 其為

白色固體。

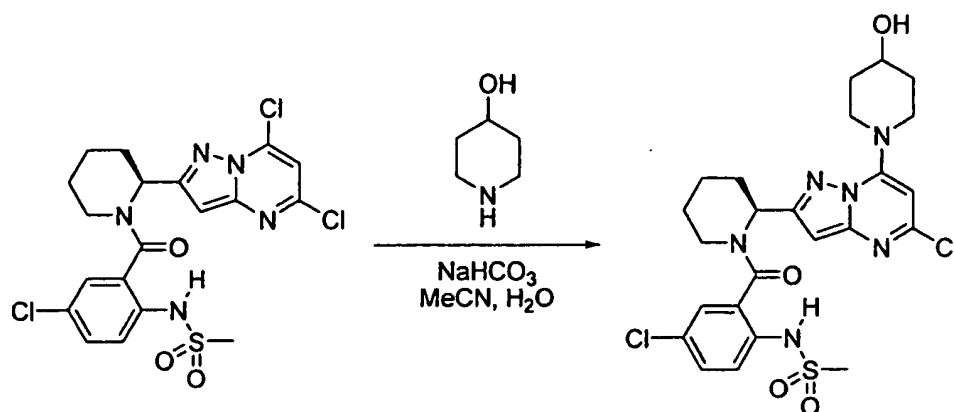
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 9.34 (br s, 1 H), 7.66-7.35 (m, 3H), 6.10-5.84 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.74 (br s, 0.5H), 4.58 (br s, 1H), 4.50-4.20 (m, 1.5H), 4.10-3.00 (m, 16H), 2.40-1.30 (m, 6H).

LCMS (ESI) m/z 634.34 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.25$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.19, 99%.

$R_f = 0.30$ (EtOAc).

中間體 68



將 4-羥基哌啶 (20.2 μL , 0.20 mmol) 和碳酸氫鈉 (33.0 mg, 0.40 mmol) 加到中間體 56 (100 mg, 0.20 mmol) 的乙腈 (0.50 mL) 和水 (0.50 mL) 溶液，且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後，反應混合物被分配在乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 之間，且分離層。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (50 mL)，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮，以提供中間體 68 (114 mg, 99%)，其為淺橙色固體。

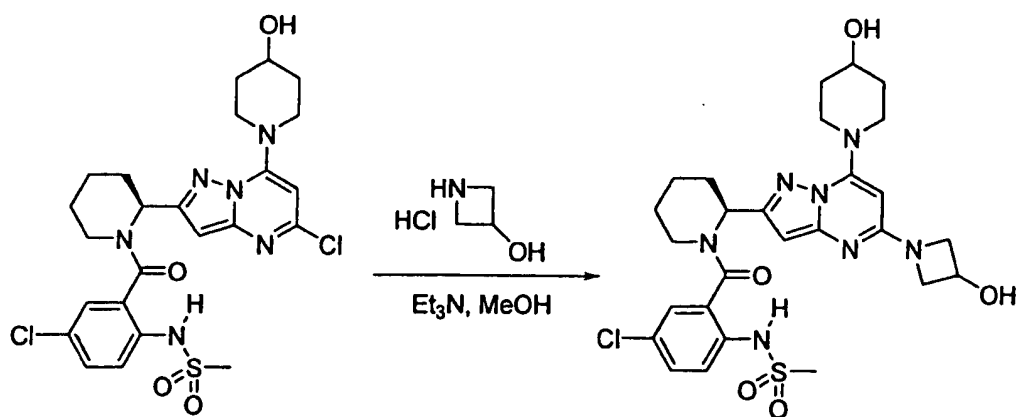
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.15-7.11 (m, 4H), 6.43-5.94 (m, 2H), 5.12 (br s, 0.2 H), 4.50 (br s, 0.2 H), 4.28-3.91 (m, 3H), 3.81-3.15 (m, 4H), 2.93 (br s, 3H), 2.51-2.14 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 2H), 1.85-1.29 (m, 6H).

LCMS (ESI) m/z 567.37 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.66$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.21, 90%.

$R_f = 0.46$ (EtOAc).

化合物 81



於中間體 68 (40.0 mg, 0.07 mmol) 的 MeOH (1.42 mL) 溶液中加入 3-羥基氮呋鹽酸鹽 (154 mg, 1.41 mmol) 和三乙基胺 (396 μL , 2.84 mmol), 且反應混合物在 70°C 攪拌。2 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 81 (35.5 mg, 83%), 其為白色固體。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.49 (br s, 3H), 6.10-5.60 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.30-4.45 (m,

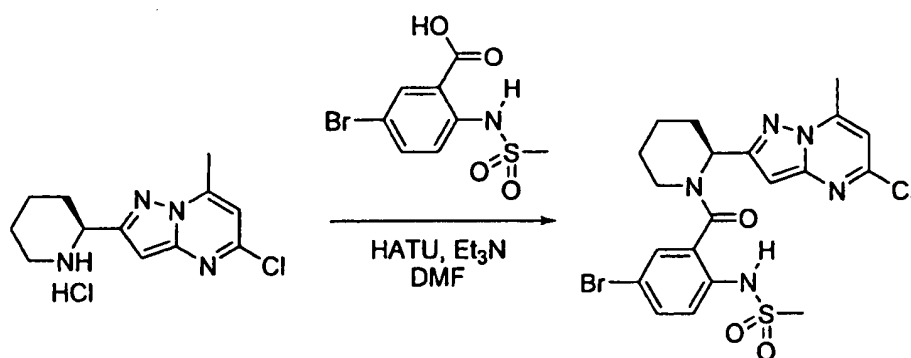
1H), 4.35 (app t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 4.20-3.94 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.99 (br-s, 3H), 2.40-2.15 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.35-1.20 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 604.44 $[M + H]^+$, $t_R = 2.03$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.89, 89%.

$R_f = 0.50$ (10% MeOH/CH₂Cl₂).

中間體 69



將 HATU (350 mg, 0.92 mmol) 加到 5-溴-2-(甲基磺醯氨基)苯甲酸 (247 mg, 0.84 mmol) 的 DMF (3.80 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。1 小時之後，加入哌啶反應物 (如例示於使中間體 46 轉換成中間體 55 之第一步驟予以製備) (220 mg, 0.77 mmol) 和三乙基胺 (267 μ L, 1.90 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌 17 小時。反應混合物被分配在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 之間，且分離層。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (100 mL)，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (8 g SiO₂ Combiflash

HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷), 以提供中間體 **69** (342 mg, 85%), 其為白色固體。

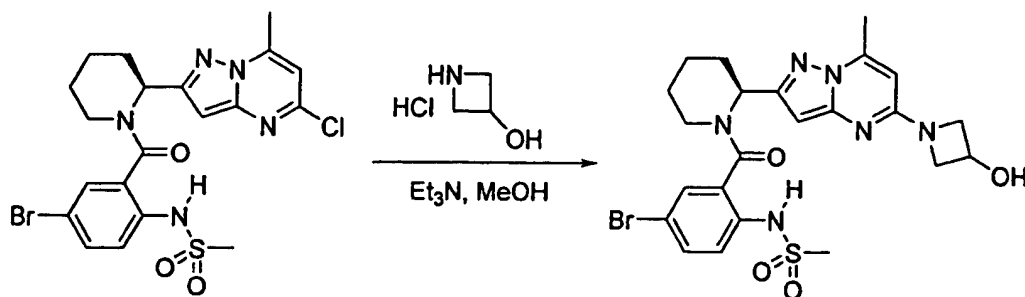
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93-7.64 (m, 1H), 7.62-7.40 (3H), 6.71 (s, 1H), 6.56-6.23 (m, 1H), 5.05 (br s, 0.2H), 4.57 (br s, 0.2H), 3.62-3.33 (m, 1H), 3.11-2.73 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 1H) 2.16-1.91 (m, 1H), 1.87-1.34 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 526.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 3.03$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.15, 90%.

$R_f = 0.68$ (EtOAc).

化合物 82



於中間體 **69** (40.0 mg, 0.08 mmol) 的 MeOH (1.50 mL) 溶液中加入 3-羥基氮呋鹽酸鹽 (166 mg, 1.50 mmol) 和三乙基胺 (424 μL , 3.00 mmol), 且反應混合物在 70°C 攪拌。3 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且被分配在乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (25 mL) 之間。分離層, 且有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (25 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (25 mL), 用 Na_2SO_4 乾燥, 和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (4 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-

100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供化合物 **82** (43 mg, 99%)，其為白色固體。

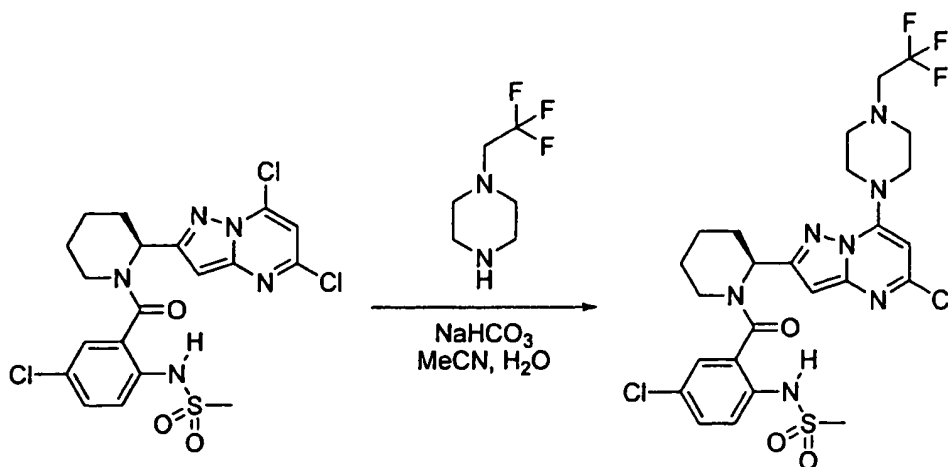
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.70-7.35 (m, 3H), 6.12-5.92 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.36 (app t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 9.6$, 4.4 Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.98 (br s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.44-2.15 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z 563.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.20$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.35, 99%.

$R_f = 0.50$ (EtOAc).

中間體 70



將 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶(32.6 mg, 0.16 mmol)和碳酸氫鈉(26.8 mg, 0.32 mmol)加到中間體 **56** (80.0 mg, 0.16 mmol)的乙腈(0.40 mL)和水(0.40 mL)溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。3 小時之後，反應混合物被分配在乙酸乙酯(20 mL)和水(50 mL)之間，且分離層。有機層用飽和的

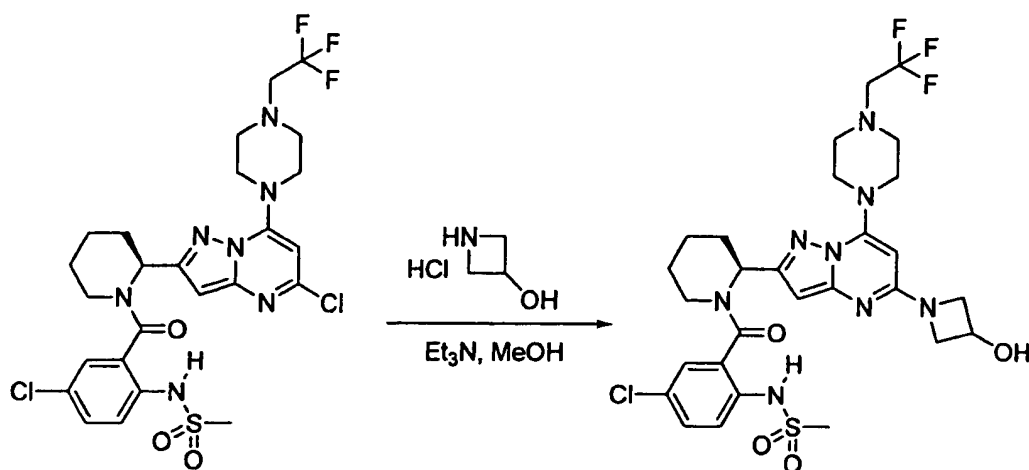
氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (4 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 **70** (79.1 mg, 78%)，其為白色固體。

LCMS (ESI) m/z 634.2 $[M + H]^+$, t_R = 2.78 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.37, 54%.

$$R_f = 0.39 \text{ (EtOAc).}$$

化合物 83



於中間體 **70** (20.0 mg, 0.03 mmol) 的 MeOH (0.64 mL) 溶液中加入 3-羥基氮呋鹽酸鹽 (68.9 mg, 0.63 mmol) 和三乙基胺 (178 μ L, 1.28 mmol)，且反應混合物在 70 $^{\circ}$ C 攪拌。5 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且被分配在乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 之間。分離層，且有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (10 mL)，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (4 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供化合物 **83** (9.4

mg, 44%), 其為白色固體。

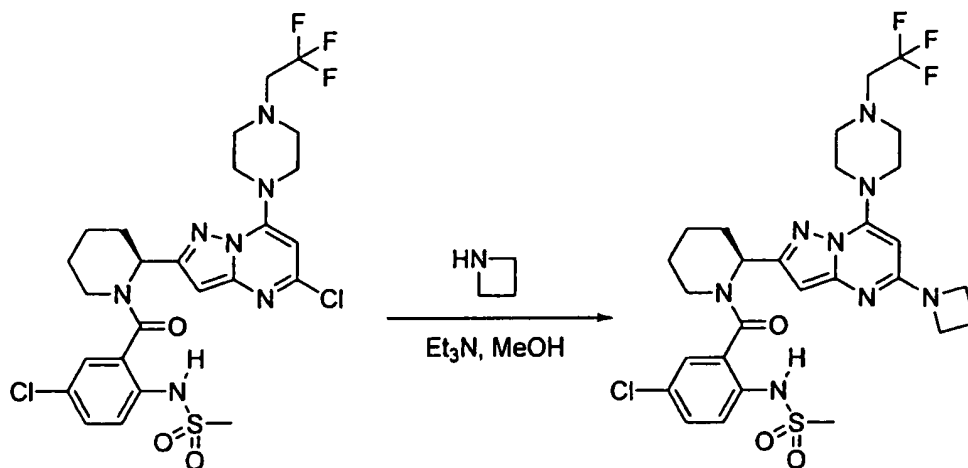
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.54-7.34 (m, 3H), 6.30-5.95 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 4H), 3.48 (quintet, $J = 1.6$, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96-2.89 (app t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.40-2.00 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 671.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.18$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.07, 99%.

$R_f = 0.39$ (EtOAc).

化合物 84



於中間體 70 (20.0 mg, 0.03 mmol) 的 MeOH (0.64 mL) 溶液中加入氮唑 (42.0 μL , 0.63 mmol) 和三乙基胺 (178 μL , 1.28 mmol), 且反應混合物在 70°C 攪拌。2 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且被分配在乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 之間。分離層, 且有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (10 mL), 用乾燥

Na_2SO_4 ，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (4 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供化合物 **84** (6.2 mg, 30%)，其為白色固體。

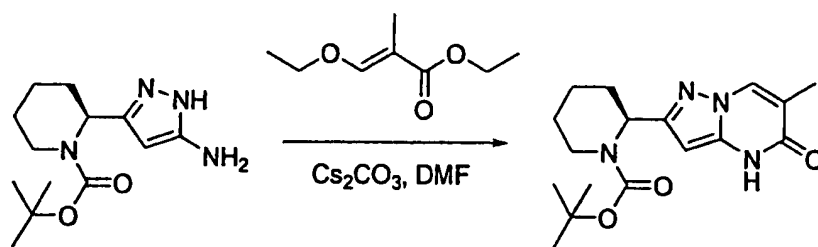
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.67-7.27 (m, 3H), 6.14-5.74 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.14 (app t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.67-3.43 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.92 (app t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.41 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.76-1.54 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 655.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.32$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.81, 99%.

$R_f = 0.50$ (EtOAc).

中間體 71



在室溫，將 (E)-3-乙氧基-2-甲基丙烯酸乙酯 (11.8 g, 67.6 mmol) 和 Cs_2CO_3 (22.0 g, 67.6 mmol) 加到中間體 **4** (12.0 g, 45.1 mmol) 溶液中，且反應混合物受熱至 130°C 。17 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物用乙酸乙酯 (250 mL) 稀釋且被過濾。得到的濾液在減壓下濃縮，且殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (330 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙

酸乙酯/己烷)，以提供中間體 71 (8.58 g, 57%)，其為淺黃色固體。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 12.01 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.01 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.81 (br t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.41 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ 162.87, 156.34, 155.43, 140.16, 135.00, 113.29, 86.50, 79.75, 28.41, 27.79, 25.27, 21.00, 19.88, 13.38.

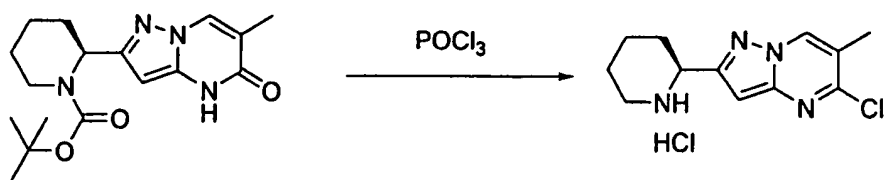
LCMS (ESI) m/z 333.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.24$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.969, 99%.

$R_f = 0.50$ (EtOAc).

掌性 HPLC, 98% ee (Chiralpak IC 5 mM, 4.6×150 mm, 10–95% MeCN/ H_2O , 0.05% 三氟乙酸改質劑) (*S*)-異構物 $t_R = 22.234$ 分鐘, (*R*)-異構物 $t_R = 20.875$ 分鐘.

中間體 72



在室溫，將 POCl_3 (5.60 mL, 59.8 mmol) 加到中間體 71 (993.4 mg, 2.99 mmol) 中，且反應混合物受熱至 100°C 。2 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃

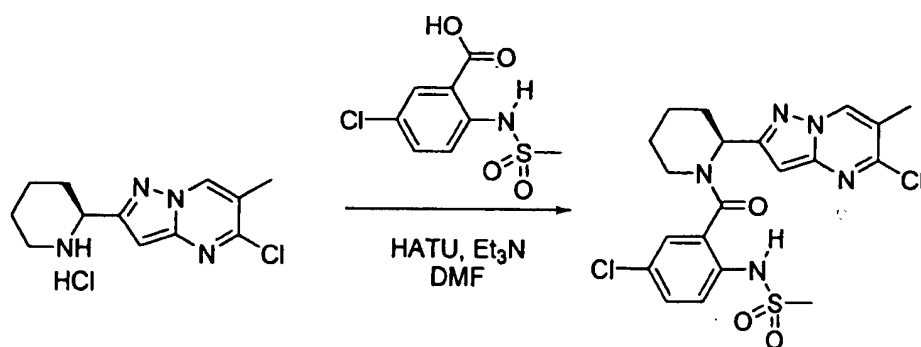
縮，以提供中間體 **72**，其為橙色半固體且直接用於下面步驟。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.40 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.27-9.16 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 112.4$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J = 8.81$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 5H).

LCMS (ESI) m/z 251.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 0.21$ 分鐘.

HPLC $t_R = 2.35$ 分鐘.

中間體 **73**



將 HATU (1.37 g, 3.59 mmol) 加到 5-氯-2-(4-(氯甲基)哌啶-1-基)苯甲酸 (823 mg, 3.29 mmol) 的 DMF (15.0 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。1 小時之後，依序加入粗製中間體 **72** (220 mg, 2.99 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液和三乙基胺 (2.00 mL, 14.3 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌 19 小時。反應混合物被分配在乙酸乙酯 (250 mL) 及飽和的碳酸氫鈉水溶液 (200 mL) 之間，且分離層。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 mL) 及用飽和氯化鈉溶液清洗 (200 mL)，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由

SiO₂ 管柱層析法純化 (12 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷), 以提供中間體 73 (736.2 mg, 51% (2-步驟)), 其為白色固體。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.05 (br s, 0.2H), 9.13 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.81 (br s, 0.2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 0.2H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 0.2H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (br s, 0.2H), 6.28 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.01 (br s, 0.2H), 4.54 (br d, J = 14.0 Hz, 0.2H), 3.35 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 2H), 1.59-1.31 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 167.09, 156.12, 153.13, 147.86, 135.68, 131.79, 131.66, 131.38, 130.12, 125.91, 125.44, 117.08, 93.74, 47.65, 44.07, 39.81, 27.83, 25.47, 19.78, 16.90.

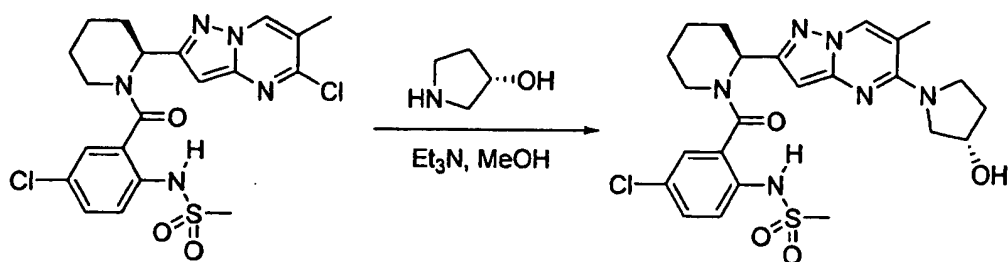
LCMS (ESI) m/z 482.1 [M + H]⁺, t_R = 2.79 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.438, 99%

R_f = 0.47 (50% EtOAc/己烷).

掌性 HPLC, 99%ee (Chiralpak IC 5 mM, 4.6×150 mm, 10-95% MeCN/ H₂O, 0.05% 三氟乙酸改質劑) (*S*)-異構物 t_R = 29.739 分鐘, (*R*)-異構物 t_R = 29.495 分鐘.

化合物 85



於中間體 73 (20.0 mg, 0.04 mmol) 的 MeOH (0.84 mL) 溶液中加入 (S)-3-羥基吡咯啉 (72.5 mg, 0.83 mmol) 和三乙基胺 (234 μ L, 1.68 mmol), 且反應混合物在 70 $^{\circ}$ C 攪拌。2 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 85 (17.7 mg, 65%), 其為白色固體。(TFA 鹽)

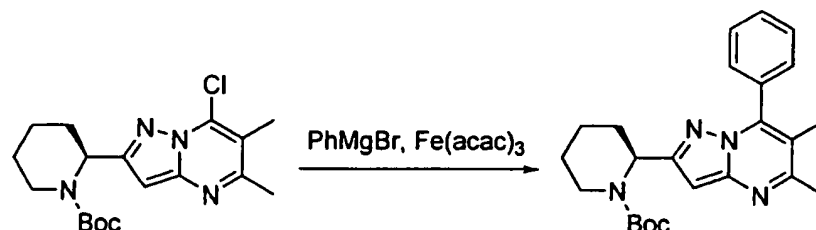
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.64 (br s, 0.7H), 8.52 (br s, 0.15H), 8.45 (br s, 0.15H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (br d, J = 12 Hz, 0.2H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.61 (br s, 0.2H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.34 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (s, 0.4H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 0.6H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.24-1.99 (m, 2H), 1.84-1.75 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.64-1.42 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H).

LCMS (ESI) m/z 533.2 [M + H]⁺, t_R = 2.41 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.80, 99%.

R_f = 0.5 (EtOAc).

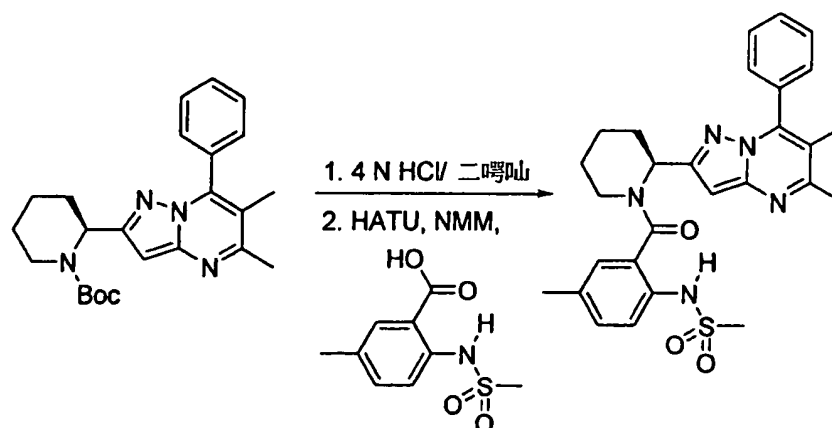
中間體 74



中間體 14 (244 mg, 0.68 mmol) 在 THF/NMP 7 : 1 (8 mL) 中用 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (66 mg, 0.19 mmol) 處理且置於 Ar 下。混合物用 PhMgBr (508 μL , 1.015 mmol, 2.0 M) 逐滴處理，且混合物攪拌整夜。混合物用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Na}_2\text{EDTA}$ (100 μL) 處理，且倒至 EtOAc (100 mL) 和 H_2O (50 mL) 中。有機層用 H_2O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO_4 乾燥。經由 SiO_2 管柱層析法純化 (40 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% EtOAc /己烷)，以提供中間體 74 (9 mg, 3%)，其為白色固體：

LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 429.

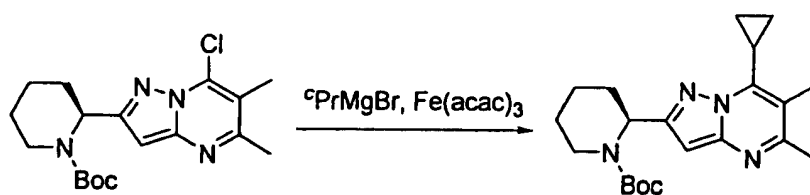
化合物 86



中間體 74 (9 mg, 0.02 mmol) 用 4 N HCl/二噁啉 (1 mL) 處理且攪拌 3 小時。混合物被濃縮，且用 DMF (1 mL)、HATU (13 mg, 0.03 mmol)、*N*-甲基咪啉 (15 μ L, 0.11 mmol)、和 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (7 mg, 0.03 mmol) 處理。混合物攪拌整夜，接著倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 86 (1 mg, 9%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：
 m/z [M + H]⁺ 518, [M + Na]⁺ 540.

HPLC (RP: 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)
 t_R = 5.236 分鐘 (>95% 純度在 254 nm).

中間體 75

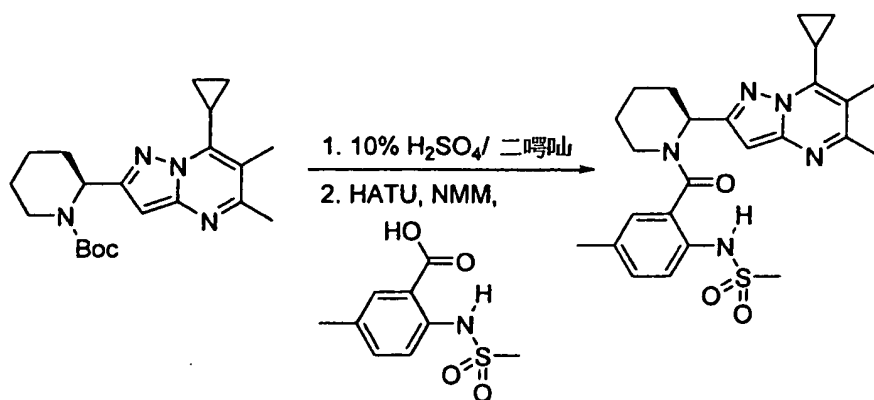


中間體 14 (247 mg, 0.68 mmol) 在 THF/NMP 7:1 (8 mL) 中用 Fe(acac)₃ (66 mg, 0.19 mmol) 處理且置於 Ar 下。混合物用 ⁿPrMgBr (2.07 mL, 1.015 mmol, 0.5 M) 逐滴處理，且混合物攪拌整夜。混合物用飽和 NH₄Cl/Na₂EDTA (100 μ L) 處理且倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (40 g SiO₂

Combiflash HP Gold Column, 0–100% EtOAc/己烷), 以提供中間體 **75** (16 mg, 6%), 其為白色固體:

LCMS m/z $[M + H]^+$ 371, $[M + Na]^+$ 393.

化合物 **87**



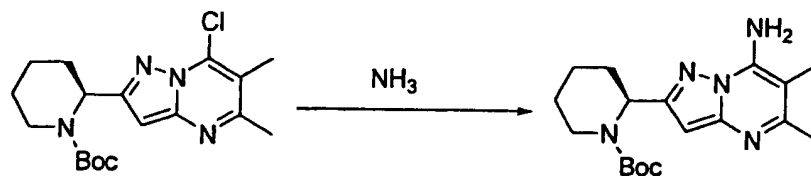
中間體 **75** (9 mg, 0.02 mmol)用 10% H₂SO₄ / 二噁啉(1 mL)處理, 且攪拌 3 小時。混合物被濃縮, 且用 DMF (1 mL)、HATU (25 mg, 0.06 mmol)、*N*-甲基咪啉 (30 μ L, 0.21 mmol)、和 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (13 mg, 0.06 mmol)處理。混合物攪拌整夜, 接著倒至 EtOAc (100 mL)和 H₂O (50 mL)中。有機層用 H₂O (50 mL)及飽和氯化鈉溶液 (50 mL)清洗, 接著用 MgSO₄ 乾燥。經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **87** (0.7 mg, 3%), 其為白色固體 (TFA 鹽):

m/z $[M + H]^+$ 482.

HPLC (RP: 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

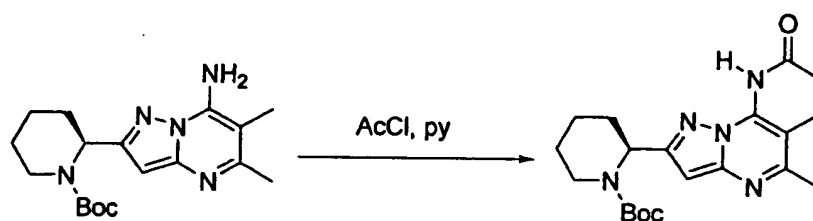
t_R = 5.118 分鐘 (>95%純度在 254 nm).

中間體 76



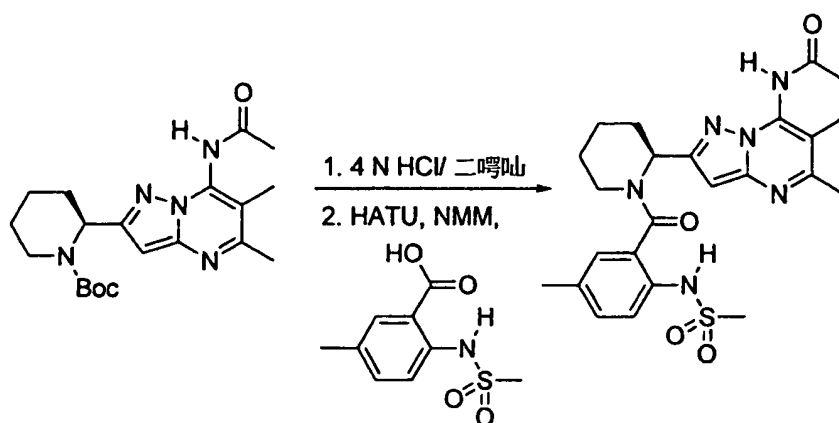
中間體 14 (610 mg, 1.67 mmol) 用 NH₃ (10 mL) 處理，且在 80 °C 受熱整夜。混合物被冷卻，且邊除氣邊移除 NH₃。混合物懸浮於 MeOH 中，且透過中型燒結玻璃漏斗過濾，以提供中間體 76 (375 mg, 65%)，其為白色固體：LCMS m/z [M + H]⁺ 346.

中間體 77



中間體 76 (185 mg, 0.53 mmol) 在 CH₂Cl₂ (5 mL) 中用吡啶 (430 μL, 5.3 mmol) 和 AcCl (113 μL, 1.6 mmol) 處理且攪拌整夜。混合物被倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (40 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0–100% EtOAc/己烷)，以提供中間體 77 (29 mg, 6%)，其為白色固體：LCMS m/z [M + 2H]⁺ 389.

化合物 88



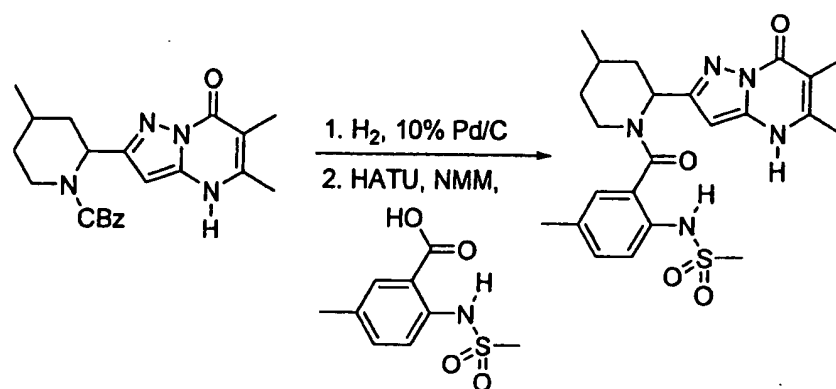
中間體 77 (29 mg, 0.07 mmol) 用 4 N HCl/二噁烷(2 mL)處理且攪拌 3 小時。混合物被濃縮，且用 DMF (2 mL)、HATU (39 mg, 0.1 mmol)、*N*-甲基咪啉 (50 μ L, 0.34 mmol)、和 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (20 mg, 0.09 mmol) 處理。混合物攪拌整夜，接著倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 88 (8 mg, 22%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

¹H-NMR (CD₃CN, 400 MHz) : δ 7.31 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (s 1H), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.68 (m, 3H).

m/z [M + H]⁺ 499.

HPLC (RP : 15–100% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑) t_R = 14.65 分鐘 (>95% 純度在 254 nm).

化合物 89



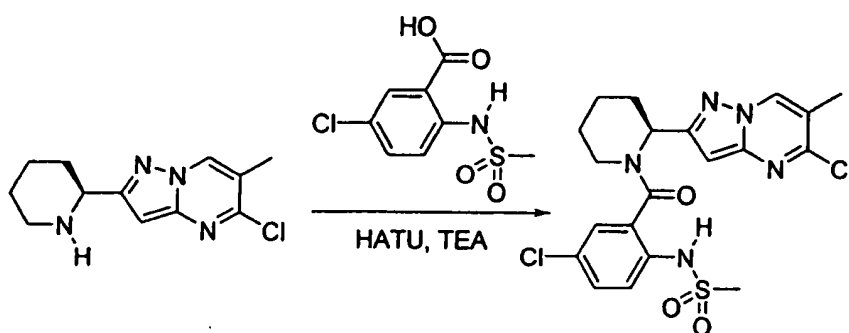
Cbz 中間體 **203** (119 mg, 0.30 mmol) 在 EtOH (6 mL) 中用 10% Pd/C (50 mg) 和 HOAc (18 mL, 0.33 mmol) 處理且置於 H₂ 下。混合物攪拌整夜，接著透過矽藻土塞子過濾。溶液被濃縮，且用 DMF (6 mL)、HATU (172 mg, 0.45 mmol)、*N*-甲基咪啉 (250 μL, 1.5 mmol)、和 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基) 苯甲酸 (90 mg, 0.29 mmol) 處理。混合物攪拌整夜，接著倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **89**，其為異構物的混合物 (5 mg, 3%) 且為白色固體 (TFA 鹽)：

m/z [M + H]⁺ 472.

HPLC (RP: 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 4.016 分鐘 (80% 純度在 254 nm).

化合物 **90**



攪拌 5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (40 mg, 0.16 mmol) 和 HATU (69 mg, 0.18 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液 1 小時。中間體 72 (35 mg, 0.12 mmol) 和 TEA (42 μ L, 0.30 mmol) 和混合物攪拌整夜。混合物攪拌整夜，接著倒至 EtOAc (100 mL) 和 H₂O (50 mL) 中。有機層用 H₂O (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，接著用 MgSO₄ 乾燥。經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 90 (亦與中間體 73 相同) (27 mg, 46%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

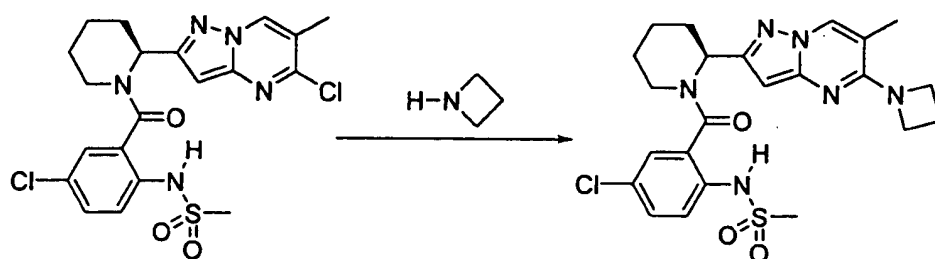
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.13 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.38–1.62 (m, 6H).

m/z [M + H]⁺ 483, [M + Na]⁺ 505.

HPLC (RP: 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 5.261 分鐘 (95% 純度在 254 nm).

化合物 91



化合物 **90** (9 mg, 0.02 mmol) 在氮呔 (1 mL) 中於 70℃ 攪拌 1 小時。溶液被濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **91** (5 mg, 53%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

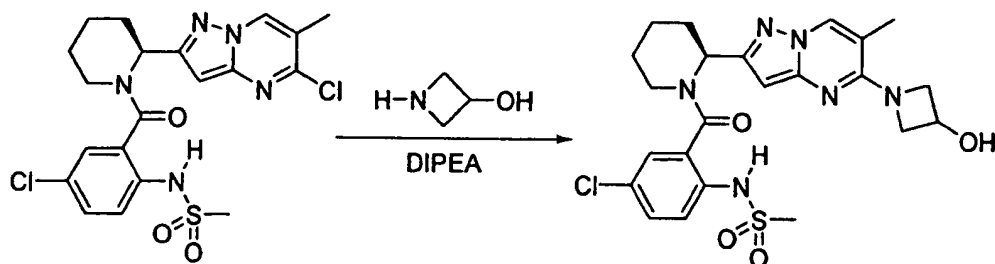
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) : δ 8.65 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1H), 6.10 (br d, 1 H), 4.51 (br m, 1H), 2.51 (app t, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (br m, 2 H), 1.35–1.75 (m, 6H).

m/z [M + H]⁺ 504, [M + Na]⁺ 526.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 4.197 分鐘 (>99% 純度在 254 nM).

化合物 **92**



化合物 **90** (9 mg, 0.02 mmol) 在 THF (1 mL) 中用 DIPEA (66 μL, 0.38 mmol) 和 3-羟基氮呔·HCl (20 mg,

0.19 mmol)處理。混合物在 70℃ 攪拌 1.5 小時。溶液被濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **92** (8 mg, 87%)，其為白色固體 (TFA 鹽的數據)：

$R_f = 0.41$ (EtOAc)

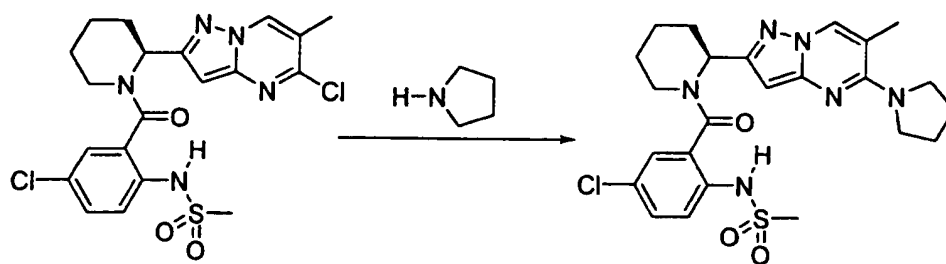
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *表示旋轉異構體)：δ 9.30 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.92* (br s, 1H, 旋轉異構體), 4.85* (br s, 1H, 旋轉異構體), 3.33 (app d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.12 (app t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (m, 1H, 未經解析), 2.00 (app t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.56 (app d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

m/z [M + H]⁺ 520, [M + Na]⁺ 542.

HPLC (RP：6–98% MeCN–H₂O 梯度，0.05% TFA 改質劑)
 $t_R = 3.778$ 分鐘 (>99.9%純度在 254 nM).

掌性 HPLC (Chiralpak IC 5 mM, 4.6×150 mm, 10–95% MeCN/ H₂O, 0.05% 三氟乙酸改質劑) (S)-異構物 $t_R = 19.274$ 分鐘, (R)-異構物 $t_R = 19.773$ 分鐘.

化合物 **93**



化合物 **90** (9 mg, 0.02 mmol) 在吡咯啉 (1 mL) 中在 70 °C 攪拌 1 小時。溶液被濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **93** (5 mg, 53%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

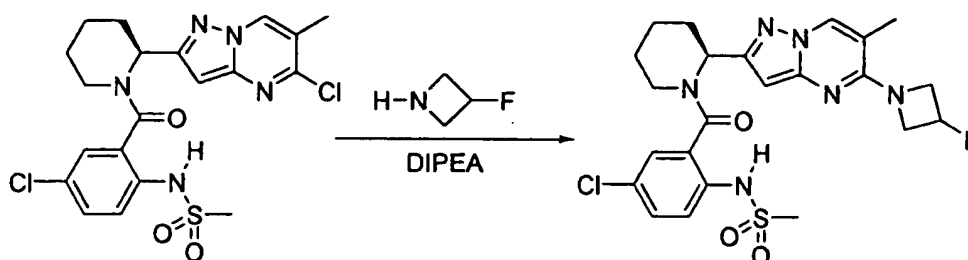
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) : δ 8.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1H), 6.02 (br d, 1 H), 3.80 (br m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.93–1.36 (複雜, 5H)

m/z [M + H]⁺ 518, [M + Na]⁺ 540.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 4.413 分鐘 (>95% 純度在 254 nM).

化合物 **94**



化合物 **90** (20 mg, 0.04 mmol) 在 THF (3 mL) 中用 DIPEA (150 μL, 0.83 mmol) 和 3-氟氮唑·HCl (46 mg, 0.4 mmol) 處理。混合物在 70 °C 攪拌 1 小時。溶液被濃縮，且

經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **94** (13 mg, 60%), 其為白色固體 (TFA 鹽) :

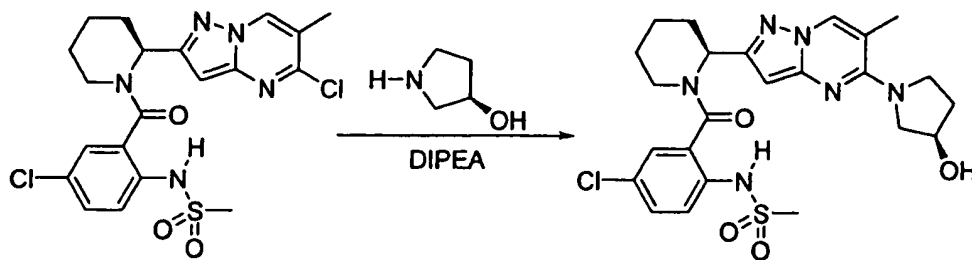
¹H-NMR (CD₃CN, 400 MHz) : δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (m, 1 H), 7.48 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.80 (br m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.93–1.36 (m, 5H).

m/z [M + H]⁺ 522, [M + Na]⁺ 543.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 4.937 分鐘 (>95%純度在 254 nm).

化合物 95



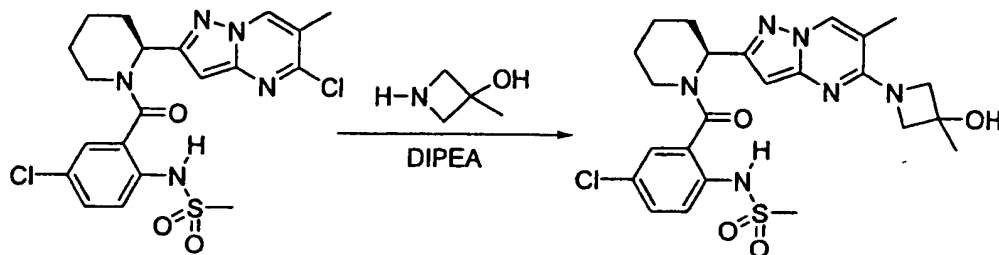
化合物 **90** (15 mg, 0.03 mmol) 在 THF (3 mL) 用 DIPEA (110 μL, 0.6 mmol) 和 (*R*)-吡咯啉-3-醇·HCl (38 mg, 0.3 mmol) 處理。混合物在 70℃ 攪拌 1 小時。溶液被濃縮, 且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **95** (13 mg, 60%), 其為白色固體 (TFA 鹽) :

m/z [M + H]⁺ 534.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

$t_R = 3.761$ 分鐘 (>95%純度在 254 nM).

化合物 96



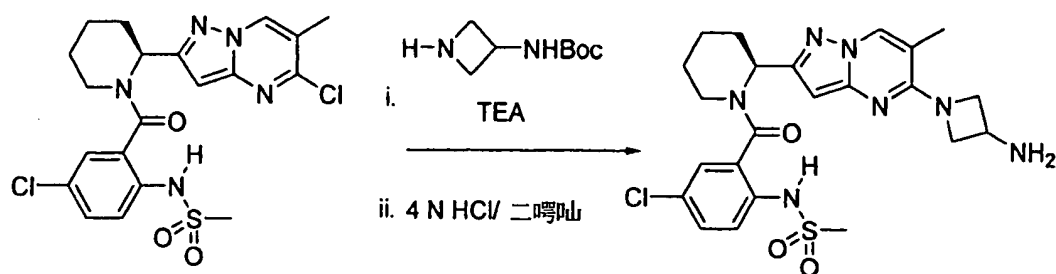
化合物 90 (30 mg, 0.06 mmol) 在 THF (6 mL) 中用 DIPEA (221 μ L, 1.2 mmol) 和 3-甲基氮唑-3-醇·HCl (75 mg, 0.6 mmol) 處理。混合物在 70°C 攪拌 2 小時。溶液被濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 96 (19 mg, 57%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

m/z [M + H]⁺ 534.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

$t_R = 3.959$ 分鐘 (>95%純度在 254 nM).

化合物 97



化合物 **90** (47 mg, 0.1 mmol) 在 MeOH (1 mL) 中用 TEA (270 μ L, 1.9 mmol) 和 氮 咀 -3-基 胺 甲 酸 三 級 丁 酯 (167 mg, 1.0 mmol) 處理。混合物在 70 $^{\circ}$ C 攪拌整夜。溶液被濃縮，以提供產物，其為白色固體，其無需進一步純化即可使用： m/z $[M + H]^+$ 619, $[M + Na]^+$ 641。產物 (60 mg, 0.1 mmol) 用 4 N HCl/二 噁 呋 (1 mL) 處理，且混合物攪拌 3 小時。溶液被濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H₂O, 0.1% 三 氟 乙 酸 改 質 劑)，以提供化合物 **97** (13 mg, 60%)，其為白色固體 (TFA 鹽)：

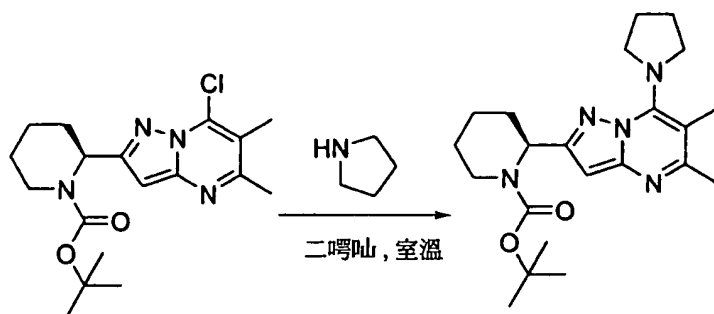
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : δ 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 (m, 1 H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

m/z $[M + H]^+$ 519.

HPLC (RP : 6–98% MeCN–H₂O 梯度, 0.05% TFA 改質劑)

t_R = 3.314 分鐘 (>95% 純度在 254 nM).

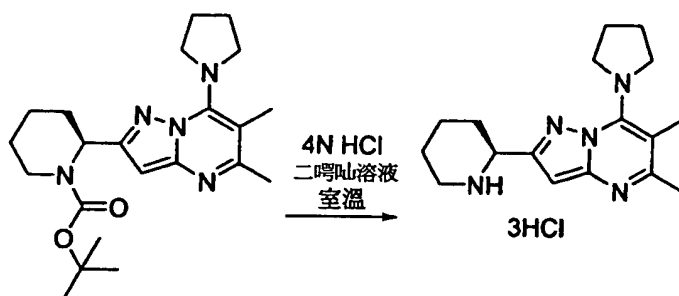
中間體 78



在室溫，將吡咯啉 (7.4 mL, 89.3 mmol) 加到中間體 14 (250 mg, 0.687 mmol) 的 15 mL 二噁呋溶液中。反應混合物攪拌整夜。溶液被濃縮至 $\frac{1}{2}$ 體積，且倒至 50 mL 水 / 50 mL 鹽水中。水層用乙酸乙酯萃取 (3×70 mL)，且結合的有機液用 150 mL 的 1:1 水:鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、和在減壓下濃縮。矽膠管柱層析法 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 產生中間體 78 (232 mg, 85%)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₂H₃₃N₅O₂ 理論值: 400.26. 發現值 400.20

中間體 79



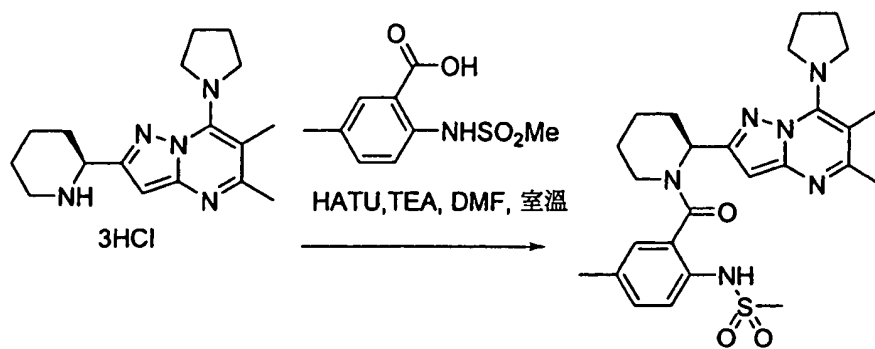
將 4N 鹽酸的二噁呋 (7.0 mL, 28 mmol) 溶液加到 N-Boc 哌啶中間體 78 (230 mg, 0.575 mmol) 的無水二噁呋 (16 mL) 混合物中，在 5-10 分鐘之後，形成白色沈澱物。反應混合物攪拌 18 小時。分析級 HPLC 指出 86% 轉換成所欲之產物。接著加入額外的 2.5 mL HCl 的二噁呋溶液，及混合物攪拌 1 小時，且在減壓下濃縮，產生未經保護的中間體 79，其在真空乾燥之後為白色固體 (236 mg, 99%, 90 % 純度)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.81 (s, 1H), 9.60 (m, 1H),

6.72 (s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.20 (m, 5H), 3.37(m, 1H),
3.08 (m, 1H), 2.40 (m, 1H) 2.25 (s, 3H), 2.16 (m, 2H),
1.94 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 6H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{17}H_{25}N_5$ 理論值：300.21. 發現值
300.20

化合物 98



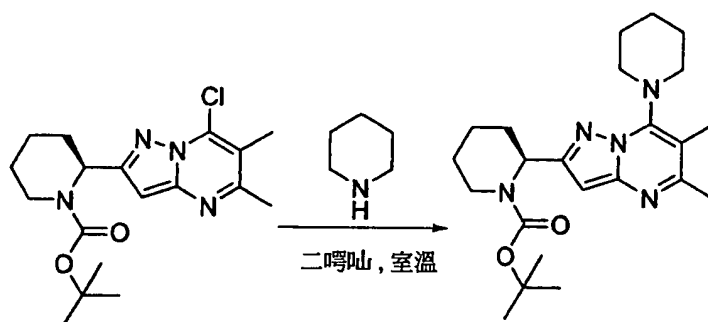
在室溫，將 HATU (64.6 mg, 0.170 mmol) 加到 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (34.1 mg, 0.159 mmol) 的 5 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 45 分鐘之後，加入中間體 79 (50.3 mg, 0.123 mmol)，接著立即加入三乙基胺 0.07 mL, 0.548 mmol)。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後，混合物被倒至 50 mL H_2O 中，且用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 100 mL 鹽水清洗、乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 98 (51 mg, 66%)，其在冷凍乾燥之後為黃色灰白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.08 (s, 1H) 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.18 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.66-1.35 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 511.24. 發現值 511.30.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.50, 99%

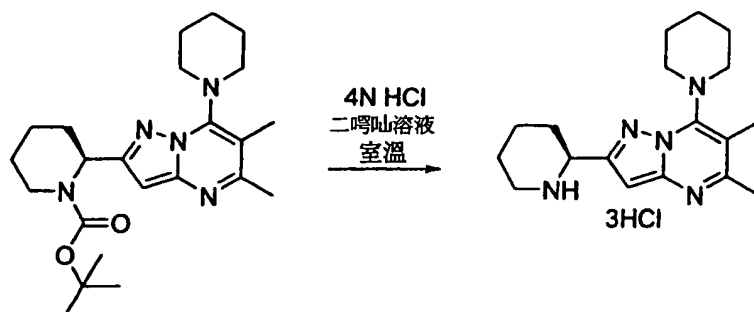
中間體 80



在室溫，將哌啶 (8.8 mL, 89.3 mmol) 加到中間體 14 (247 mg, 0.679 mmol) 的 16 mL 二噁吡啶溶液中。反應混合物攪拌整夜。溶液被濃縮至 $\frac{1}{2}$ 體積，且被倒至 35 mL 水 / 15 mL 鹽水中。水層用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)，且結合的有機液用 100 mL 的 1:1 水: 鹽水清洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、和在減壓下濃縮。所欲之產物，中間體 80 以米色膜方式獲得 (282 mg, 99%)，其無需進一步純化即可使用。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ 理論值: 414.28. 發現值 414.48.

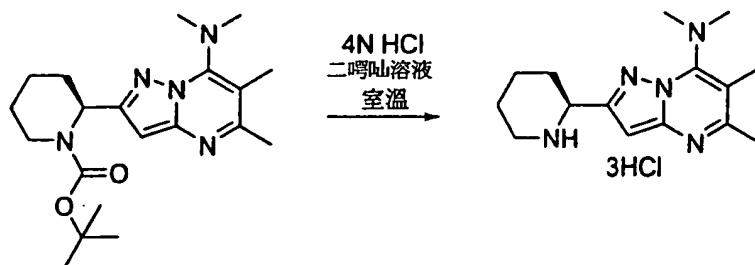
中間體 81



將 4N 鹽酸的二噁喃(8.0 mL, 32 mmol)溶液加到 N-Boc 哌啶中間體 80 (275 mg, 0.666 mmol)的無水二噁喃(17 mL)混合物中，5-10 分鐘之後，形成淺黃色沈澱物。反應混合物在室溫攪拌 18 小時，且在減壓下濃縮，產生未經保護的中間體 81，其在真空下乾燥之後為淺黃色固體(280 mg, 99%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{27}N_5$ 理論值：314.23. 發現值 314.30.

中間體 82

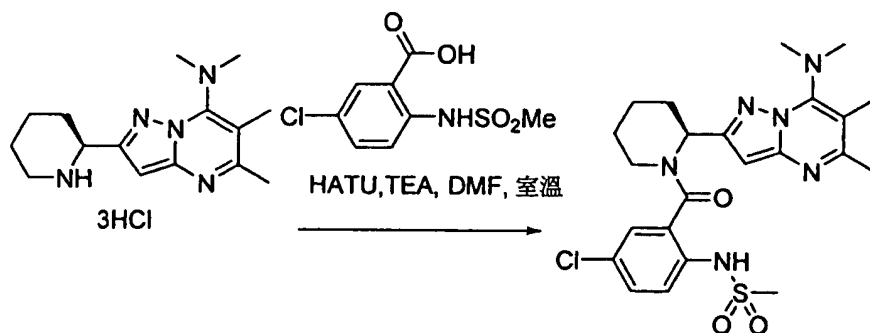


依循自 80 合成中間體 81 和自中間體 14 合成 80 之程序，自中間體 14 合成中間體 89，其為黃色固體(232 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.98 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.05 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 5H), 1.65 (m, 1H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5$ 理論值: 274.20. 發現值 274.23

化合物 99



在室溫，將 HATU (85.8 mg, 0.226 mmol) 加到 5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (48.6 mg, 0.194 mmol) 的 8.0 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 45 分鐘之後，加入中間體 82 (56.1 mg, 0.146 mmol)，接著立即加入三乙基胺 (0.09 mL, 0.641 mmol)。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後，混合物被倒至 30 mL H_2O 和 10 mL 鹽水中，且用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 60 mL 的 1:1 水: 鹽水清洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 99 (58 mg, 66%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三

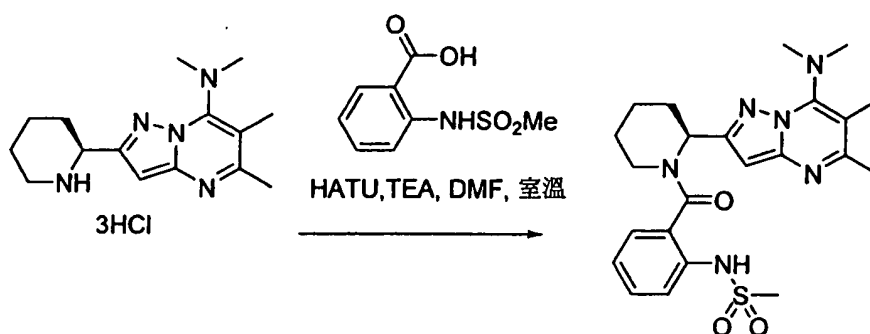
氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.34 (s, 1H) 7.45 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 1H); 1.70-1.41 (m, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 505.17. 發現值 505.12

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.39, 95%

化合物 100



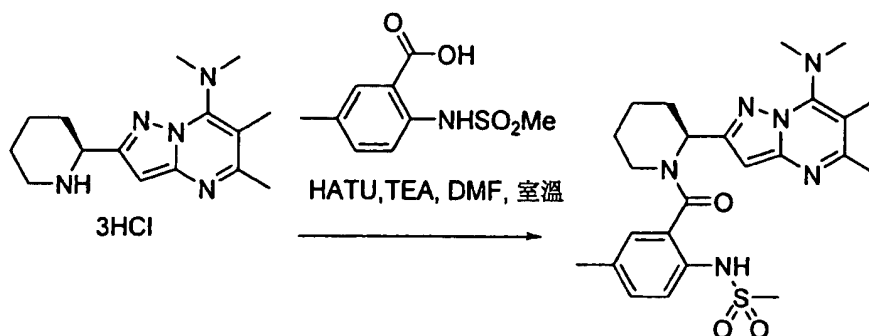
依循合成化合物 99 之程序，從 2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (46.5 mg, 0.216 mmol) 和中間體 82 (56 mg, 0.146 mmol) 開始，合成化合物 100，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (62.5 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.4-3.21 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.71-1.38 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{30}N_6O_3S$ 理論值：471.21. 發現值
471.20

HPLC Tr.(分鐘),純度%：4.99, 99%

化合物 101



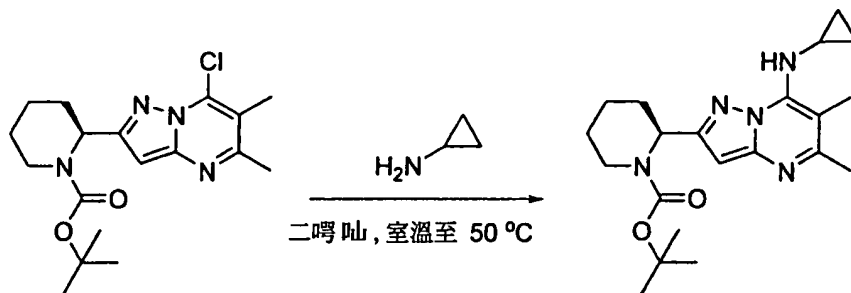
依循合成化合物 99 之程序，從 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸(43.1 mg, 0.188 mmol)和中間體 82 (45 mg, 0.130 mmol)開始，合成化合物 101，其在冷凍乾燥之後為淺黃色固體，三氟乙酸鹽(33.2 mg, 43%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.39 (m, 1H) 3.21 (s, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69-1.38 (m, 4H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{32}N_6O_3S$ 理論值：485.23. 發現值
485.19

HPLC Tr (分鐘),純度%：5.27, 99%

中間體 83



在室溫，將環丙基胺 (2.0 mL, 28.9 mmol) 加到中間體 **14** (130 mg, 0.357 mmol) 的 8 mL 二噁呋溶液中。反應混合物攪拌整夜。HPLC 指出，起始材料有剩餘。反應混合物在 50°C 受熱 24 小時。溶液在減壓下濃縮，且殘留物進行矽膠管柱層析法 (25-50% 乙酸乙酯的己烷溶液)。所欲之產物中間體 **83** 係以透明膜方式獲得 (65 mg, 47%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{21}H_{31}N_5O_2$ 理論值：386.25. 發現值
386.43.

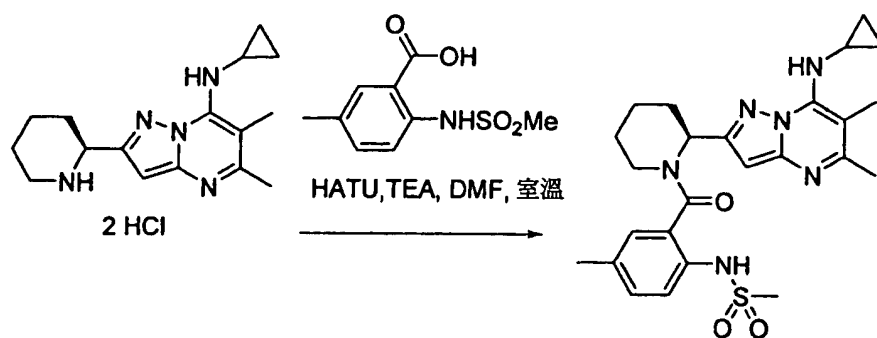
中間體 84



將 4N 鹽酸的二噁唑(1.2 mL, 4.8 mmol)溶液加到中間體 **83** (65 mg, 0.168 mmol)的無水二噁唑(5.5 mL)混合物中，5-10 分鐘之後，形成白色沈澱物。反應混合物在室溫攪拌 18 小時，且在減壓下濃縮，以產生中間體 **84**，其在真空下乾燥之後為白色固體(48 mg, 99%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{16}H_{23}N_5$ 理論值：286.20. 發現值 286.46.

化合物 102

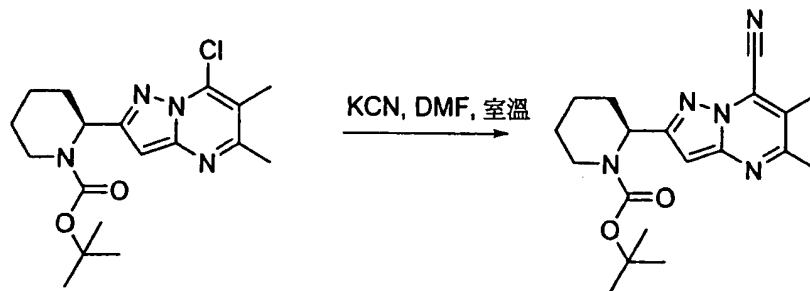


依循合成化合物 99 之程序，從 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (28.4 mg, 0.124 mmol) 和中間體 84 (33 mg, 0.093 mmol) 開始，合成化合物 102，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (29.2 mg, 53%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}N_6O_3S$ 理論值：497.23. 發現值 497.39.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.39, 99%

中間體 85



在室溫，將氰化鉀 (175 mg, 2.69 mmol) 加到中間體 14 (200 mg, 0.55 mmol) 的 5 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 65

小時之後，反應混合物被倒至 50 mL 水，且用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)。結合的有機液用 100 mL 的水和鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生殘留物。矽膠管柱層析法 (15-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 產生中間體 **85** (111 mg, 57%)，其為黃色膜。

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₉H₂₅N₅O₂ 理論值：356.20. 發現值 356.08

中間體 **86**



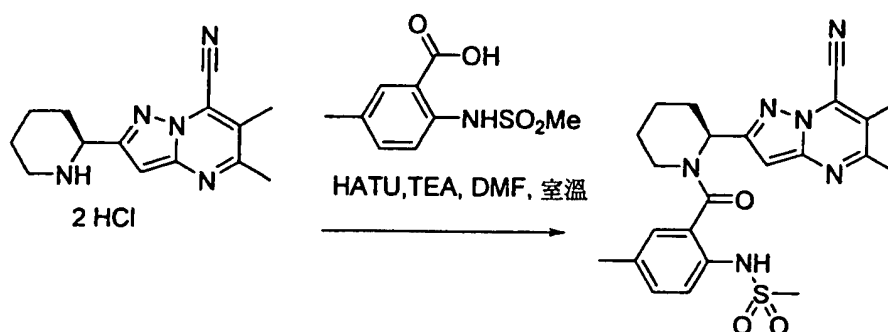
將 4N 鹽酸的二噁吡喃 (4.0 mL, 60 mmol) 溶液加到中間體 **85** (110 mg, 0.31 mmol) 的無水二噁吡喃 (10 mL) 混合物中，5-10 分鐘之後，形成黃色沈澱物。反應混合物在室溫攪拌 18 小時，且在減壓下濃縮，以產生中間體 **86**，其在真空下乾燥之後為黃色固體 (100 mg, 98%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.57 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.15 (dd, J=13.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.97-1.76 (m, 5H), 1.68 (m, 1H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₄H₁₇N₅ 理論值：256.15. 發現值

256.09

化合物 103



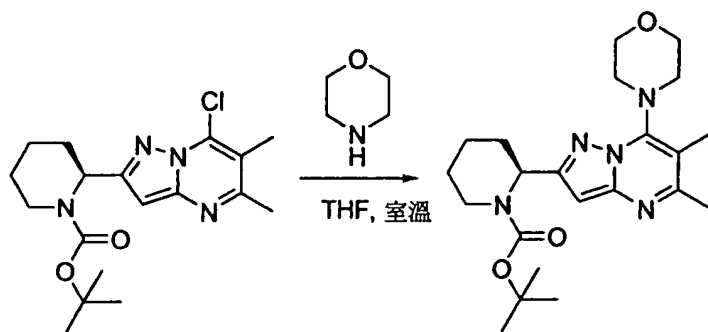
依循合成化合物 99 之程序，從 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (34.8 mg, 0.152 mmol) 和中間體 86 (40.6 mg, 0.123 mmol) 開始，合成化合物 103，其在冷凍乾燥之後為黃色固體，三氟乙酸鹽 (38.7 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值：467.18. 發現值 467.34.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.72, 99%

中間體 87

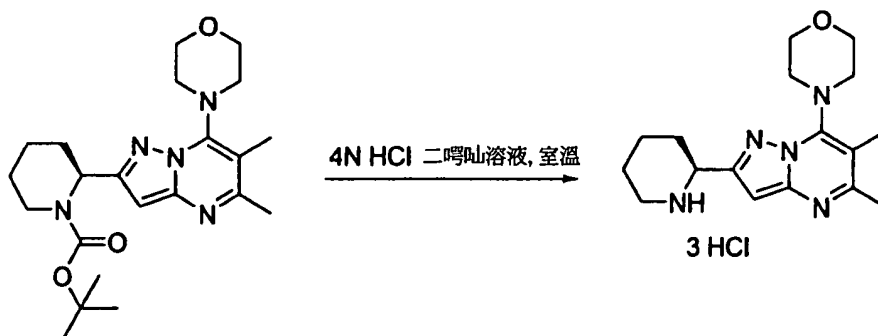


在室溫，將咪啉 (2.0 mL, 23.0 mmol) 加到中間體 14 (75 mg, 0.206 mmol) 的 3 mL 無水 THF 溶液中。反應混合物攪拌整夜。溶液被倒至 20 mL 水中，及水層用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)，且結合的有機液用 100 mL 水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、和在減壓下濃縮。所欲之產物中間體 87 係以透明膜方式獲得 (77 mg, 90%)，其無需進一步純化即可使用。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.31 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (m, 5H), 3.58 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₂H₃₃N₅O₃ 理論值: 416.26. 發現值 416.49

中間體 88

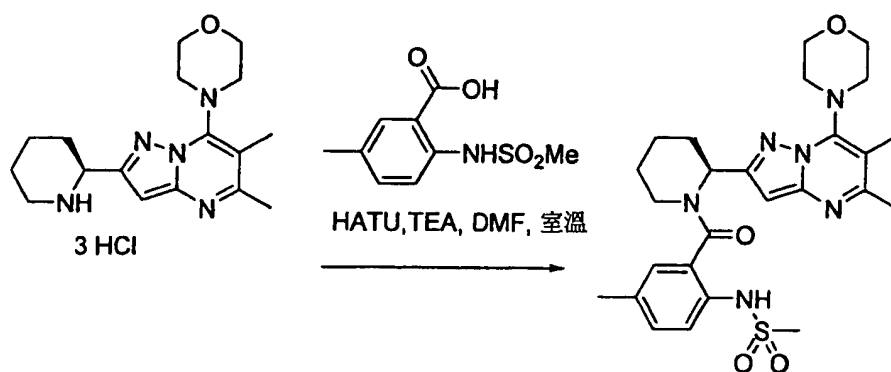


將 4N 鹽酸的二噁唑(2.3 mL, 9.2 mmol)溶液加到中間體 **87** (75 mg, 0.180 mmol)的無水二噁唑(9 mL)混合物中，5-10 分鐘之後，形成黃色沈澱物。反應混合物在室溫攪拌 18 小時，且在減壓下濃縮，以產生中間體 **88**，其在真空下乾燥之後為黃色固體 (75 mg, 98%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 8H), 1.30 (m, 2H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 理論值: 316.21. 發現值 316.25

化合物 104



依循合成化合物 **99** 之程序，從 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (30.1 mg, 0.131 mmol)和中間體 **88** (40 mg, 0.095 mmol)開始，合成化合物 **104**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (36 mg, 59%)。

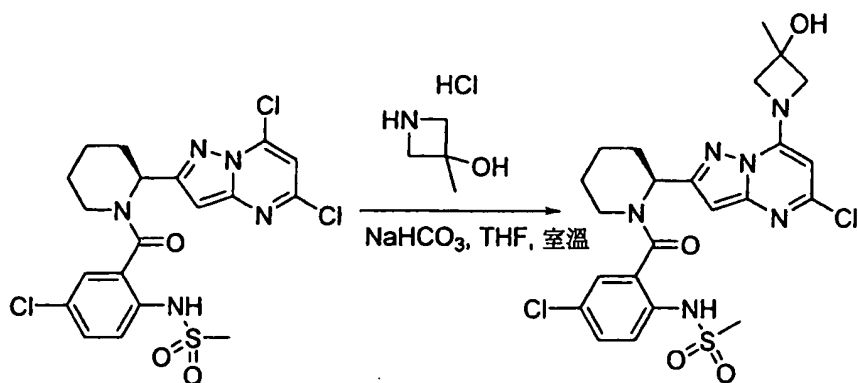
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.07 (s, 1H), 7.28 (m, 2H),

7.30 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.76 (m, 5H),
3.54 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.13 (m, 2H),
3.01 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.24 (s, 3H),
2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 3H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{34}N_6O_4S$ 理論值：527.24. 發現值
527.13

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.10, 88%

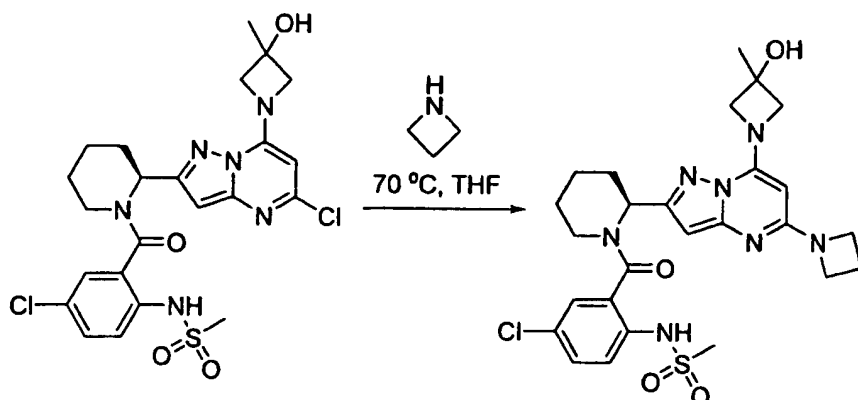
中間體 89



中間體 56 (31 mg, 0.062 mmol)、3-甲基氮坦-3-醇鹽
酸鹽 (7.9 mg, 0.064 mmol)、和碳酸氫鈉 (13.1 mg, 0.156
mmol) 被懸浮於 2 mL 的 THF 中，且在室溫攪拌 36 小時。
混合物被倒至 10 mL 水中，及用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)
，且結合的有機液用 20 mL 鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過
濾、和在減壓下濃縮。獲得所欲之中間體 89，其為白色
固體 (34 mg, 99%)，其無需進一步純化即可使用。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ 理論值：553.11. 發
現值 553.18

化合物 105



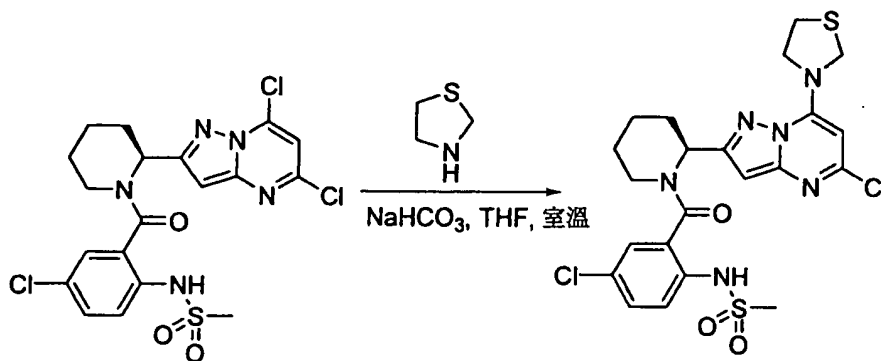
將氮呔 (0.05 mL, 0.73 mmol) 加到中間體 89 (34 mg, 0.062 mmol) 的 2 mL 無水 THF 溶液中。混合物在 70°C 受熱整夜，之後其被濃縮，且殘留物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 105 (24 mg, 56%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.41 (s, 1H) 7.53 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.91 (d, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.34 (d, 1H), 3.21-3.01 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.48 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 574.19. 發現值 574.12

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.32, 95%

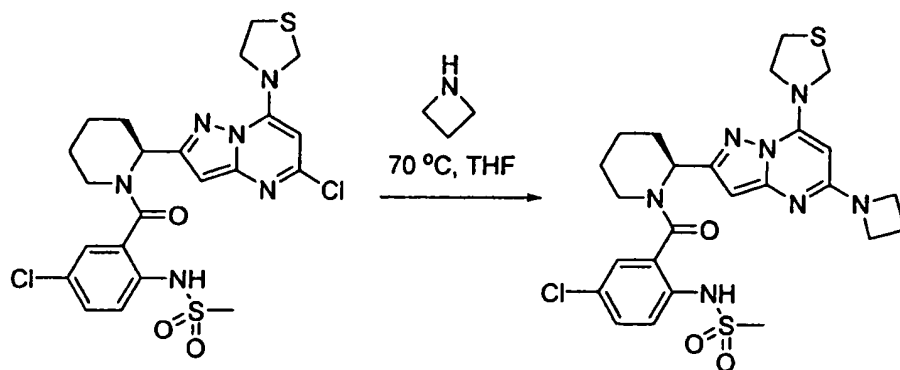
中間體 90



依循中間體 **89** 之程序，從中間體 **56** (37 mg, 0.074 mmol) 和四氫噻唑 (0.0058 mL, 0.074 mmol) 開始，中間體 **90** (34 mg, 99%) 係亦薄膜方式獲得，其無需進一步純化即可使用。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_3S_2$ 理論值：555.07. 發現值 555.09.

化合物 **106**



依循化合物 **105** 之程序，從中間體 **90** (34 mg, 0.061 mmol) 和氮呔 (0.040 mL, 0.60 mmol) 開始，分離出化合物 **106** (36 mg, 86%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

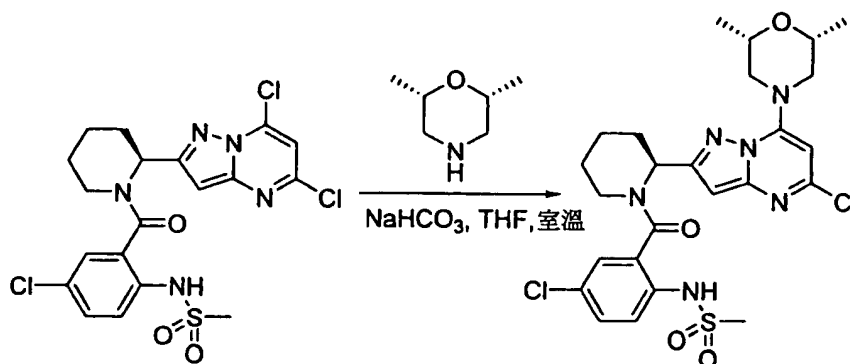
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.61 (s, 1H) 7.55-7.46 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.02 (m,

2H), 4.21-4.01 (m, 7H), 3.72 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.16 (t, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.66-1.36 (m, 2H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_7O_3S$ 理論值：576.15. 發現值 576.40

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.93, 89%

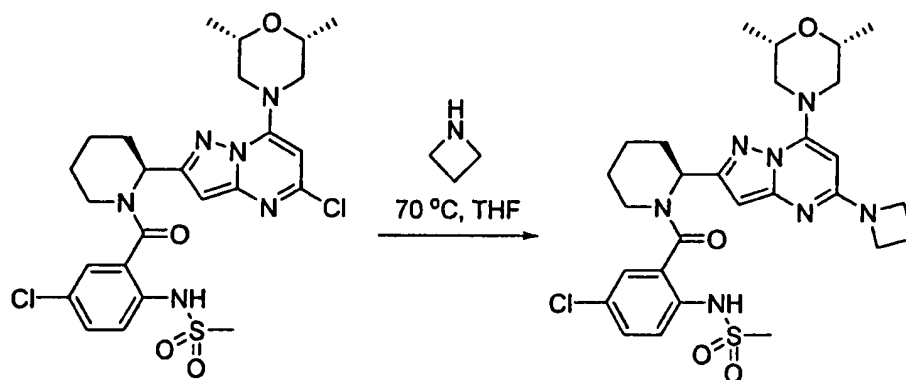
中間體 91



依循中間體 89 之程序，起始自中間體 56 (34 mg, 0.068 mmol) 和 (0.0089 mL, 0.072 mmol)，獲得中間體 91 (40 mg, 99%)，其為透明固體，其無需進一步純化即可使用。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}Cl_2N_6O_4S$ 理論值：581.14. 發現值 581.33.

化合物 107

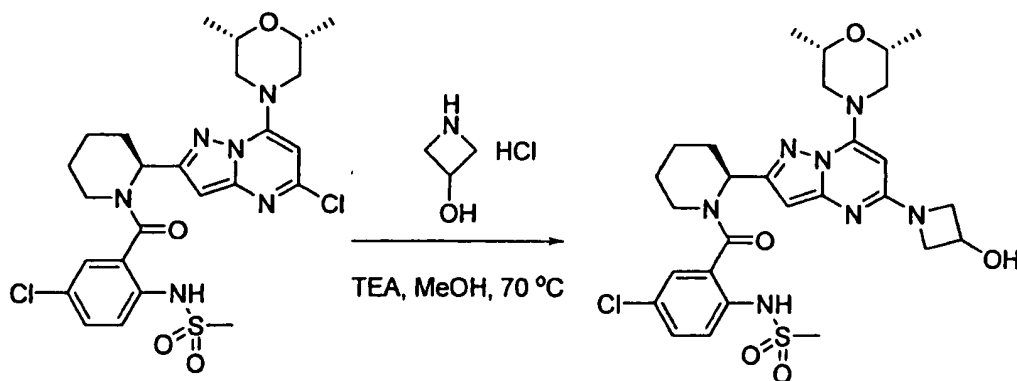


依循化合物 **105** 之程序，起始自中間體 **91** (40 mg, 0.068 mmol) 和氮呔 (0.045 mL, 0.68 mmol)，分離出化合物 **107** (43 mg, 87%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_4S$ 理論值：602.22. 發現值 602.19.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.95, 91%

化合物 **108**



將氮呔-3-醇鹽酸鹽 (77 mg, 0.7 mmol) 和三乙基胺 (0.2 mL, 1.4 mmol) 加到中間體 **91** (43 mg, 0.074 mmol) 的 2 mL 無水甲醇溶液。反應混合物在 70 °C 受熱整夜。溶液冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙

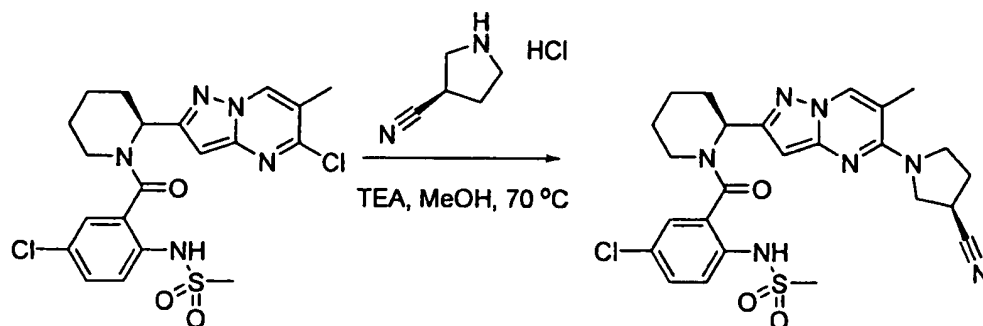
酸)中), 產生化合物 **108** (32 mg, 59%), 其在冷凍乾燥之後為白色固體, 三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.38 (s, 1H) 7.47 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.51-4.22 (m, 6H), 3.83 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.70-1.35 (m, 4H), 1.16-1.04 (m, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 618.22. 發現值 618.42.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.56, 99%

化合物 109



將 (R)-吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽 (82 mg, 0.618 mmol) 和三乙基胺 (0.17 mL, 0.122 mmol) 加到中間體 **73** (29.8 mg, 0.062 mmol) 的 4 mL 無水甲醇混合物中。反應混合物在 70°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後, 混合物被倒至 10 mL 水中, 且用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。結合的有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、和在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中), 產生化合物 **109** (35 mg, 82%), 其

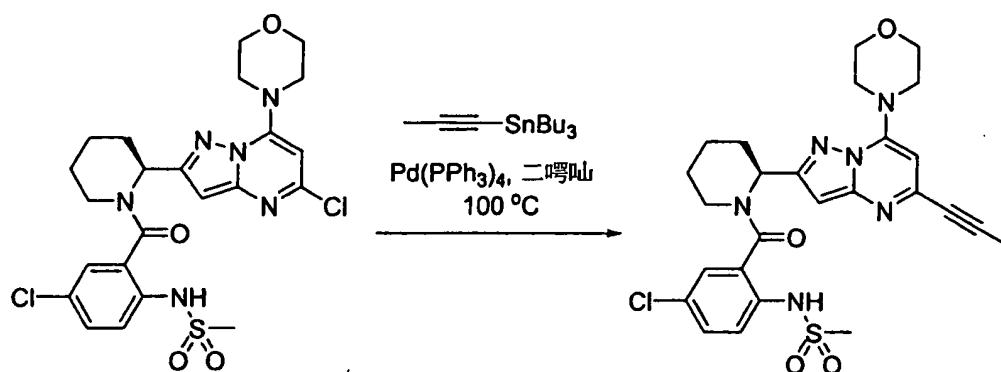
在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.67-1.27 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 542.17. 發現值 542.17.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.17, 99%

化合物 110



中間體 66 (52 mg, 0.094 mmol)、三丁基(丙-1-炔基)錫烷 (0.035 mL, 0.154 mmol)、和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69.8 mg, 0.060 mmol) 的 2 mL 無水二吡啶混合物在 100 °C 和氬氣下受熱整夜。反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 110 (13 mg, 19%)，其在冷凍乾燥之後為黃色固體，三氟乙酸鹽。

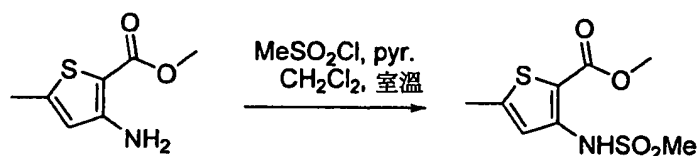
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H) 7.65-7.40 (m,

3H), 6.41 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.81 (m, 5H), 3.58 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.55 (m, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}ClN_6O_4S$ 理論值：557.15. 發現值 557.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.89, 94%

中間體 92

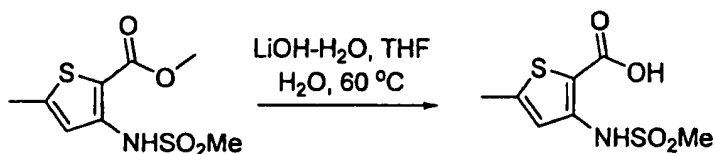


於 3-胺基-5-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 (497 mg, 2.91 mmol) 和吡啶 (0.71 mL, 8.77 mmol) 的 10 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺醯氯 (0.7 mL, 9.06 mmol)。攪拌整夜之後，反應混合物用 30 mL 的 1N $HCl_{(aq)}$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)，且結合的有機層依序用飽和 $CuSO_{4(aq)}$ 和鹽水清洗。有機液被乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 92 (707 mg, 98%)，其為桃色固體，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_8H_{11}NO_4S_2$ 理論值：250.01. 發現值 250.09

中間體 93

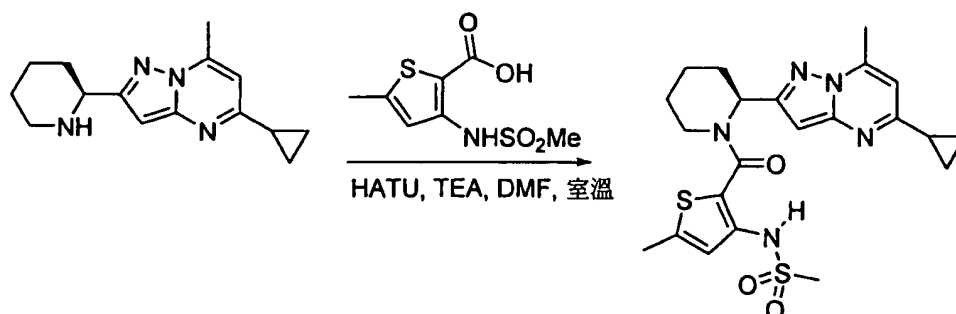


在室溫，將氫氧化鋰單水合物 (1.0 g, 23.8 mmol) 加到中間體 92 (695 mg, 2.8 mmol) 在 25 mL THF 和 14 mL 水的溶液中。反應混合物在 60°C 受熱 1 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用 70 mL 的 1N HCl_(aq) 酸化，且用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用 80 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 93，其為黃色-白色固體 (650 mg, 99%)。

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₇H₉NO₄S₂ 理論值: 234.00. 發現值 234.02

化合物 111



依循合成化合物 104 之程序，起始自中間體 31 (77.1 mg, 0.329 mmol) 和 0.5 M 中間體 93 (0.5 mL, 0.25 mmol) 的 DMF 溶液，合成化合物 116，其在冷凍乾燥之後為灰

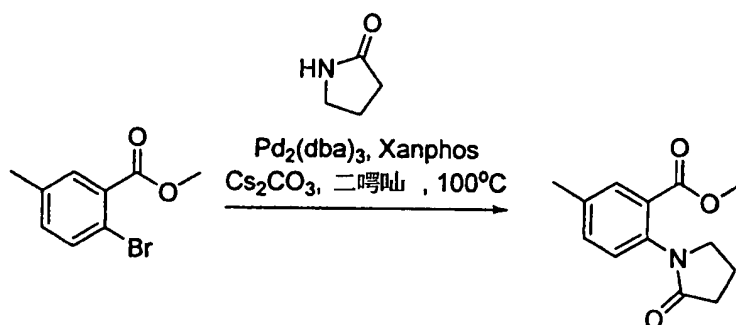
白色固體，三氟乙酸鹽 (91 mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 4H), 1.03 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ 理論值: 474.16. 發現值 474.10.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.18, 99%

中間體 94



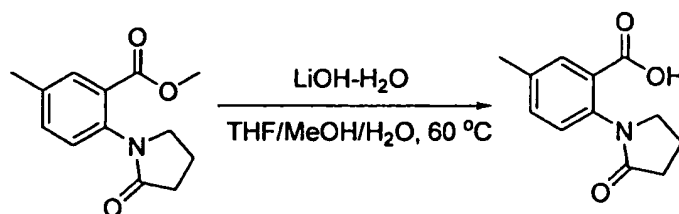
於烘箱乾燥的 25 mL 圓底燒瓶中加入 2-溴-5-甲基苯甲酸甲酯 (356 mg, 1.55 mmol)、2-吡咯啉酮 (0.15 mL, 1.95 mmol)、碳酸鉀 (739 mg, 2.27 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70.0 mg, 0.076 mmol)、和 Xanphos (134 mg, 0.231 mmol)，且將燒瓶置於氬氣下。試劑懸浮於 8 mL 無水二噁烷中，且混合物在 100°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後，反應混合物被過濾、用乙酸乙酯清洗。結合的濾液在減壓下濃縮，且得到的膜經由矽膠管柱層析法純化 (50-100% 乙酸乙酯的己烷溶液)，產生中間體 94 (335 mg, 92%)，其為淺黃色固體

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.77 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (m, 2H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 理論值: 234.11. 發現值 234.26.

中間體 95

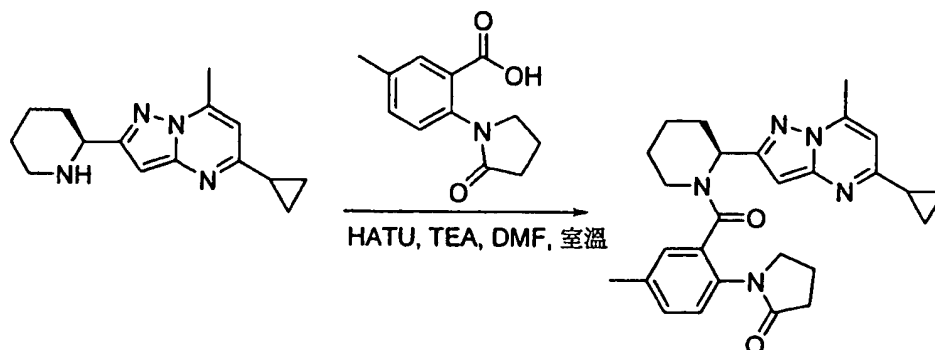


在室溫，將氫氧化鋰單水合物 (305 mg, 7.26 mmol) 加到中間體 94 (235 mg, 1.01 mmol) 在 6 mL 的 1 : 1 : 1 THF : MeOH : H_2O 溶液中。反應混合物在 60°C 受熱 2 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用 15 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化，且用乙酸乙酯萃取 (3x20 mL)。結合的有機液用 50 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 95，其為淺黃色固體 (199 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ 12.7 (s, 1H), 7.58 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.69 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.07 (m, 2H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 理論值: 218.09. 發現值 218.17.

化合物 112



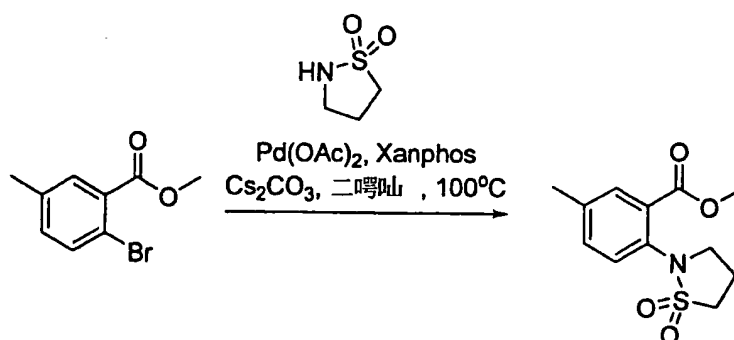
依循合成化合物 **99** 之程序，起始自中間體 **95** (57.3 mg, 0.261 mmol) 和 0.5 M 中間體 **31** (0.4 mL, 0.20 mmol) 的 DMF 溶液，合成化合物 **112**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (29 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.31 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.00 (dd, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 5H), 1.03 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ 理論值：458.25. 發現值 458.46.

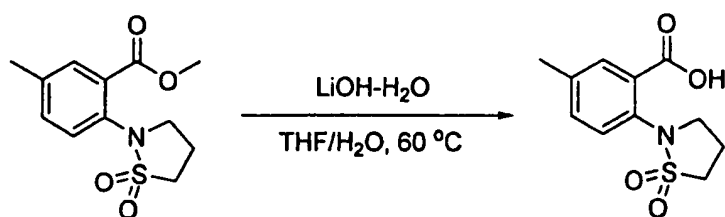
HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.31, 99%

中間體 96



於烘箱乾燥的 50 mL 圓底燒瓶加入 2-溴-5-甲基苯甲酸甲酯 (352 mg, 1.54 mmol)、sultam (236 mg, 1.95 mmol)、碳酸銨 (732 mg, 2.25 mmol)、乙酸鈣 (40.4 mg, 0.18 mmol)、和 Xanphos (136 mg, 0.235 mmol)，且將燒瓶置於氬氣下。試劑懸浮於 8 mL 無水二噁呋喃中，且混合物在 100°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後，反應混合物被過濾、用乙酸乙酯清洗。結合的濾液在減壓下濃縮，且得到的膜經由矽膠管柱層析法純化 (25-100% 乙酸乙酯的己烷溶液)，產生中間體 **96** (322 mg, 78%)，其為黃色灰白色固體。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.75 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).
 LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值: 270.07. 發現值 270.12.

中間體 97



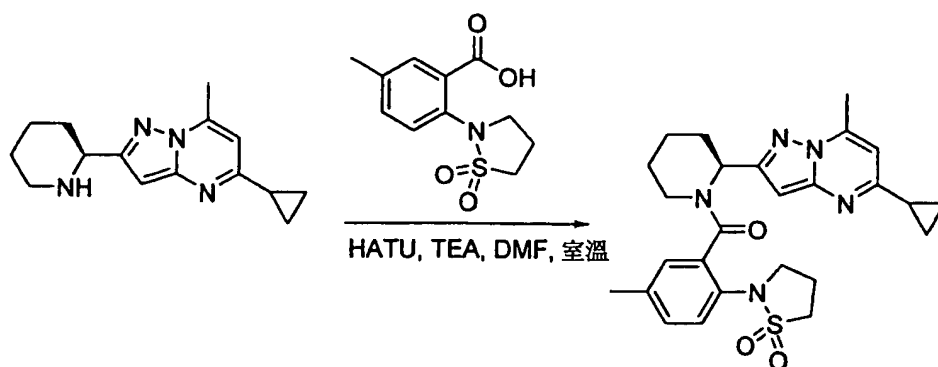
在室溫，將氫氧化鋰單水合物 (496 mg, 11.8 mmol) 加到中間體 **96** (316 mg, 1.17 mmol) 在 22 mL THF 和 12 mL 水的溶液中。反應混合物在 60°C 受熱 2 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用 40 mL 的 1N HCl_(aq) 酸化，且用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。結合的有機層用 50 mL 鹽水清洗、

分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **97**，其為灰白色固體 (293 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ 12.9 (s, 1H), 7.57 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.66 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值: 254.06. 發現值 254.18.

化合物 113



依循合成化合物 **99** 之程序，起始自中間體 **31** (84.8, 0.332 mmol) 和 0.5 M 中間體 **97** (0.5 mL, 0.25 mmol) 的 DMF 溶液，合成化合物 **113**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (93 mg, 61%)。

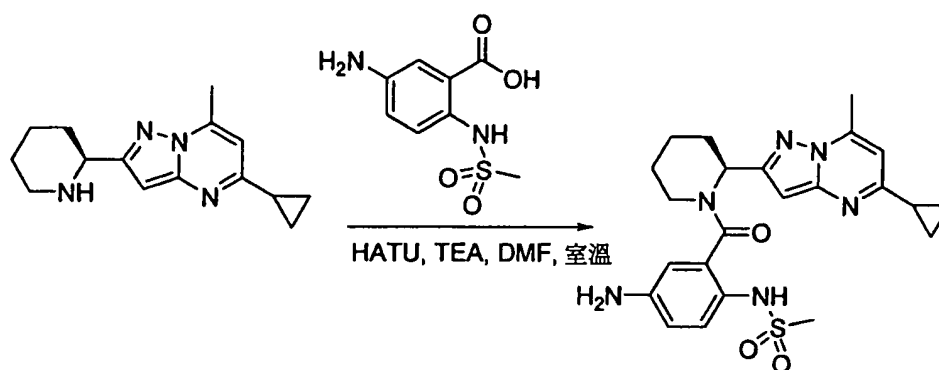
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ 8.81 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.54-3.28 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.84-1.55 (m, 5H), 1.03 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 494.21. 發現值

494.07

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 6.74, 99%

化合物 114



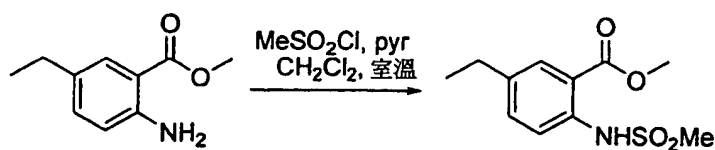
依循合成化合物 99 之程序，起始自 5-胺基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (45.5 mg, 0.198 mmol) 和 0.5 M 中間體 31 (0.30 mL, 0.15 mmol) 的 DMF 溶液，合成化合物 114，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (60.2 mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.4 (d, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.04 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 469.19. 發現值 469.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.20, 99%

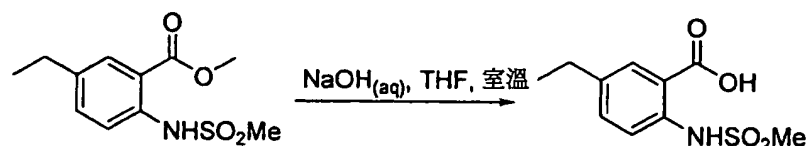
中間體 98



於 2-胺基-5-乙基苯甲酸甲酯 (569 mg, 3.18 mmol) 和吡啶 (0.70 mL, 8.72 mmol) 的 15 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺醯氯 (0.71 mL, 9.12 mmol)。攪拌整夜之後，反應混合物用 30 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)，且結合的有機層依序用 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 和鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **98** (785 mg, 96%)，其為棕色油狀殘留物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值：258.07. 發現值 258.20.

中間體 99

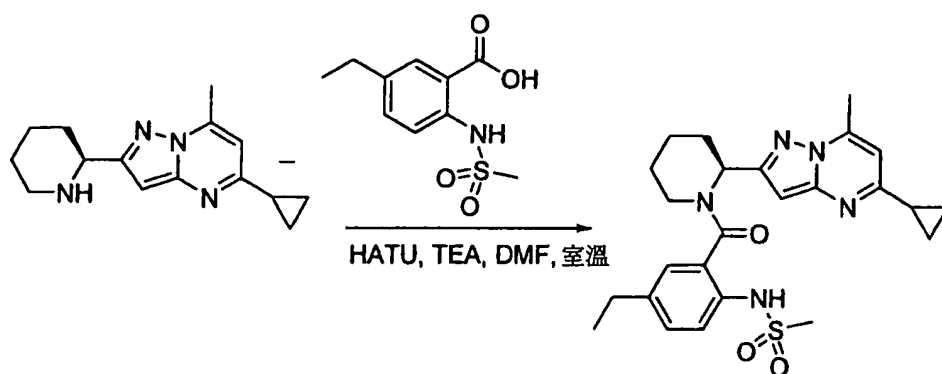


將 1.0 M NaOH 的水 (16 mL, 16 mmol) 溶液邊攪拌邊加到中間體 **98** (817 mg, 3.19 mmol) 的 30 mL THF 溶液中。反應混合物在室溫攪拌 24 小時。混合物接著用 40 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化，且用乙酸乙酯萃取 (3×60 mL)。結合的有機層用 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **99**，其為棕褐色固體 (714 mg, 92%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.82 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值: 242.06. 發現值 242.10.

化合物 115



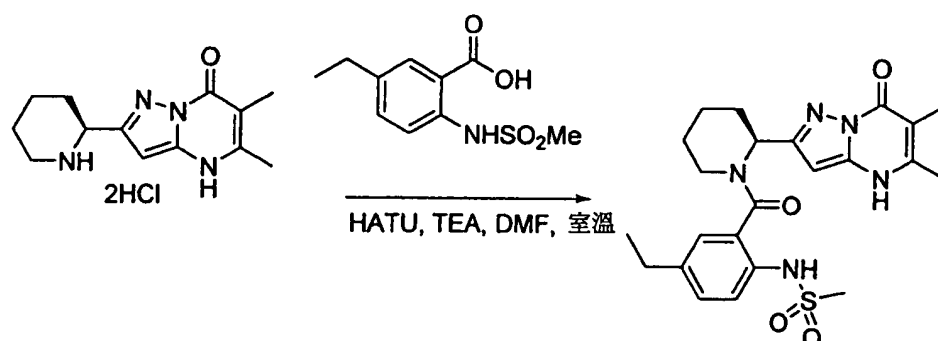
依循合成化合物 99 之程序，起始自中間體 31 (60.1 mg, 0.247 mmol)和中間體 99 的雙鹽酸鹽 (57 mg, 0.173 mmol)，合成化合物 115，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (67.8 mg, 66%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.40-3.17 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.67-1.33 (m, 4H), 1.20 (t, 2H, $J=8$ Hz), 1.04 (m, 5H), 1.01 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 482.21. 發現值 482.38

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.54, 99%

化合物 116



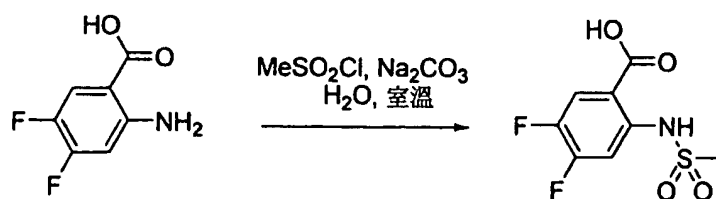
依循合成化合物 99 之程序，起始自中間體 99 (101 mg, 0.416 mmol)和中間體 6 的雙鹽酸鹽(106 mg, 0.333 mmol)，合成化合物 116，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽(99.3 mg, 50%)。

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.46-1.21 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₉N₅O₄S 理論值：472.20. 發現值 472.40.

HPLC Tr (分鐘),純度%：5.73, 99%

中間體 100



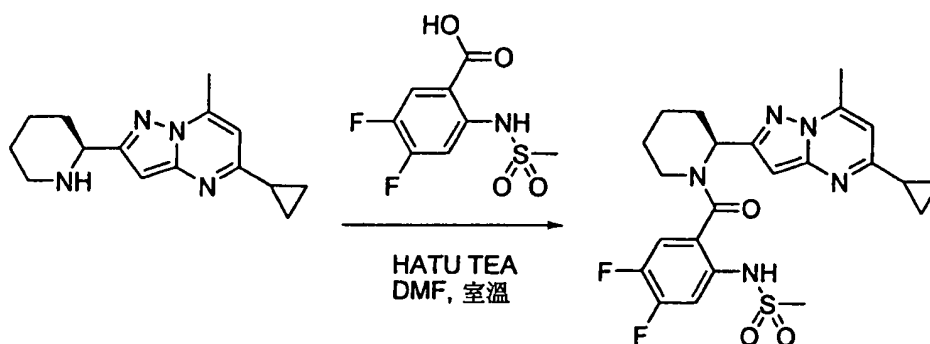
碳酸鈉(4.1 g, 38.7 mmol)加到 2-胺基-4,5-二氟苯甲

酸 (704 mg, 4.07 mmol) 在 6 mL 水的混合物中。緩慢加入
 甲烷磺醯氯 (2.5 mL, 32.5 mmol) (延緩放熱)。反應混合物
 在室溫攪拌。1 小時之後，加入碳酸鈉 (3.5 g) 以維持 pH >
 8。HPLC 指出 ~85% 轉換成所欲之產物。1 小時之後，加
 入甲烷磺醯氯 (0.5 mL)，反應混合物小心地用 1N HCl_(aq)
 驟冷，直到 pH < 2。水層用乙酸乙酯萃取 (3×60 mL)，且
 結合的有機層用鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、和濃縮
 ，產生灰白色固體。此固體懸浮於最小量的二氯甲烷中、
 攪拌 20 分鐘、過濾、和在真空中乾燥，以產生中間體
 100 (586 mg, 60%)，其為乳脂白色固體。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.6 (s, 1H), 7.97 (m, 1H),
 7.53 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₈H₇F₂NO₄S 理論值: 252.01. 發現值
 252.09.

化合物 117



依循合成化合物 99 之程序，起始自中間體 100 (53.2
 mg, 0.212 mmol) 和 0.5 M 中間體 31 的 DMF 溶液 (0.30
 mL, 0.15 mmol)，合成化合物 117，其在冷凍乾燥之後為

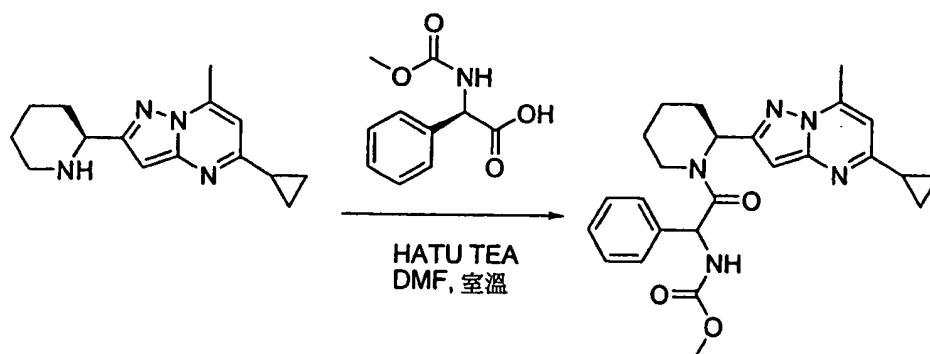
白色固體，三氟乙酸鹽 (53 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 5H), 1.03 (m, 1H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 490.16. 發現值 490.03

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 7.28, 99%

化合物 118



依循合成化合物 99 之程序，起始自 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (45.1 mg, 0.216 mmol) 和 0.5 M 中間體 31 的 DMF 溶液 (0.30 mL, 0.15 mmol)，合成化合物 118，其為非鏡像異構物的 1:1 混合物，且在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (69 mg, 82%)。

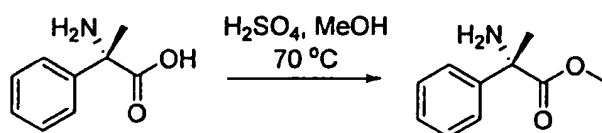
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.65 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98 (tt, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.31 (m, 1H),

1.03 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}N_5O_3$ 理論值：448.23. 發現值 448.20.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 6.83, 6.96, 非鏡像異構物的 1 : 1 混合物, 99%

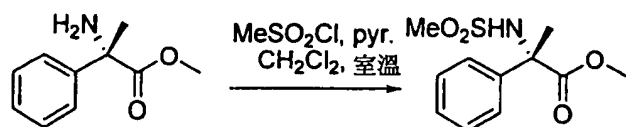
中間體 101



(S)-2-氨基-2-苯基丙酸 (246.2 mg, 1.49 mmol) 和 0.6 mL 濃 H₂SO₄ 的 6 mL 無水甲醇溶液受熱整夜。冷卻至室溫之後，甲醇在減壓下濃縮。殘留物溶於 20 mL 水中，且加到分液漏斗中。緩慢加入固體碳酸鈉，直到停止氣體的釋出 (pH 9-10)。水層用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。結合的有機層用 80 mL 飽和 NaHCO_{3(aq)} 和 80 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 101 (117 mg, 44%)，其為黃色-綠色油狀殘留物。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) : δ 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.51 (s, 3H)
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}NO_2$ 理論值：180.09. 發現值 180.19.

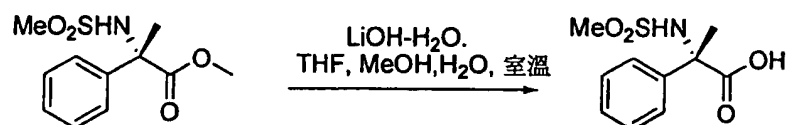
中間體 112



於中間體 **101** (116 mg, 0.647 mmol)和吡啶 (0.16 mL, 1.98 mmol)的 4 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺酰氯 (0.070 mL, 0.91 mmol)。攪拌整夜之後，反應混合物用 20 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)，且結合的有機層依序用 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 和鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **102** (312 mg, 97%)，其為黃色-綠色油狀殘留物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值：258.08. 發現值 258.19

中間體 113

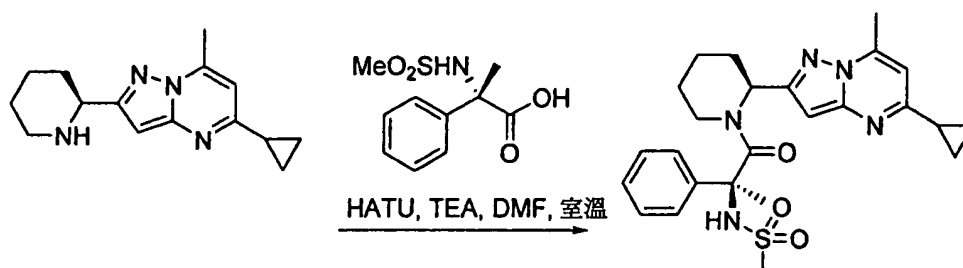


在室溫，將氫氧化鋰單水合物 (169 mg, 4.02 mmol)加到中間體 **102** (102 mg, 0.397 mmol)在 6 mL 的 1 : 1 : 1 THF : MeOH : H_2O 溶液中。反應混合物攪拌整夜，且接著用 15 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化，和用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。結合的有機層用 50 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **103**，其為淺綠色膜 (93.6 mg, 97%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^-$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 理論值：242.06. 發現值

242.10.

化合物 119



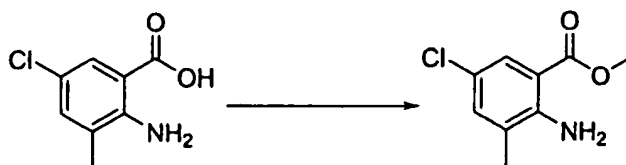
依循合成化合物 99 之程序，起始自 0.082 中間體 103 的 DMF 溶液 (2.5 mL, 0.205 mmol) 和 0.5 M 中間體 31 的 DMF 溶液 (0.30 mL, 0.15 mmol)，合成化合物 119，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (6.2 mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 7.51-7.35 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.64 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.05 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值：482.21. 發現值 482.12.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.22, 85%

中間體 104



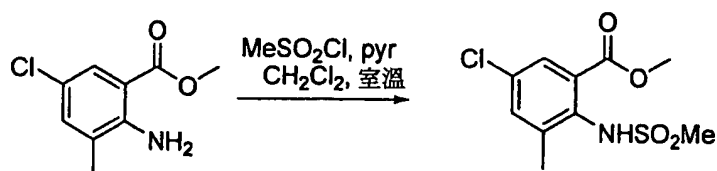
2-胺基-5-氯-3-甲基苯甲酸 (928 mg, 4.99 mmol) 和 2.0 mL 濃 H_2SO_4 的 15 mL 無水甲醇溶液受熱 66 小時。冷卻

至室溫之後，甲醇在減壓下濃縮。殘留物溶於 50 mL 水中，且加到分液漏斗中。緩慢加入固體碳酸鈉，直到停止氣體的釋出 (pH 9-10)。水層用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用 100 mL 飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 和 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **104** (817 mg, 83%)，其為棕色固體，其無需進一步純化即可使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ 理論值: 200.04. 發現值 200.10

中間體 105



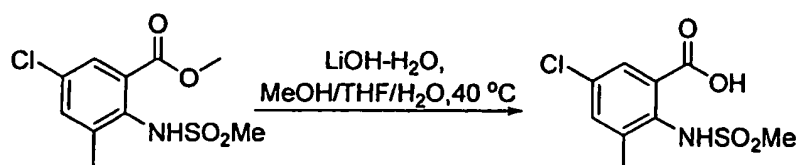
於中間體 **104** (392 mg, 1.97 mmol) 和吡啶 (0.45 mL, 5.68 mmol) 的 9 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺酰氯 (0.46 mL, 5.66 mmol)。攪拌整夜之後，加入額外各為 0.7 mL 的吡啶和甲烷磺酰氯，且攪拌反應混合物 2 小時。其接著用 30 mL 的 1N $\text{HCl}(\text{aq})$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)，且結合的有機層依序用 1N $\text{HCl}(\text{aq})$ 和鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生淺黃色膜。矽膠管柱層析法 (0-50% 乙酸乙酯

的己烷溶液)產生中間體 **105** (330, 60%), 其為淺黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$ 理論值: 278.03. 發現值 278.08

中間體 **106**

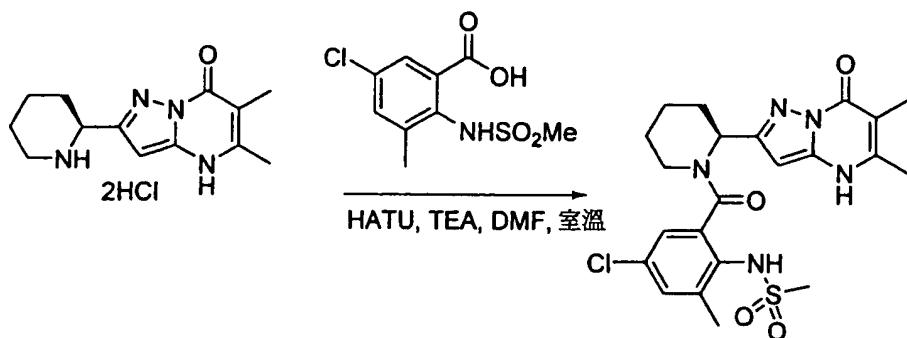


在室溫，將氫氧化鋰單水合物 (228 mg, 5.43 mmol) 加到中間體 **105** (120 mg, 0.433 mmol) 在 3 mL 的 1 : 1 : 1 THF : MeOH : H_2O 溶液中。反應混合物在 50 °C 受熱 4 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用 20 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化，且用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。結合的有機層用 50 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **106**，其為白色固體 (114 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$ 理論值: 264.00. 發現值 264.09

化合物 120



依循合成化合物 99 之程序，使用中間體 106 (67.3 mg, 0.252 mmol)和中間體 6 (61.6 mg, 0.193 mmol)，合成化合物 120，其在冷凍乾燥之後為灰白色固體，三氟乙酸鹽 (49 mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.46-7.2 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.65-1.27 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值：492.14 發現值 492.09

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.67, 99%

中間體 107



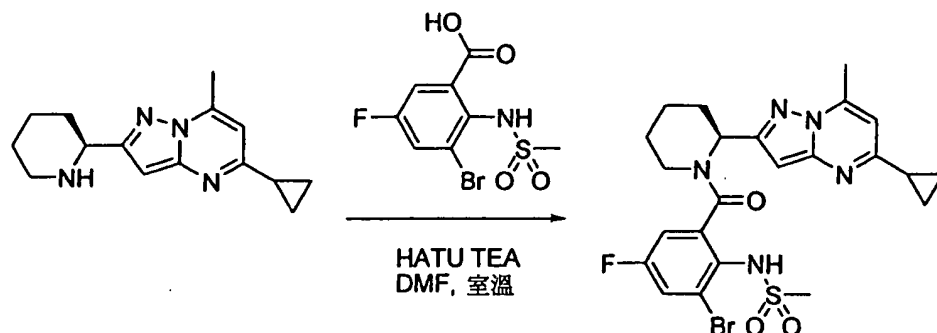
將 N-溴琥珀醯亞胺 (919 mg, 3.32 mmol) 加到 5-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (701 mg, 3.01 mmol) 的 11 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌整夜之後，反應混合物被倒至 100 mL

水和 50 mL 鹽水中，且用乙酸乙酯萃取(3×100 mL)。結合的有機層用 300 mL 的 1:1 水:鹽水清洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **107** (910 mg, 97%)。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.90 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.39 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₈H₇BrFNO₄S 理論值: 309.93. 發現值 309.97

化合物 **121**

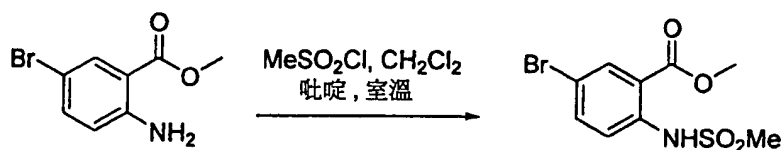


依循合成化合物 **99** 之程序，起始自中間體 **107** (61.2 mg, 0.196 mmol)和 0.5 M 中間體 **31** 的 DMF 溶液(0.30 mL, 0.15 mmol)，合成化合物 **121**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽(69.3 mg, 70%)。

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅BrFN₅O₃S 理論值: 550.08. 發現值 550.04.

HPLC Tr (分鐘),純度%: 6.93, 99%

中間體 108

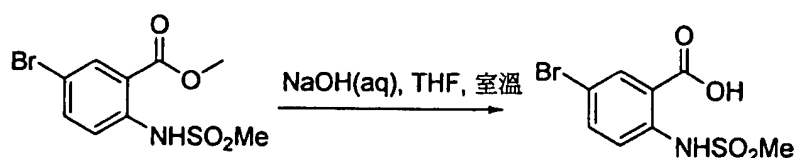


於 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (7.38 g, 32.0 mmol) 和吡啶 (6.3 mL, 81.5 mmol) 的 100 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺醯氯 (6.5 mL, 79.9 mmol)。攪拌整夜之後，反應混合物用 100 mL 的 1N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×120 mL)，且結合的有機層用 200 mL 鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 108，其為灰白色固體。矽膠管柱層析法 (0-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 產生中間體 C-C (9.35 g, 95%)，其為白色灰白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.4 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}_4\text{S}$ 理論值: 307.95. 發現值 308.06

中間體 109



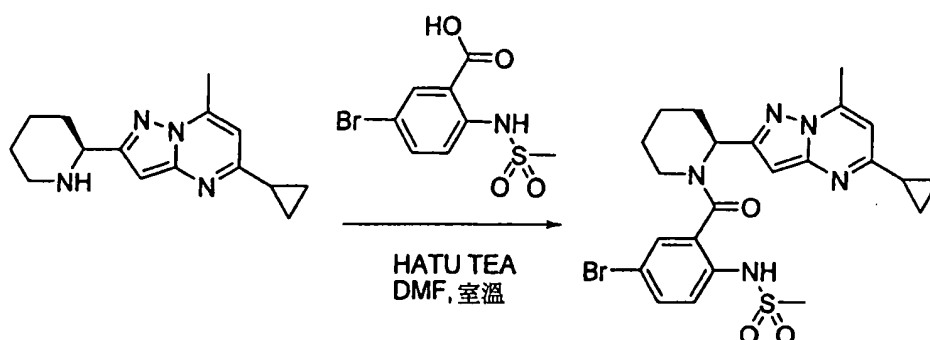
將 2.65 M 的 NaOH 水溶液 (2.65 mL, 7.02 mmol) 邊攪拌邊加到中間體 108 的 9 mL THF 溶液中。反應混合物在室溫攪拌整夜。混合物接著用 10 mL 的 1N HCl 酸化，且

用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。結合的有機層用 30 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **109**，其為白色固體 (338 mg, 98%)。

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.6 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.18 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₈H₈BrNO₄S 理論值: 291.94. 發現值 291.90

化合物 122



依循合成化合物 **99** 之程序，起始自中間體 **109** (58.6 mg, 0.199 mmol) 和 0.5 M 中間體 **31** 的 DMF 溶液 (0.30 mL, 0.15 mmol)，合成化合物 **122**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (71 mg, 73%)。

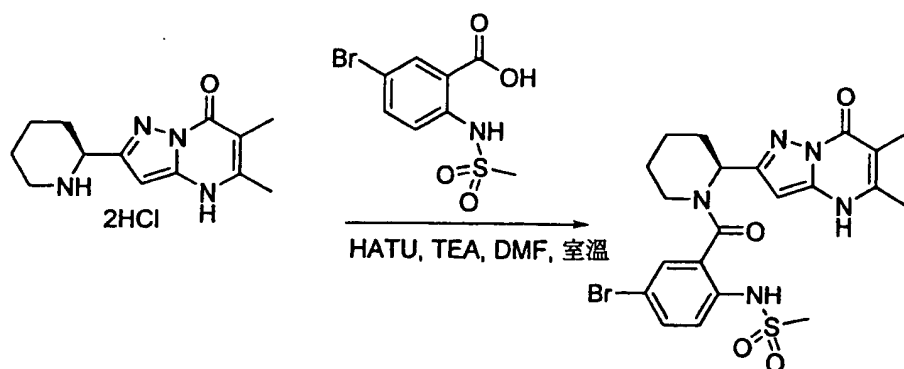
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.39 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.40-1.91 (m, 3H), 1.64-1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 3H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₆BrN₅O₃S 理論值: 532.09. 發現

值 532.05.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 7.52, 99%

化合物 123



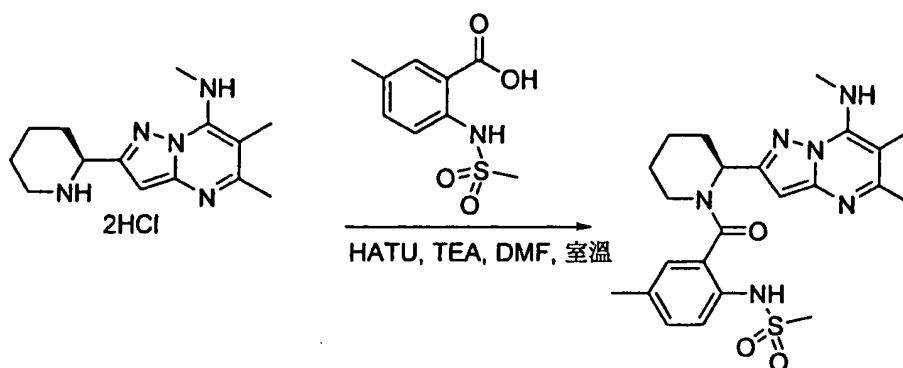
依循合成化合物 13 之程序，使用中間體 109 (85.2 mg, 0.290 mmol)和中間體 6 (73.1 mg, 0.229 mmol)，合成化合物 123，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (83 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.84-1.45 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 522.07. 發現值 522.25

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.81, 99%

化合物 124



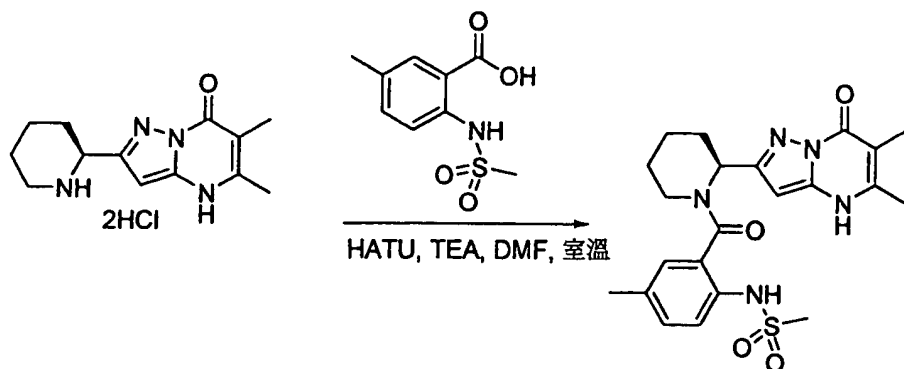
在室溫，將 HATU (52.4 mg, 0.138 mmol) 加到 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (26.8 mg, 0.117 mmol) 的 2.1 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 45 分鐘之後，加入中間體 28 (30.4 mg, 0.091 mmol)，接著立即加入三乙基胺 0.044 mL, 0.315 mmol)。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後，混合物被倒至 20 mL H₂O 和 10 mL 鹽水中，且用 20 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 60 mL 的 1 : 1 水 : 鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 129 (34.3 mg, 65%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.38 (m, 5H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₃₀N₆O₃S 理論值: 471.21. 發現值 471.42.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.03, 99%

化合物 125



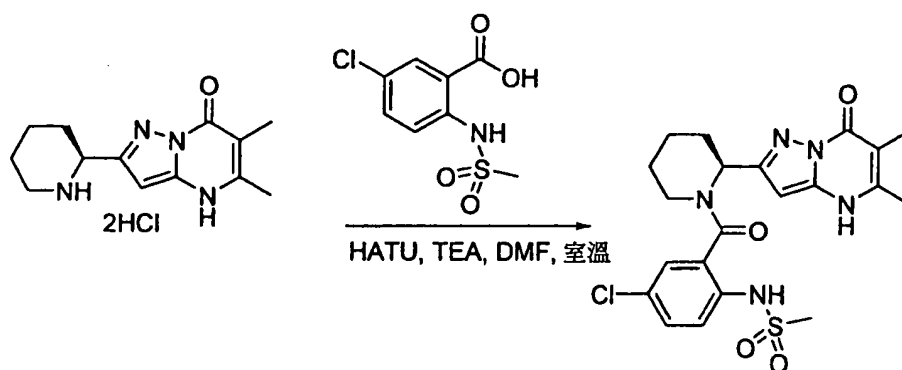
依循合成化合物 13 之程序，使用 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (96.1 mg, 0.419 mmol) 和中間體 6 (101 mg, 0.317 mmol)，合成化合物 125，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (113 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.3 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (br m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.80-1.2 (m, 3H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值 : 458.18. 發現值 458.12

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.33, 95%

化合物 126



依循合成化合物 **13** 之程序，使用 5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (140 mg, 0.562 mmol) 和中間體 **6** (138 mg, 0.433 mmol), 合成化合物 **126**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (184 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.75-1.30 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 478.12. 發現值 478.07

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.67, 99%

中間體 **110**



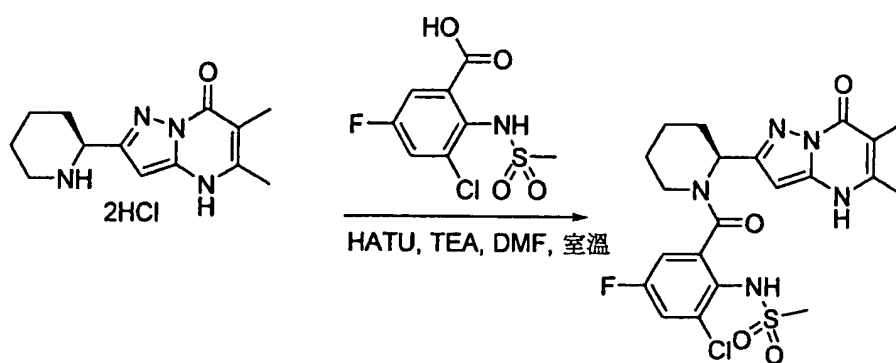
將 N-氯琥珀醯亞胺 (528 mg, 3.95 mmol) 加到 5-氟-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (705 mg, 3.03 mmol) 的 9 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌整夜之後，反應混合物被倒至 100 mL

水和 50 mL 鹽水中，且用乙酸乙酯萃取 (3×100 mL)。結合的有機層用 300 mL 的 1:1 水:鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **110** (746 mg, 93%)。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.5 (s, 1H), 7.76 (dd, J_{HF} = 8 Hz, J_{HH} = 3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J_{HF} = 8 Hz, J_{HH} = 3 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₈H₇ClFNO₄S 理論值: 265.98. 發現值 265.09

化合物 **127**



依循合成化合物 **13** 之程序，使用中間體 **110** (109 mg, 0.410 mmol)和中間體 **6** (102 mg, 0.318 mmol)，合成化合物 **127**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (77 mg, 40%)。

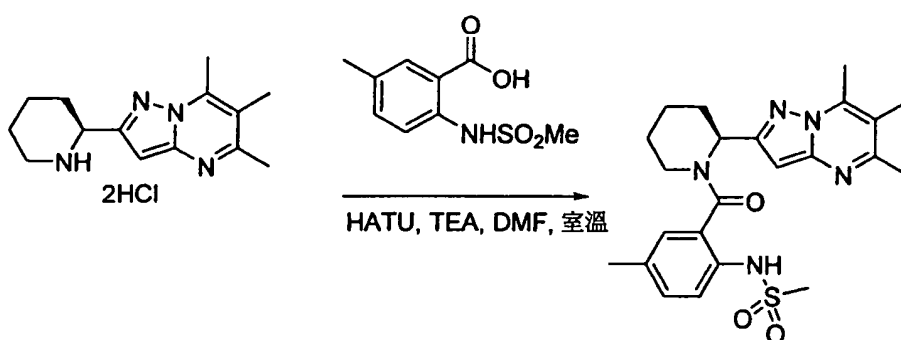
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H) 9.35 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.65-1.25

(m, 5H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{21}H_{23}ClFN_5O_4S$ 理論值：496.11. 發現值 496.02

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.64, 90%

化合物 128



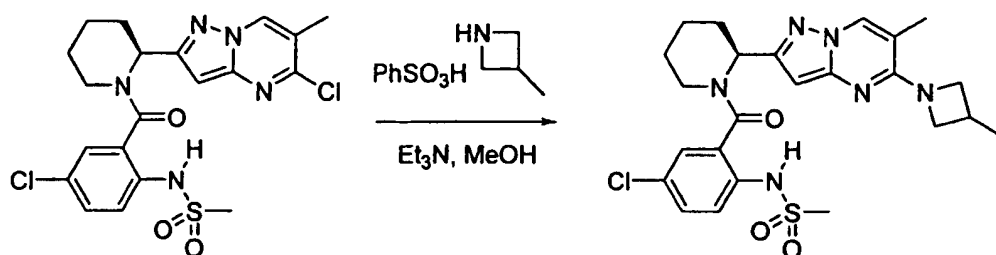
在室溫，將 HATU (25.8 mg, 0.0678 mmol) 加到 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (13.2 mg, 0.058 mmol) 的 1.0 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 45 分鐘之後，加入 Boc 去保護的中間體 25 (12.2 mg, 0.044 mmol)，接著立即加入三乙基胺 0.020 mL, 0.150 mmol)。使用製備中間體 28 所述之程序使中間體 25 進行 Boc-去保護。反應混合物在室溫在氬氣下攪拌整夜。之後，混合物被倒至 20 mL H_2O 和 10 mL 鹽水中，且用 20 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 60 mL 的 1:1 水：鹽水清洗、乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，產生化合物 128 (12.8 mg, 54%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 8.91 (s, 1H) 7.40-7.15 (m, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.57 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 456.20. 發現值 456.47.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.47, 98%.

化合物 129



在室溫，於中間體 73 (15.0 mg, 0.03 mmol) 的 MeOH (400 μL) 溶液中加入 3-甲基氮唑苯磺酸鹽 (95.0 mg, 0.41 mmol) 和三乙基胺 (112 μL , 0.82 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C 。2 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 129 (18.3 mg, 93 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

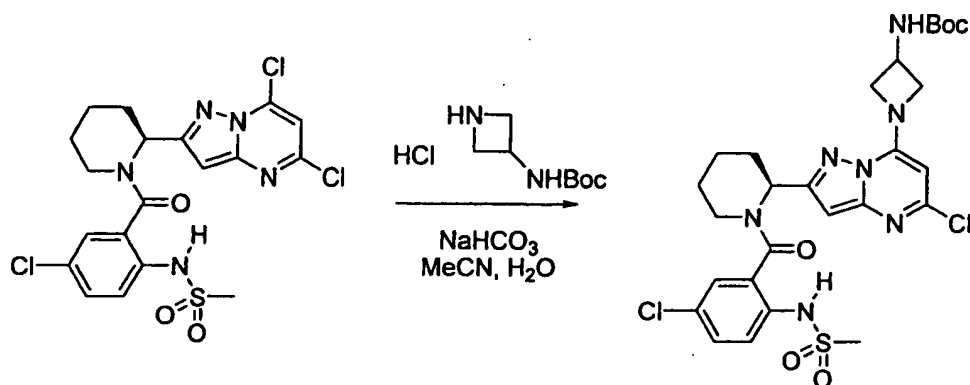
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.81-8.56 (m, 1H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.55-7.37 (m, 2H), 6.16-6.05 (br s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.71-4.38 (m, 2H), 4.20-3.87 (m, 2H), 3.18-

3.07 (m, 2H), 2.95 (br s, 3H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 3H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.09–1.94 (m, 1H), 1.81–1.42 (m, 4H), 1.34 (br d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 517.35 $[M + H]^+$, $t_R = 3.15$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.53, 99%.

中間體 111



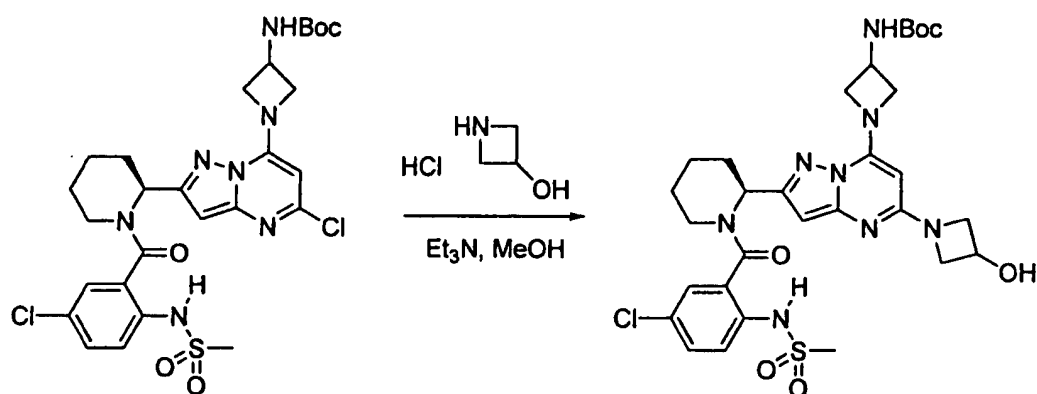
將氮呔-3-基胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (62.3 mg, 0.30 mmol) 和碳酸氫鈉 (50.3 mg, 0.60 mmol) 加到中間體 56 (150 mg, 0.30 mmol) 的乙腈 (0.85 mL) 和水 (0.85 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。18 小時之後，反應混合物被分配在乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 之間，且分離層。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (12 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 111 (166.8 mg, 87%)，其為淺黃色固體。

LCMS (ESI) m/z 638.12 $[M + H]^+$, $t_R = 2.99$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.61, 89%.

R_f = 0.65 (75% EtOAc/己烷).

中間體 112



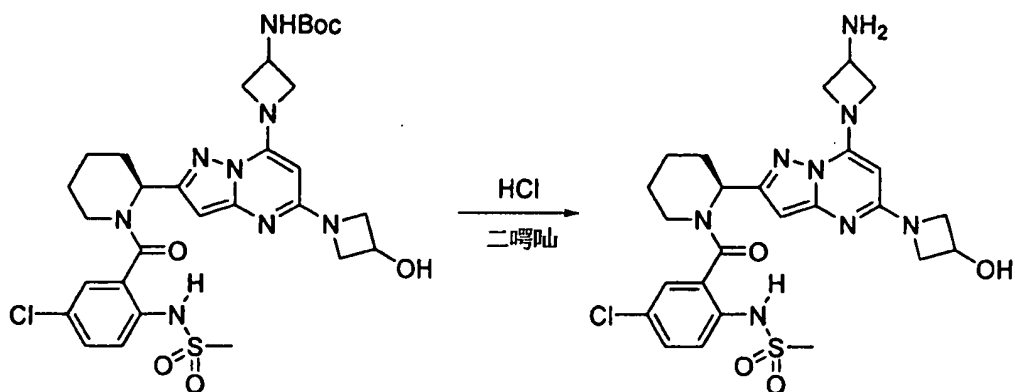
在室溫，於中間體 111 (25.0 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮呔-3-醇鹽酸鹽 (109.0 mg, 1.00 mmol) 和三乙基胺 (279 μ L, 2.00 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。18 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 112 (3.7 mg, 11%)，其為白色固體。

LCMS (ESI) m/z 675.22 $[M + H]^+$, t_R = 2.10 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.83, 99%.

R_f = 0.15 (EtOAc).

化合物 130



於中間體 **112** (3.7 mg, 5.5 μmol) 的二噁山 (0.50 mL) 溶液中加入 4N 的 HCl 二噁山溶液 (1.00 mL, 4.00 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌。2 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，以提供化合物 **130** (1.1 mg, 33 %)，其為白色固體鹽酸鹽。

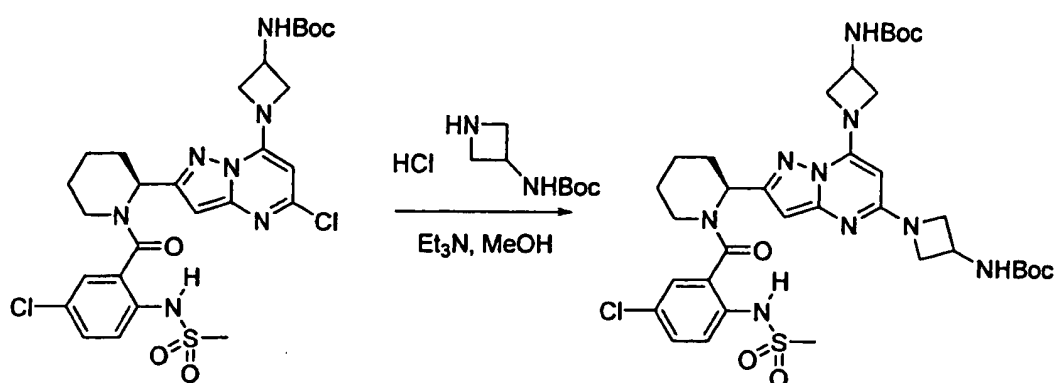
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.55–7.36 (m, 3H), 6.20 (br s, 1H), 6.09–5.91 (m, 2H), 4.57–4.48 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 4H), 4.09 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76–3.68 (m, 4H), 3.63–3.54 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46–2.26 (m, 1H), 2.24–1.92 (m, 2H), 1.84–1.51 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 575.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.63 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.50, 95%.

R_f = 0.45 (20% 甲醇 / CH_2Cl_2).

中間體 **113**



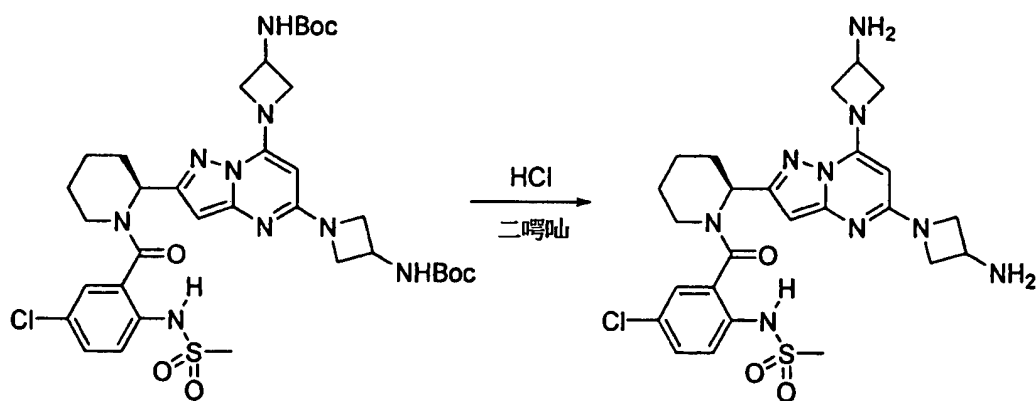
在室溫，於中間體 **111** (25.0 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮呋-3-基胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (104.0 mg, 0.5 mmol) 和三乙基胺 (139 μ L, 1.00 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。18 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 **113** (5.0 mg, 13 %)，其為白色固體。

LCMS (ESI) m/z 774.31 [$M + H$]⁺, t_R = 2.43 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.48, 99%.

R_f = 0.56 (EtOAc).

化合物 131



於中間體 **113** (5.0 mg, 6.5 μ mol) 的二噁山 (0.50 mL) 溶

液中加入 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (1.00 mL, 4 mmol), 且反應混合物在室溫攪拌。2 小時之後, 反應混合物在減壓下濃縮提供化合物 131 (1.8 mg, 43 %), 其為白色固體雙鹽酸鹽。

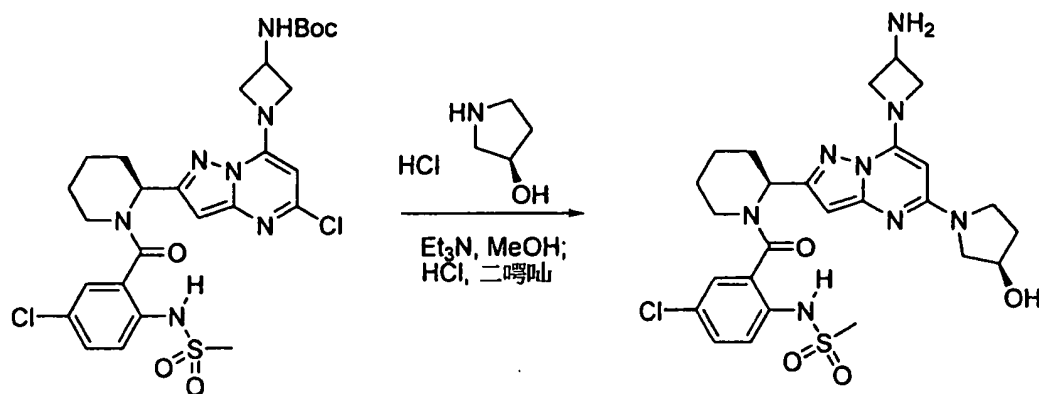
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.56 – 7.31 (m, J = 32.0 Hz, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.12–5.94 (m, 2H), 4.73–4.65 (m, 1H), 4.48–4.32 (m, 5H), 4.21 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 4H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.46–2.25 (m, 1H), 2.23–1.97 (m, 2H), 1.84–1.53 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 574.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.53 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.32, 95%.

R_f = 0.05 (20% 甲醇 / CH_2Cl_2).

化合物 132



在室溫, 於中間體 111 (10.0 mg, 15.7 μmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入 (*R*)-吡咯啉-3-醇鹽酸鹽 (62.0 mg, 0.50 mmol) 和三乙基胺 (139 μL , 1.00 mmol), 且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。20 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫

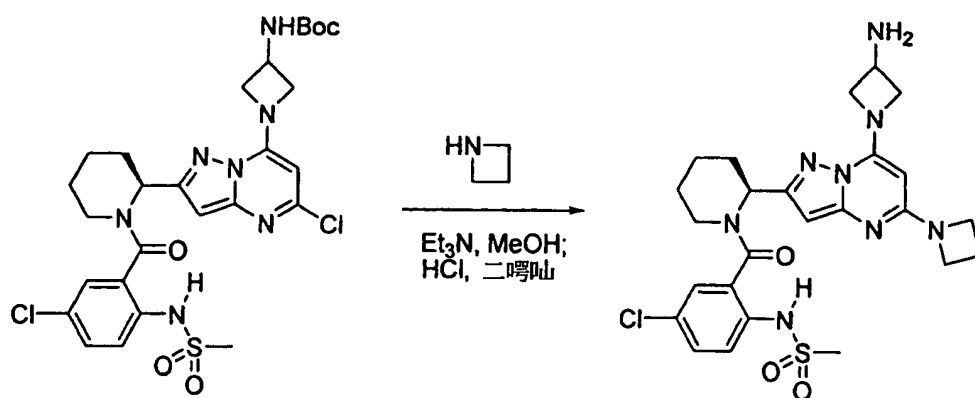
，且在減壓下濃縮。將 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (1.00 mL, 4 mmol) 加到粗製殘留物中，且反應混合物在室溫攪拌。20 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **132** (4.2 mg, 45%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.57–7.42 (m, 3H), 6.39–5.99 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.10–3.88 (m, 4H), 3.85–3.68 (m, 4H), 3.66–3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.51–2.34 (m, 1H), 2.33–1.97 (m, 4H), 1.87–1.49 (m, 4H).
LCMS (ESI) m/z 589.18 [M + H]⁺, t_R = 1.61 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 %: 2.74, 95%.

R_f = 0.50 (20% 甲醇 / CH₂Cl₂).

化合物 133



在室溫，於中間體 **111** (48.0 mg, 64.0 μ mol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮唑 (86 μ L, 1.3 mmol) 和三乙基胺 (357 μ L, 2.65 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。18 小時

之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。將 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (1.00 mL, 4 mmol) 加到粗製殘留物中，且反應混合物在室溫攪拌。5 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 133 (19.2 mg, 54%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

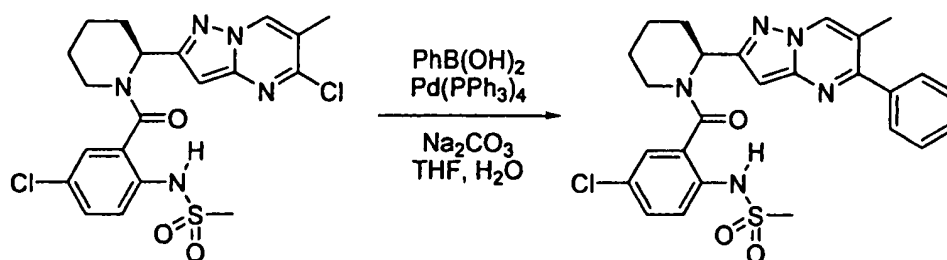
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.61-7.31 (m, 3H), 6.38-5.98 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.80-4.50 (m, 1H), 4.08-3.80 (m, 5H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.43 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.18 (quint, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 559.16 [$M + H$]⁺, t_R = 1.90 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.07, 95%.

R_f = 0.70 (10% 甲醇 / CH₂Cl₂).

化合物 134



在室溫和氬氣下，將四氫呋喃 (620 μ L) 和水 (62 μ L) 加到中間體 73 (30.0 mg, 62.0 μ mol)、苯基硼酸 (9.4 mg, 77.5 μ mol)、Pd(PPh₃)₄ (7.1 mg, 6.25 μ mol)、和碳酸鈉

(32.9 mg, 310 μmol)中，且反應混合物受熱至 60°C。3 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且被分配在乙酸乙酯 (10 mL)和水 (10 mL)之間。分離相，且有機層用飽和的氯化鈉溶液 (10 mL)清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **134** (13.5 mg, 42%)，其為白色固體。

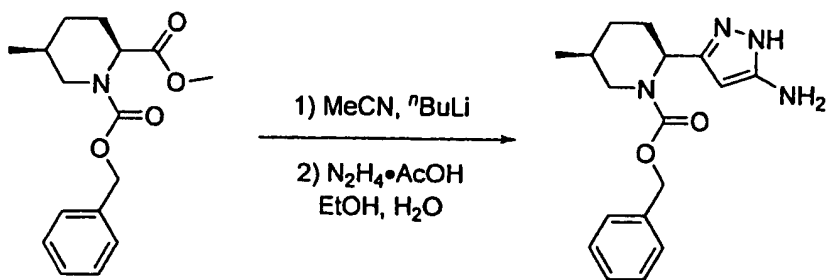
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.56 (br t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.16 (app t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.46–2.28 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14–1.92 (m, 1H), 1.90–1.70 (m, 2H), 1.69–1.40 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z 524.07 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 3.21$ 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 %: 5.75, 99%.

$R_f = 0.70$ (EtOAc).

中間體 114



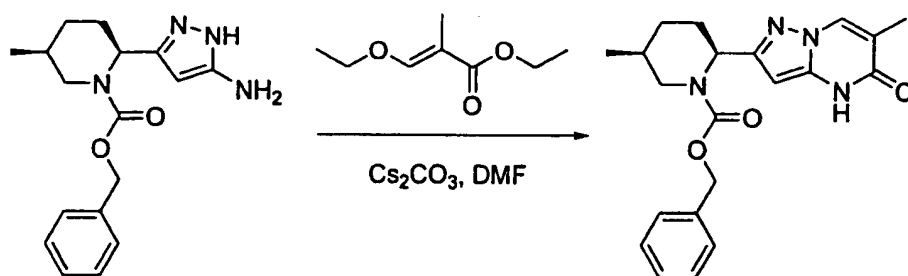
在 -78°C 和氬氣下，正丁基鋰 (1.6 M 的 THF 溶液，

9.00 mL, 14.5 mmol)經由注射器緩慢加到乙腈(1.41 mL, 27.0 mmol)的四氫呋喃(51 mL)溶液中。30 分鐘之後，經由插管緩慢加入(2*S*,5*S*)-5-甲基哌啶-1,2-二羧酸 1-苄基 2-甲酯(4.00 g, 13.7 mmol)的四氫呋喃(17 mL) 溶液中。1 小時之後，緩慢加入乙酸(2.35 mL, 41.1 mmol)的乙醇(5 mL)溶液中，且使反應混合物回暖至室溫。反應混合物接著被分配在乙酸乙酯(500 mL)和水(500 mL)之間。分離相，且有機層用飽和的氯化鈉溶液(500 mL)清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在減壓下濃縮。殘留物溶於乙醇(51 mL)和水(17 mL)中，及加入乙酸肼(1.64 g, 17.8 mmol)，且得到的混合物在室溫攪拌。15 小時之後，反應混合物被分配在乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)之間。分離相，且有機層用飽和的氯化鈉溶液(500 mL)清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化(80 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0–20% 甲醇/CH₂Cl₂)，以提供中間體 114 (2.95 g, 68%)，其為淺黃色泡沫。

LCMS (ESI) m/z 315.1 [M + H]⁺, t_R = 2.02 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.33, 99%.

中間體 115



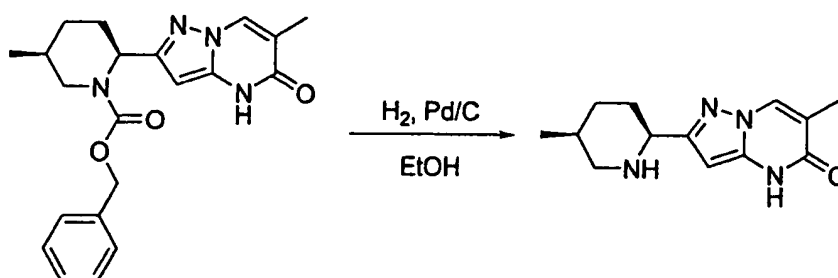
在室溫，將 (*E*)-3-乙氧基-2-甲基丙烯酸乙酯 (830 mg, 4.77 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.77 mmol) 加到中間體 114 (800 mg, 2.55 mmol) 的 DMF (15.9 mL) 溶液中，且反應混合物受熱至 130°C 。15 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物用乙酸乙酯 (250 mL) 稀釋且被過濾。得到的濾液在減壓下濃縮，且殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (80 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 115 (230 mg, 24%)，其為淺黃色固體。

LCMS (ESI) m/z 381.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.39$ 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 %: 4.41, 99%。

$R_f = 0.45$ (75% EtOAc/己烷)。

中間體 116

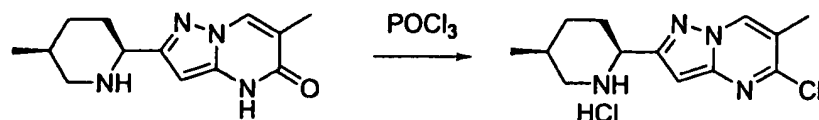


在氫氣下，將 10% 鈀 / C (25 mg, 24.0 μmol) 的乙醇 (0.4 mL) 漿料加到中間體 115 (180 mg, 0.47 mmol) 的乙醇

(2.0 mL) 溶液中。施加有氫氣的氣球，且反應瓶被排空和再次填充氫氣 (3×)，及反應混合物在室溫激烈攪拌。7 小時之後，反應混合物透過矽藻土過濾，且濾液在減壓下濃縮，以提供中間體 116 (116 mg, 99%)，其為淺黃色泡沫。

LCMS (ESI) m/z 247.15 $[M + H]^+$, t_R = 0.28 分鐘。

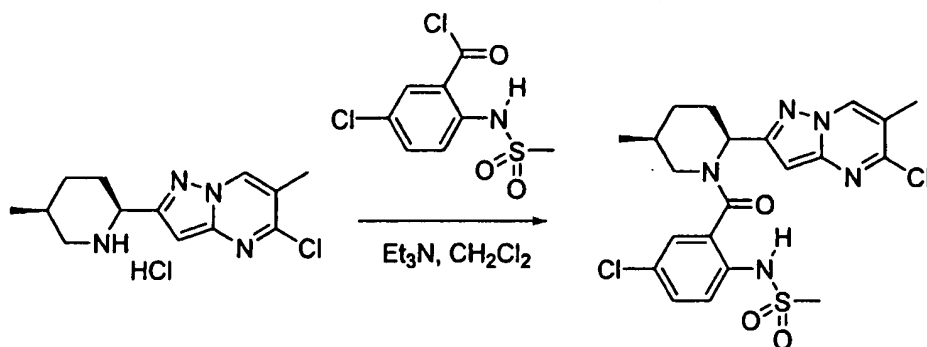
中間體 117



在室溫，將 POCl_3 (2 mL, 21.4 mmol) 加到中間體 116 (66 mg, 0.27 mmol) 中，且反應混合物受熱至 100°C 。1 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，以提供中間體 117，其為橙色半固體且直接用於下面步驟。

LCMS (ESI) m/z 265.06 $[M + H]^+$, t_R = 1.75 分鐘。

中間體 118



來自前面步驟之粗製中間體 117 溶於二氯甲烷 (2.6

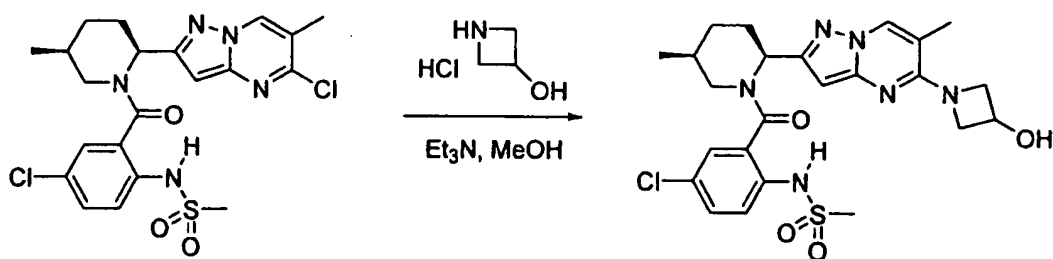
mL)中。依序加入三乙基胺(144 μ l, 0.52 mmol)和(5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲醯氯(138.8 mg, 0.52 mmol), 且反應混合物在室溫和氬氛圍下攪拌。1 小時之後, 反應混合物在減壓下濃縮, 且殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化(12 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷), 以提供中間體 **118** (57.5 mg, 43% (2-步驟)), 其為白色固體。

LCMS (ESI) m/z 496.27 $[M + H]^+$, t_R = 3.20 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.69, 90%.

R_f = 0.55 (50% EtOAc/己烷).

化合物 135



在室溫, 於中間體 **118** (5.0 mg, 0.01 mmol)的 MeOH (400 μ L)溶液中加入氮唑-3-醇鹽酸鹽(21.8 mg, 0.20 mmol)和三乙基胺(56 μ L, 0.40 mmol), 且反應混合物受熱至 70°C。6 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化(5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **135** (5.0 mg, 91%), 其為白色固體。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.67 (d, J =

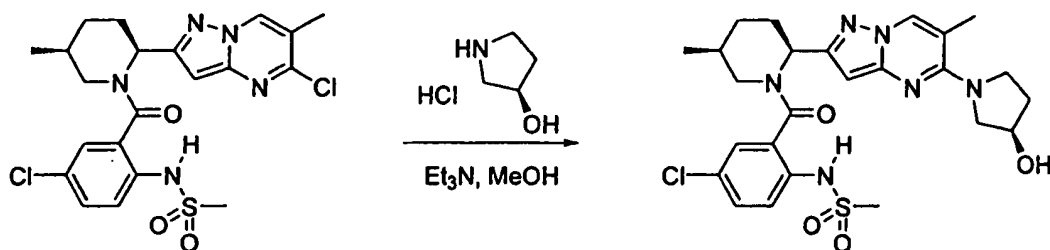
8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.74–4.58 (m, 1H), 4.33–4.15 (m, $J = 18.4$ Hz, 4H), 3.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (br t, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.73 (br q, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.36–1.22 (m, 1H), 1.11 (br q, $J = 12.5$ Hz, 1H), 0.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 533.37 $[M + H]^+$, $t_R = 2.73$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.04, 99%.

$R_f = 0.45$ (EtOAc).

化合物 136



在室溫，於中間體 118 (10.0 mg, 0.02 mmol) 的 MeOH (400 μ L) 溶液中加入 (*R*)-吡咯啉-3-醇鹽酸鹽 (44.0 mg, 0.40 mmol) 和三乙基胺 (112 μ L, 0.80 mmol)，且反應混合物受熱至 70℃。6 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 136 (8.5 mg, 89 %)，其為白色固體。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J =$

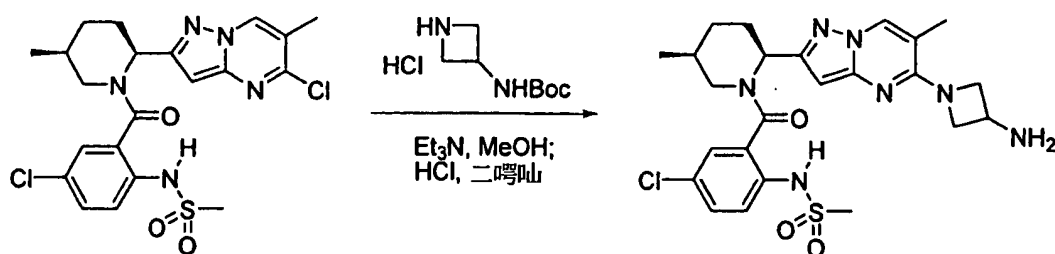
8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.15, (s, 1H), 6.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.11–3.91 (m, 3H), 3.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.23 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.19–1.99 (m, 2H), 1.83–1.62 (m, 2H), 1.38–1.19 (m, 1H), 1.11 (br q, $J = 13.4$ Hz, 1H), 0.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 547.45 $[M + H]^+$, $t_R = 2.80$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.06, 99%.

$R_f = 0.50$ (EtOAc).

化合物 137



在室溫，於中間體 **118** (10.0 mg, 0.02 mmol) 的 MeOH (400 μ L) 溶液中加入氮呋-3-基胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (20.3 mg, 0.10 mmol) 和三乙基胺 (28.0 μ L, 0.20 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。2 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。將 4N 的 HCl 二噁山溶液 (1.00 mL, 4 mmol) 加到粗製殘留物中，且反應混合物在室溫攪拌。6 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1%

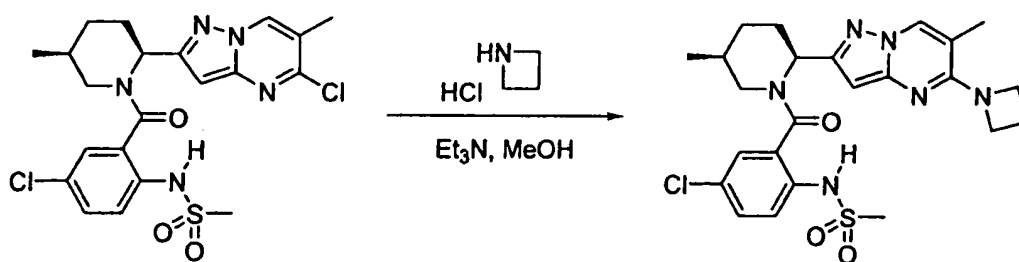
三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **137** (8.9 mg, 68%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.77 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.06–4.89 (m, 2H), 4.71 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38–4.27 (m, 1H), 3.28–3.23 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14–2.01 (m, 1H), 1.82–1.63 (m, 2H), 1.38–1.28 (m, 1H), 1.10 (br q, J = 13.3 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 532.43 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.95 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.61, 99%.

化合物 **138**



在室溫，於中間體 **118** (10.0 mg, 0.02 mmol) 的 MeOH (400 μL) 溶液中加入氮唑鹽酸鹽 (37.0 mg, 0.40 mmol) 和三乙基胺 (80.9 μL , 0.80 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。3 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **138** (8.6 mg,

83 %), 其為白色固體。

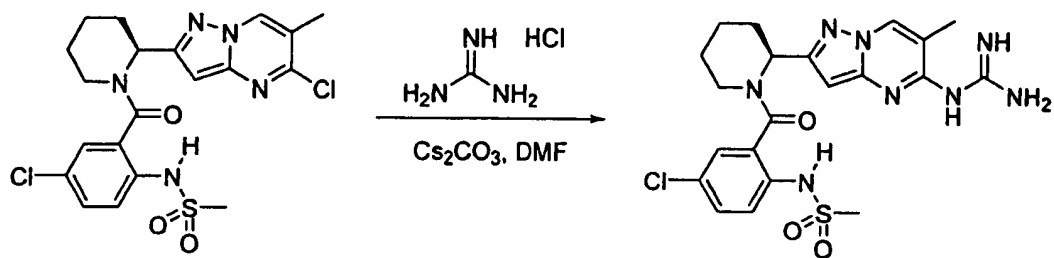
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.57 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.39–4.18 (m, 4H), 3.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.32 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99–1.81 (m, 1H), 1.74–1.44 (m, 2H), 1.28–0.98 (m, 2H), 0.61 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

LCMS (ESI) m/z 517.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 3.13 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.49, 99%.

R_f = 0.55 (EtOAc).

化合物 139



在室溫，於中間體 73 (30.0 mg, 0.06 mmol) 的 DMF (620 μL) 溶液中加入胍鹽酸鹽 (59.0 mg, 0.62 mmol) 和 Cs_2CO_3 (404 mg, 1.24 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。8 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 139 (6.8 mg, 18 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

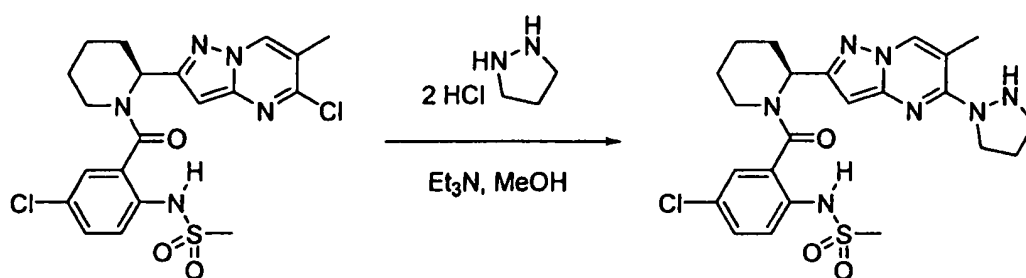
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 9.05 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.42–3.32 (m, 1H), 3.26–3.14 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.47 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.87–1.38 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 505.33 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.97 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.68, 99%.

R_f = 0.62 (20% 甲醇 / CH_2Cl_2).

化合物 140



在室溫，於中間體 73 (50.0 mg, 0.10 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入吡啶啉二鹽酸鹽 (150 mg, 1.04 mmol) 和三乙基胺 (287 μL , 2.06 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。1 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 140 (56.8 mg, 87 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.91 (t, J = 4.5 Hz, 2H),

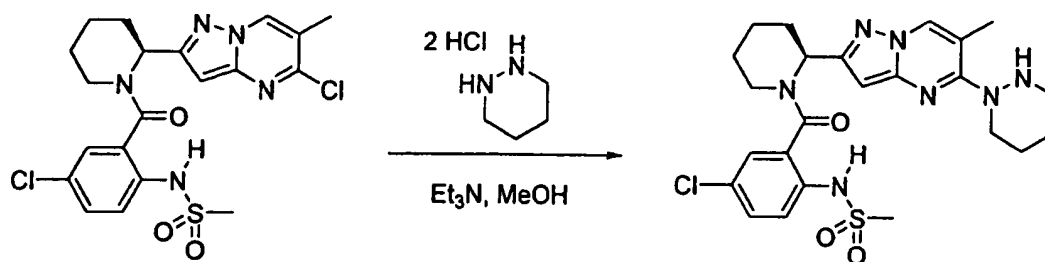
3.32 (t, , $J = 4.2\text{ Hz}$, 2H), 3.25–3.18 (m, 1H), 3.08–2.95 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.35 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z 518.38 $[M + H]^+$, $t_R = 2.64$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.52, 97%.

$R_f = 0.60$ (EtOAc).

化合物 141



在室溫，於中間體 73 (50.0 mg, 0.10 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入吡啶二鹽酸鹽 (164 mg, 1.03 mmol) 和三乙基胺 (287 μL , 2.06 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C 。1 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 141 (51.8 mg, 78 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 3.45–3.30 (m, 4H), 3.20–3.00 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 8.5$

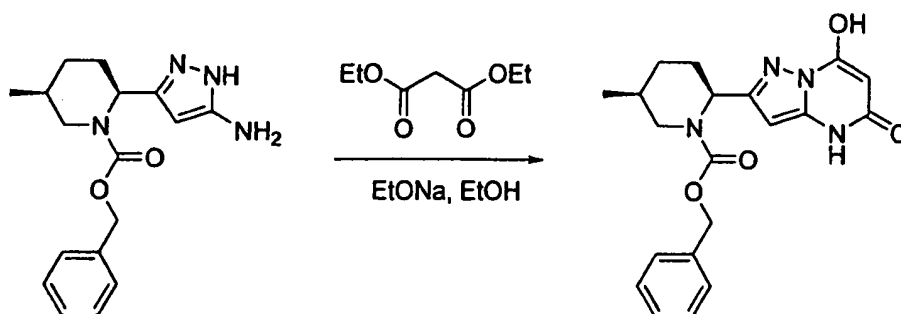
Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10–1.80 (m, 6H), 1.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.60–1.20 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z 532.38 $[M + H]^+$, $t_R = 3.14$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.74, 99%.

$R_f = 0.65$ (EtOAc).

中間體 119

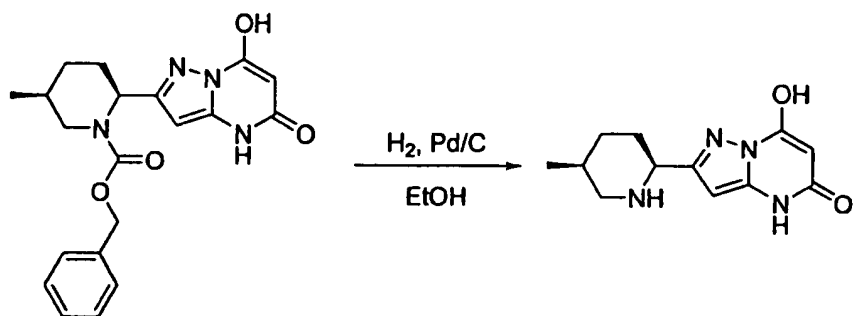


在室溫和氬氛圍下，將丙二酸二乙酯 (729 μL , 6.36 mmol) 和乙氧化鈉 (432 mg, 6.36 mmol) 加到中間體 114 (800 mg, 2.55 mmol) 的乙醇 (15.9 mL) 溶液，且反應混合物受熱至 70°C 。7 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且用 1N 鹽酸水溶液酸化至 $\text{pH} = 3$ 。得到的混合物接著被分配在乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (200 mL) 之間。分離相，且有機層用飽和的氯化鈉溶液 (1500 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。得到的濾液在減壓下濃縮，且殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (40 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯 / 己烷)，以提供中間體 119 (618 mg, 63%)，其為淺黃色固體。

LCMS (ESI) m/z 383.1 $[M + H]^+$, $t_R = 2.40$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.87, 99%.

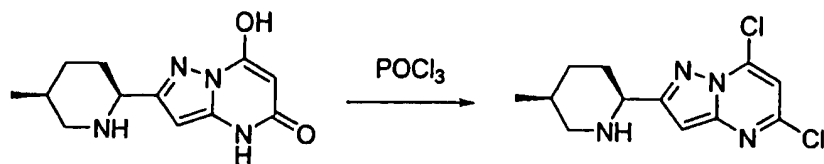
中間體 120



在氫氣下，將 10% 鈀 / C (60 mg, 57.0 μmol) 的乙醇 (1.4 mL) 漿料加到中間體 119 (433 mg, 1.14 mmol) 的乙醇 (4.3 mL) 溶液中。施加有氫氣的氣球，且反應瓶被排空和再次填充氫氣 (3 $\times$)，及反應混合物在室溫激烈攪拌。1.5 小時之後，反應混合物透過矽藻土過濾，且濾液在減壓下濃縮，以提供中間體 120 (323 mg, 99%)，其為白色固體。

LCMS (ESI) m/z 249.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.56 分鐘。

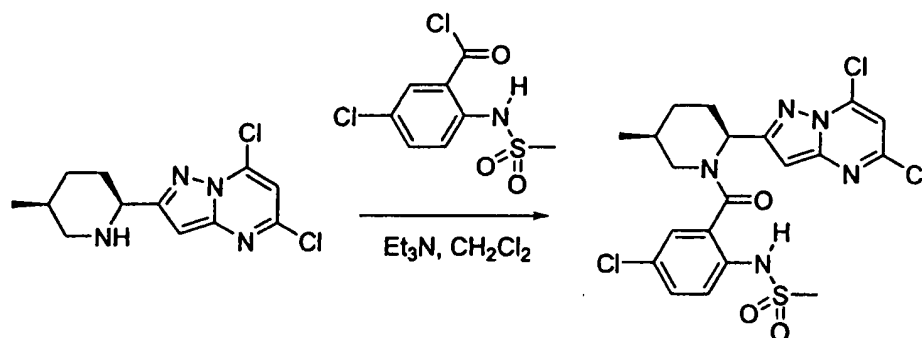
中間體 121



在室溫，將 POCl_3 (2 mL, 10.7 mmol) 加到中間體 120 (62.5 mg, 0.22 mmol) 中，且反應混合物受熱至 100°C 。5 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，以提供中間體 121，其為橙色半固體且直接用於下面步驟。

LCMS (ESI) m/z 285.06 $[M + H]^+$, $t_R = 1.75$ 分鐘。

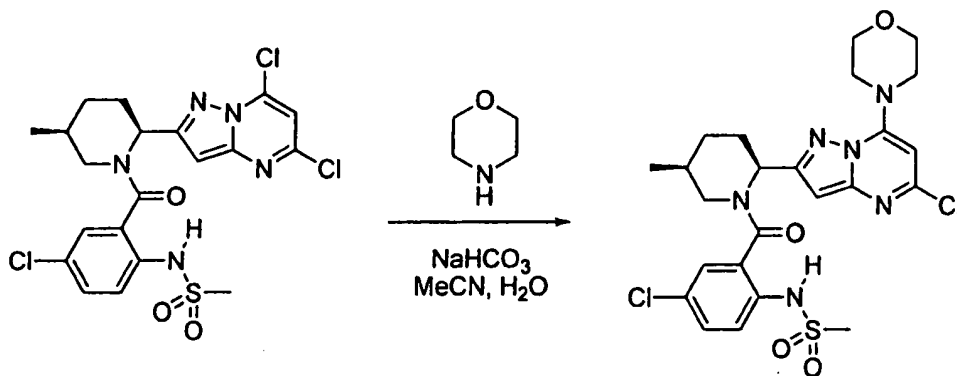
中間體 122



來自前面步驟之粗製中間體 **121** 溶於二氯甲烷 (1 mL) 中。依序加入三乙基胺 (91 μ l, 0.65 mmol) 和 (5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲醯氯 (58.0 mg, 0.22 mmol)，且反應混合物在室溫和氬氛圍下攪拌。1 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，以提供中間體 **122**，其為橙色半固體且直接用於下面步驟。

LCMS (ESI) m/z 516.23 $[M + H]^+$, $t_R = 3.06$ 分鐘。

中間體 123

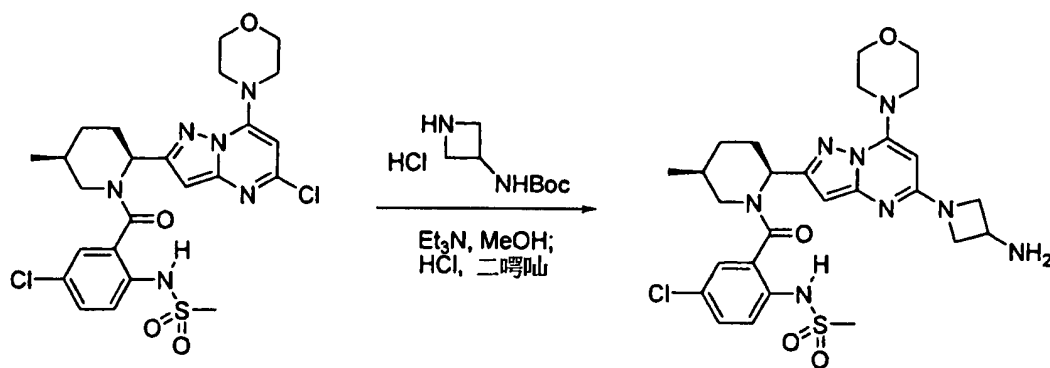


來自前面步驟之粗製中間體 **122** 溶於乙腈 (0.5 mL) 和

水 (0.5 mL) 中。加入咪啉 (19 μ L, 0.22 mmol) 和碳酸氫鈉 (36.5 mg, 0.43 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌。1 小時之後，反應混合物被分配在二氯甲烷 (20 mL) 和水 (20 mL) 之間，且分離層。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 及用飽和氯化鈉溶液 (50 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化 (12 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 **123** (68.1 mg, 55% (3-步驟)，其為淺橙色固體。

LCMS (ESI) m/z 567.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.92 分鐘。

化合物 142



在室溫，於中間體 **123** (20.0 mg, 35.0 μ mol) 的 MeOH (700 μ L) 溶液中加入氮呋-3-基胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽 (73.7 mg, 0.35 mmol) 和三乙基胺 (98.0 μ L, 0.70 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。2 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)。加入 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (1.00 mL, 4 mmol)，且反應混合物在室

溫攪拌。4.5 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，以提供化合物 **142** (9.5 mg, 43%)，其為白色固體鹽酸鹽。

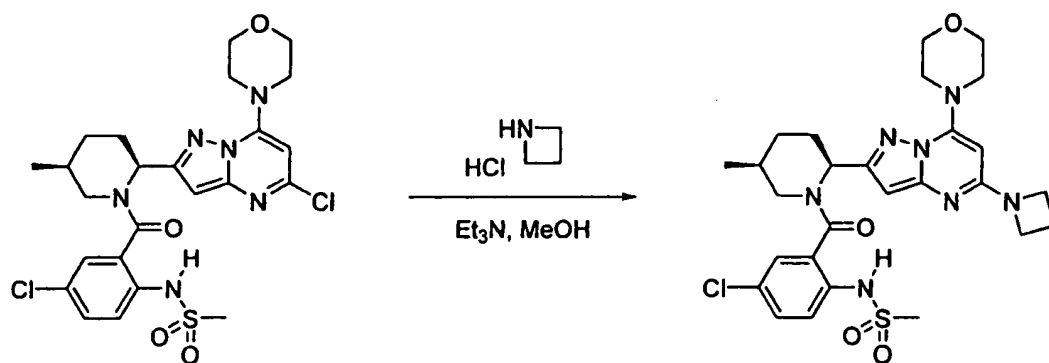
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.58–7.33 (m, 3H), 6.30 (br s, 1H), 6.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.55–4.32 (m, 5H), 4.11–3.85 (m, 8H), 3.04 (s, 3H), 2.84 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.09 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.46–1.07 (m, 2H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 603.40 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.89 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.05, 93%.

R_f = 0.50 (10% 甲醇 / CH_2Cl_2).

化合物 143



在室溫，於中間體 **123** (10.0 mg, 18 μmol) 的 MeOH (360 μL) 溶液中加入氮坦鹽酸鹽 (16.8 mg, 0.18 mmol) 和三乙基胺 (50.0 μL , 0.36 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。3 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **143** (5.1 mg,

40%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

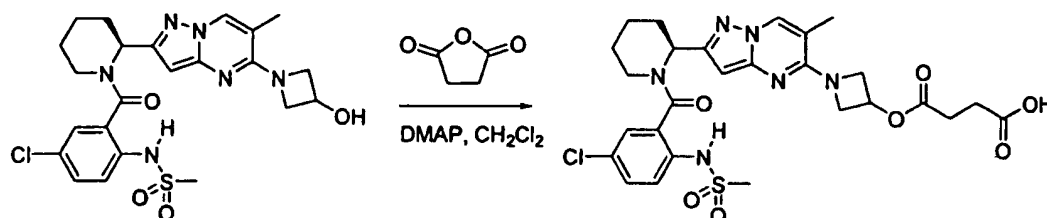
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.58–7.31 (m, 3H), 6.22 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.02–3.80 (m, 8H), 3.04 (s, 3H), 2.85 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.56 (quint, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.09 (br t, J = 13.7 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.38–1.23 (m, 1H), 1.22–1.09 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。

LCMS (ESI) m/z 588.43 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.14 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.67, 99%.

R_f = 0.50 (EtOAc).

化合物 144



在室溫和氬氛圍下，於化合物 92 (50.0 mg, 0.10 mmol)的二氯甲烷(500 μL)溶液中加入二氫呋喃-2,5-二酮(10 mg, 0.10 mmol)和 DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol)。20 分鐘之後，反應混合物在減壓下濃縮。殘留物經由製備型 HPLC 純化(5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 144 (35.6 mg, 57%)，其為白色固體。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.10

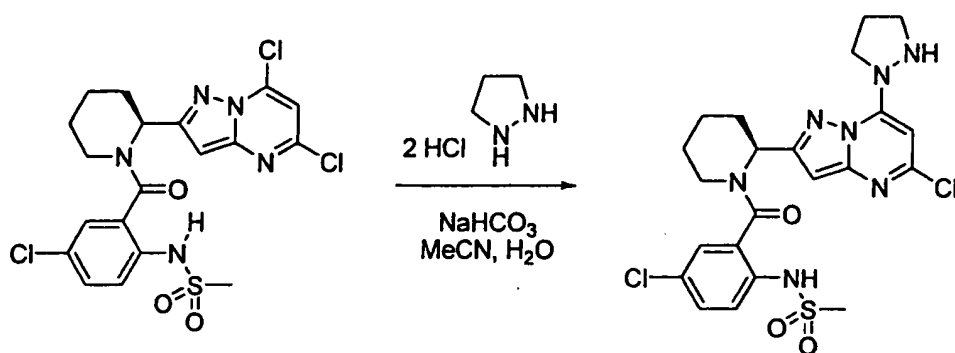
(br s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.76–4.59 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.27–3.04 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72–2.56 (m, 4H), 2.39 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.84–1.58 (m, 2H), 1.58–1.39 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z 619.37 $[M + H]^+$, $t_R = 2.77$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.28, 99%.

$R_f = 0.50$ (10% 甲醇 / CH_2Cl_2).

中間體 124



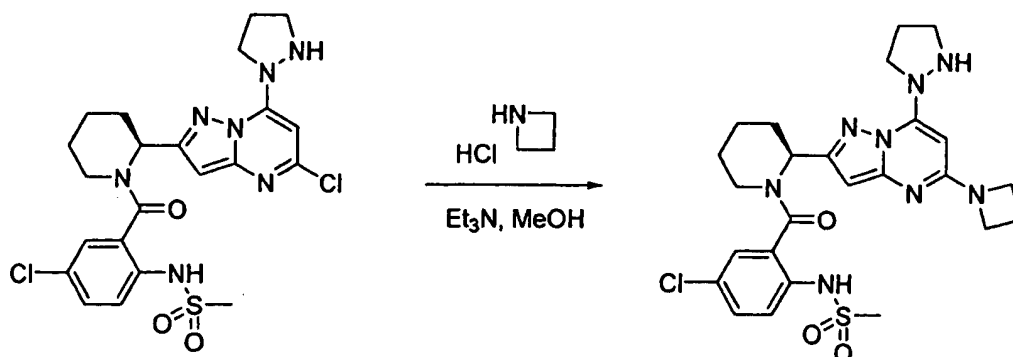
將吡啶啉二鹽酸鹽 (14.5 mg, 0.10 mmol) 和碳酸氫鈉 (16.8 mg, 0.20 mmol) 加到中間體 56 (50 mg, 0.10 mmol) 的乙腈 (0.50 mL) 和水 (0.50 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。3 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 124 (37.4 mg, 57%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 538.31 $[M + H]^+$, $t_R = 2.90$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.74, 99%.

$R_f = 0.65$ (EtOAc).

化合物 145



在室溫，於中間體 **124** (37.0 mg, 0.07 mmol) 的 MeOH (1.4 mL) 溶液中加入氮唑鹽酸鹽 (64.0 mg, 0.70 mmol) 和三乙基胺 (192 μ L, 1.40 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。14 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **145** (6.3 mg, 14%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

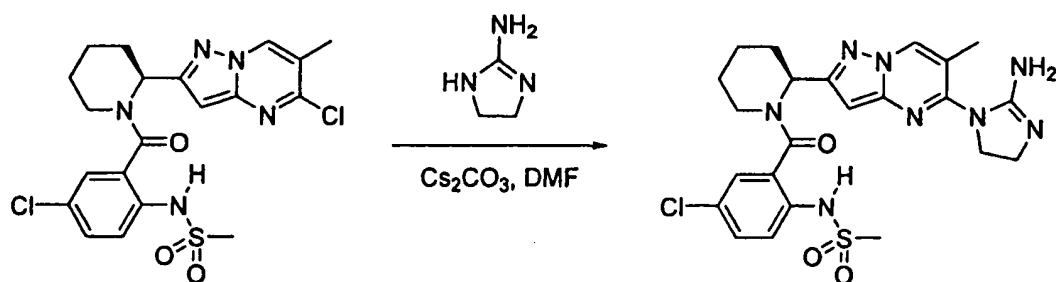
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.48 (br s, 2H), 7.37 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.47–4.18 (m, 8H), 3.56–3.42 (m, 1H), 3.20 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.54 (quint, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46–2.32 (m, 1H), 2.24 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18–1.99 (m, 1H), 1.85–1.47 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 559.42 [$M + H$]⁺, t_R = 2.06 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.57, 99%.

R_f = 0.60 (10% 甲醇 / CH₂Cl₂).

化合物 146



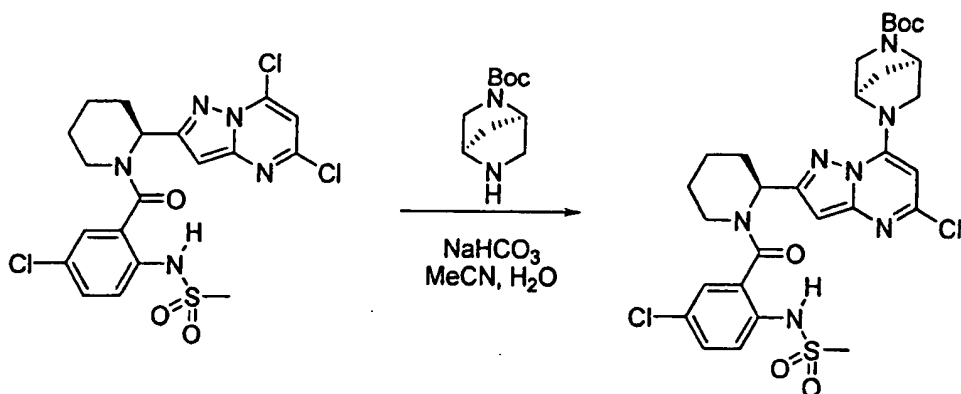
在室溫，於中間體 73 (50 mg, 0.10 mmol) 的 DMF (1.00 mL) 溶液中加入 4,5-二氫-1H-咪唑-2-胺 (88 mg, 1.04 mmol) 和 Cs_2CO_3 (677 mg, 2.08 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C 。4 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 146 (10.7 mg, 16 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 9.25 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.24–3.11 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 – 2.01 (m, 2H), 1.87–1.34 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 531.40 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.90 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.47, 91%.

中間體 125

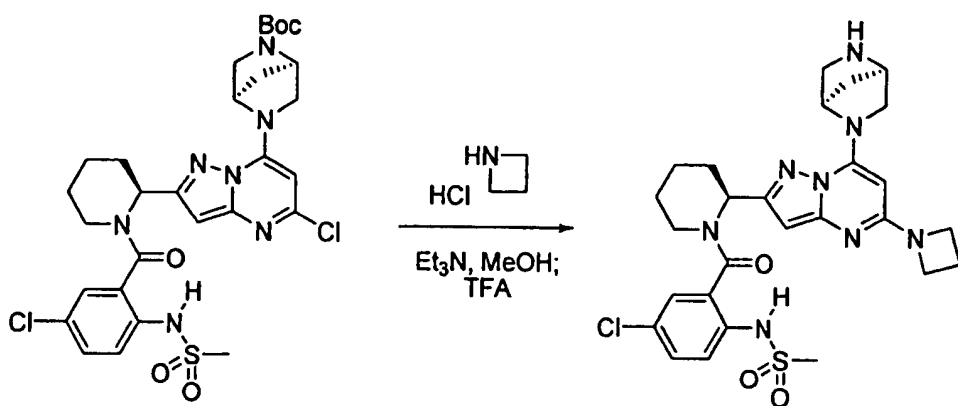


將 (1*R*,4*R*)-2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸三級丁酯 (50 mg, 0.10 mmol) 和碳酸氫鈉 (16.8 mg, 0.20 mmol) 加到中間體 56 (50 mg, 0.10 mmol) 的乙腈 (0.50 mL) 和水 (0.50 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。3.5 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 125 (43.1 mg, 65%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 664.37 $[M + H]^+$, t_R = 3.05 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 5.30, 99%.

化合物 147



在室溫，於中間體 125 (43.1 mg, 65.0 μ mol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮坦鹽酸鹽 (60.0 mg, 0.65 mmol) 和

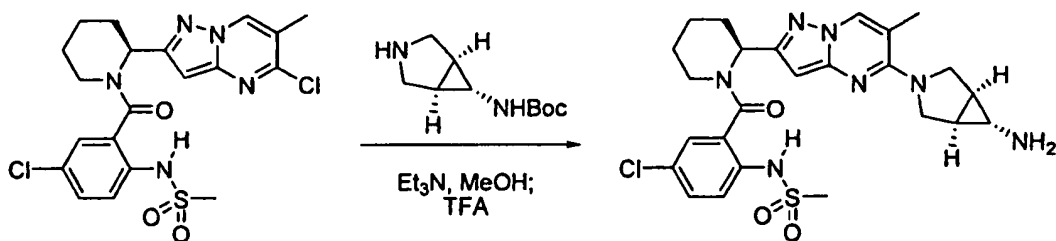
三乙基胺 (181 μL , 1.30 mmol), 且反應混合物受熱至 70°C。11 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫, 加入三氟乙酸 (1 mL)。45 分鐘之後, 得到的混合物被濃縮, 以提供化合物 **147** (18.6 mg, 41 %), 其為白色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.48 (br s, 2H), 7.38 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.34 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.27–4.00 (m, 2H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.61–2.51 (m, 2H), 2.40 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.16–1.98 (m, 1H), 1.84–1.52 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 585.46 [$M + H$]⁺, t_R = 1.66 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.59, 96%.

化合物 148



在室溫, 於中間體 **73** (24.3 mg, 50.0 μmol) 的 MeOH (250 μL) 溶液中加入 (1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮雙環[3.1.0]己-6-基胺甲酸三級丁酯 (10 mg, 50.0 μmol) 和三乙基胺 (14 μL , 0.10

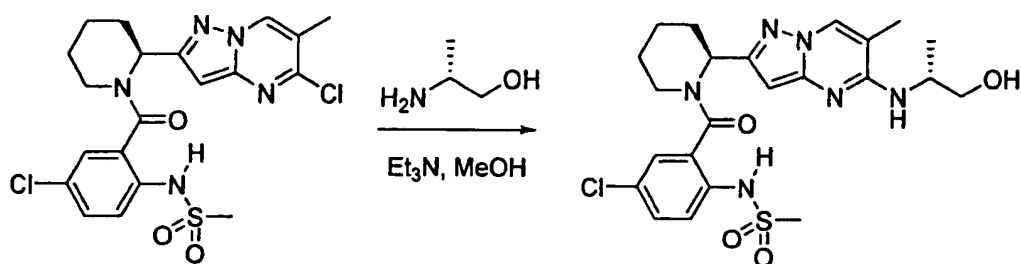
mmol), 且反應混合物受熱至 70℃。6 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫, 加入三氟乙酸 (1 mL)。40 分鐘之後, 得到的混合物被濃縮, 以提供化合物 **148** (26.9 mg, 82%), 其為灰色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.66 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.11 (br s, 2H), 4.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.82-1.36 (m, 4H).

LCMS (ESI) *m/z* 546.40 [M + H]⁺, *t_R* = 1.94 分鐘。

HPLC *t_R* (分鐘), 純度 %: 3.44, 97%.

化合物 149



在室溫, 於中間體 **73** (30.0 mg, 62.0 μmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液加入 (*R*)-2-氨基丙-1-醇 (48.0 μL, 0.62 mmol) 和三乙基胺 (174 μL, 1.25 mmol), 且反應混合物受熱至 70℃。11 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)

，以提供化合物 **149** (10.5 mg, 32 %)，其為白色固體。

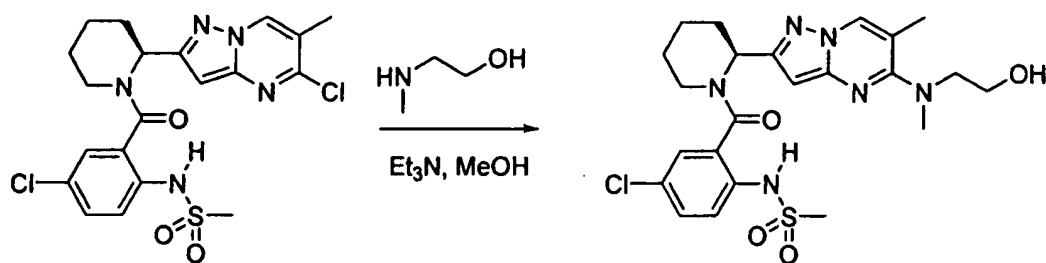
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.37–4.23 (m, 1H), 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.40 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08–1.95 (m, 2H), 1.84–1.40 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 521.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.69 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.93, 96%.

R_f = 0.35 (EtOAc).

化合物 150



在室溫，於中間體 **73** (30.0 mg, 62.0 μmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液中加入 2-(甲基氨基)乙醇 (48.0 μL , 0.62 mmol) 和三乙基胺 (174 μL , 1.25 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。11 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **150** (15.1 mg, 48 %)，其為白色固體。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.75 (s, 1H), 7.67 (d, J =

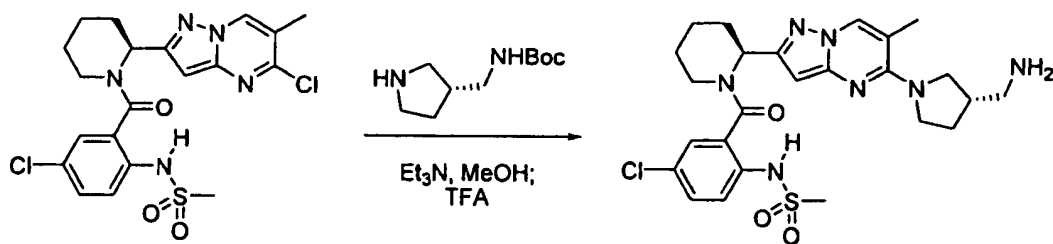
8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.14 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.84 (br t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.67 (br t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.24–3.18 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.83–1.65 (m, 2H), 1.62–1.39 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 521.15 $[M + H]^+$, $t_R = 2.75$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.27, 87%.

$R_f = 0.40$ (EtOAc).

化合物 151



在室溫，於中間體 73 (30.0 mg, 62.0 μmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液中加入 (*R*)-吡咯啉-3-基甲基胺甲酸三級丁酯 (146 mg, 0.62 mmol) 和三乙基胺 (174 μL , 1.25 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。12 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫，加入三氟乙酸 (1 mL)。30 分鐘之後，得到的混合物被濃縮，以提供化合物 151 (40.0 mg, 98 %)，其為淺黃色固體三氟乙酸鹽。

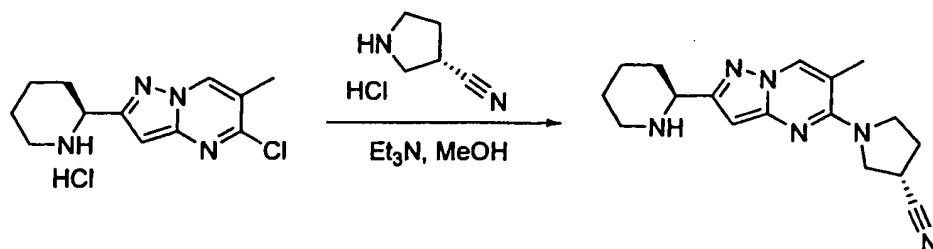
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.67 (br s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.11 (br s, 2H), 4.05–3.75 (m, 3H), 3.57 (t, $J =$

8.6 Hz, 1H), 3.26–3.15 (m, 1H), 3.14–3.05 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.68–2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.11–1.96 (m, 2H), 1.90–1.36 (m, 5H).

LCMS (ESI) m/z 546.19 $[M + H]^+$, t_R = 1.95 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.39, 98%.

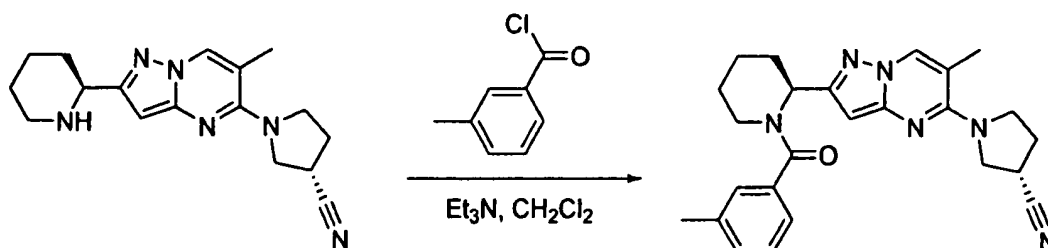
中間體 126



在室溫，於中間體 72 (100.0 mg, 0.35 mmol) 的 MeOH (1.74 mL) 溶液中加入 (*S*)-吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽 (459 mg, 3.48 mmol) 和三乙基胺 (970 μ L, 6.96 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。2 小時之後，使反應混合物冷卻至室溫，於該溫度點形成固體沈澱物。藉由真空過濾收集固體，以提供中間體 126 (75 mg, 70%)，其為灰色固體。

LCMS (ESI) m/z 311.19 $[M + H]^+$, t_R = 1.63 分鐘.

化合物 152



於中間體 **126** (45.0 mg, 0.15 mmol)的二氯甲烷(725 μ L)溶液中依序加入三乙基胺(50 μ l, 0.36 mmol)和 3-甲基苯甲酰氯(21 μ L, 0.16 mmol), 且反應混合物在室溫和氬氛圍下攪拌。15 分鐘之後, 反應混合物在減壓下濃縮, 且經由製備型 HPLC 純化(5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **152** (42.4 mg, 68 %), 其為白色固體。

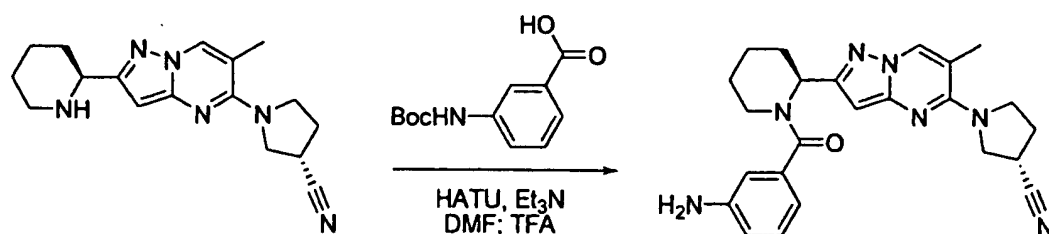
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.45-7.13 (m, 4H), 6.14-5.91 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.41 (quint, J = 6.5 Hz, 1H), 3.20-2.96 (m, 1H), 2.58-2.21 (m, 9H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.79-1.46 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 429.22 [M + H]⁺, t_R = 2.73 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 4.32, 99%.

R_f = 0.30 (EtOAc).

化合物 153



將 HATU (59.0 mg, 0.16 mmol) 加到 3-(三級丁氧基羰基胺基)苯甲酸 (34 mg, 0.14 mmol) 的 DMF (645 μ L) 溶液中, 且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後, 依序加入中

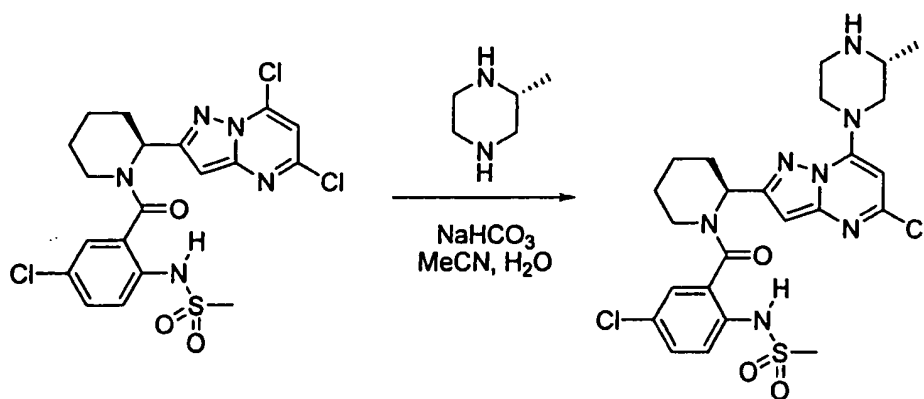
間體 126 (40 mg, 0.13 mmol)和三乙基胺 (45 μ L, 0.32 mmol), 且反應混合物在室溫攪拌。19 小時之後, 反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫, 加入三氟乙酸 (1 mL)。30 分鐘之後, 得到的混合物被濃縮, 以提供化合物 153 (47.4 mg, 68 %), 其為棕褐色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.67–7.36 (m, 4H), 6.18–5.94 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 3.98–3.88 (m, 2H), 3.88–3.79 (m, 1H), 3.43 (quint, J = 6.5 Hz, 1H), 3.17–2.93 (m, 1H), 2.54–2.22 (m, 6H), 2.00–1.82 (m, 2H), 1.78–1.50 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 430.19 [$M + H$]⁺, t_R = 2.35 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.93, 98%.

中間體 127

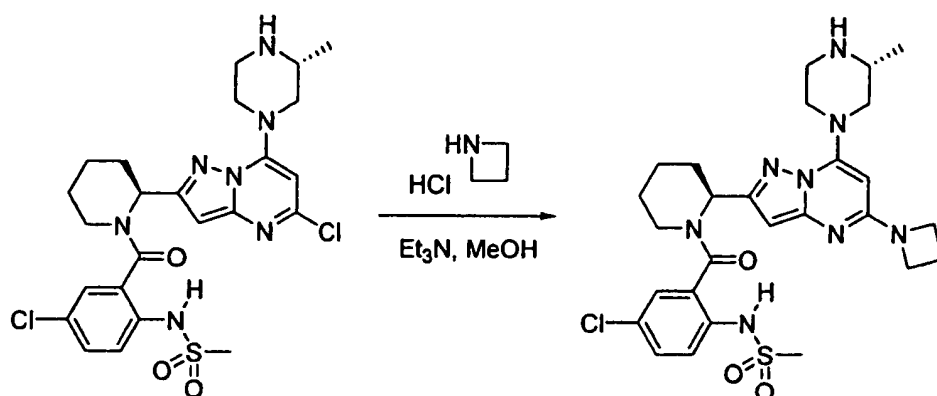


將 (*R*)-2-甲基哌啶 (12 mg, 0.12 mmol) 和碳酸氫鈉 (20.0 mg, 0.24 mmol) 加到中間體 56 (60 mg, 0.12 mmol) 的乙腈 (0.60 mL) 和水 (0.60 mL) 溶液中, 且反應混合物在室溫攪拌。4 小時之後, 反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–

100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 127 (73.4 mg, 90%), 其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 566.13 $[M + H]^+$, t_R = 1.90 分鐘。

化合物 154



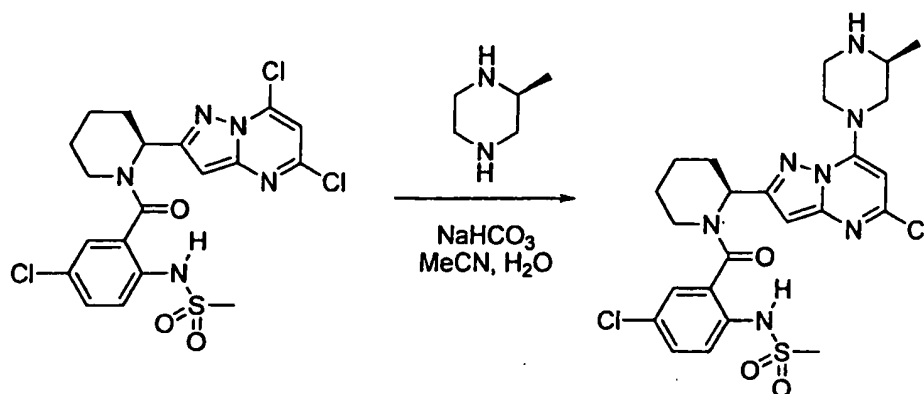
在室溫，於中間體 127 (73 mg, 0.11 mmol) 的 MeOH (1.20 mL) 溶液中加入氮坦鹽酸鹽 (112 mg, 1.20 mmol) 和三乙基胺 (335 μ L, 2.40 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。6 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 154 (58.6 mg, 77%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.50 (br s, 2H), 7.41 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.69–4.47 (m, 2H), 4.35 (br t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.77–3.63 (m, 1H), 3.6–3.39 (m, 3H), 3.25–3.11 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.62–2.47 (m, 2H), 2.46–2.30 (m, 1H), 2.25–2.00 (m, 2H), 1.83–1.55 (m, 4H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z 587.15 $[M + H]^+$, $t_R = 1.86$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.61, 94%.

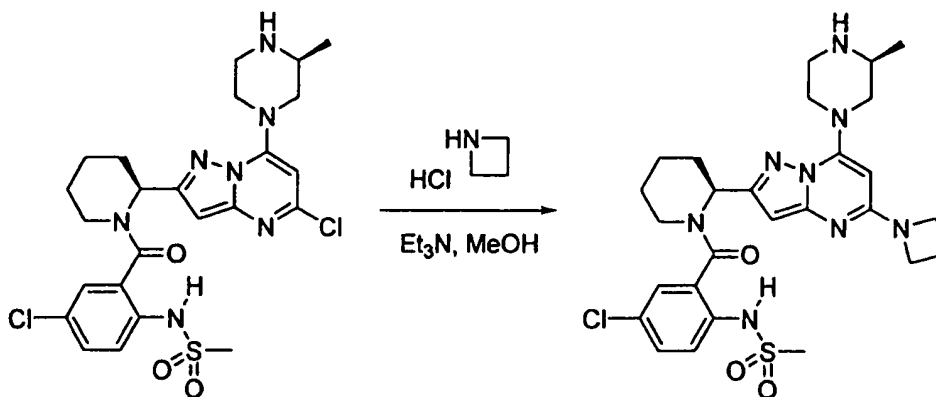
中間體 128



將 (*S*)-2-甲基哌啶 (12 mg, 0.12 mmol) 和碳酸氫鈉 (20.0 mg, 0.24 mmol) 加到中間體 56 (60 mg, 0.12 mmol) 的乙腈 (0.60 mL) 和水 (0.60 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。4 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 128 (51.0 mg, 63%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 566.13 $[M + H]^+$, $t_R = 1.90$ 分鐘.

化合物 155



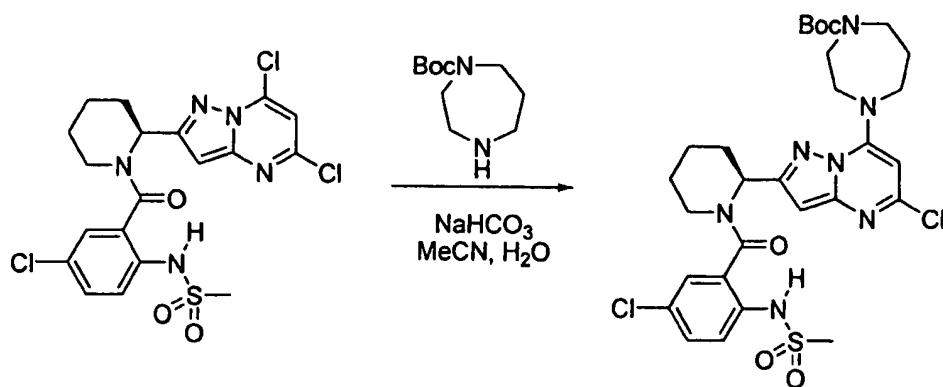
在室溫，於中間體 **128** (51 mg, 75 μ mol) 的 MeOH (1.20 mL) 溶液中加入氮坦鹽酸鹽 (112 mg, 1.20 mmol) 和三乙基胺 (335 μ L, 2.40 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。7 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **155** (24.7 mg, 77%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.50 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.12–4.77 (m, 1H), 4.69–4.42 (m, 1H), 4.33 (br t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.77–3.63 (m, 1H), 3.63 – 3.37 (m, 4H), 3.14–2.95 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.62–2.47 (m, 2H), 2.46–2.30 (m, 1H), 2.25–2.00 (m, 2H), 1.83–1.55 (m, 4H), 1.41 (br s, 3H).

LCMS (ESI) m/z 587.14 [$M + H$]⁺, t_R = 1.87 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.60, 99%.

中間體 129

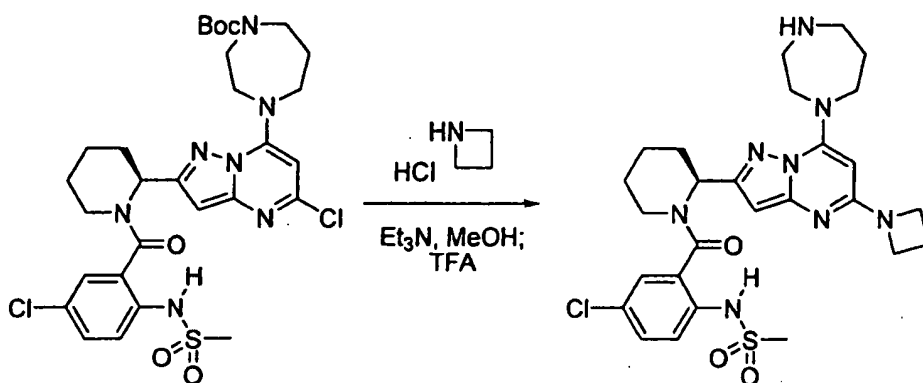


將 1,4-二氮唑-1-羧酸三級丁酯 (24 mg, 0.12 mmol) 和碳酸氫鈉 (20.0 mg, 0.24 mmol) 加到中間體 **56** (60 mg,

0.12 mmol)的乙腈 (0.60 mL)和水 (0.60 mL)溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。5 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **129** (64.0 mg, 80%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 666.14 $[M + H]^+$, t_R = 3.06 分鐘。

化合物 156



在室溫，於中間體 **129** (64.0 mg, 0.10 mmol)的 MeOH (1.20 mL)溶液中加入氮哌鹽酸鹽 (112 mg, 1.20 mmol)和三乙基胺 (335 μ L, 2.40 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。7 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫，加入三氟乙酸 (1 mL)。20 分鐘之後，得到的混合物被濃縮，以提供化合物 **156** (17.2 mg, 24 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

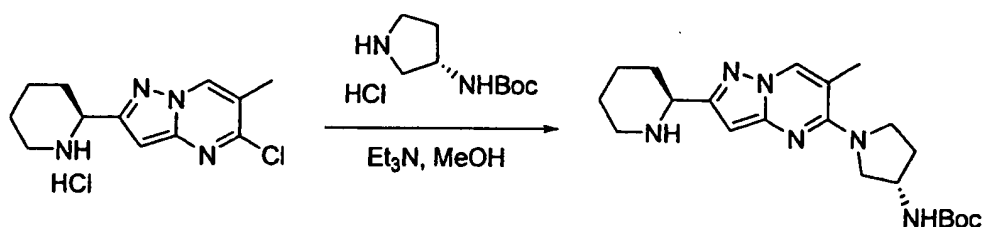
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): 7.58–7.43 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.42–4.25 (m, 6H), 3.85 (br s, 2H),, 3.68 (br s, 2H), 3.49–3.41 (m, 2H),

3.19–3.01 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.57 (quint, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.39 (quint, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.26–2.04 (m, 3H), 1.86–1.53 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 587.11 $[M + H]^+$, $t_R = 1.63$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.53, 98%.

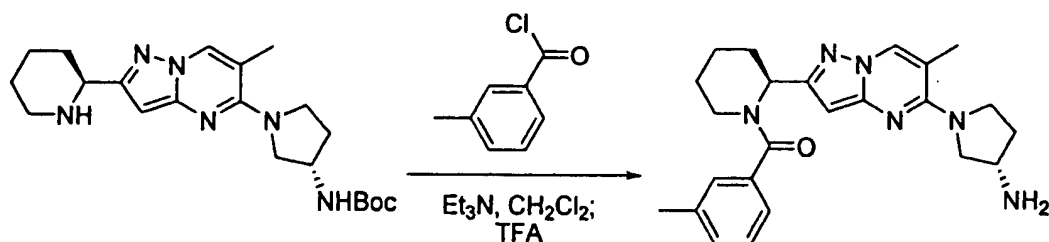
中間體 130



在室溫，於中間體 72 (100.0 mg, 0.35 mmol) 的 MeOH (1.74 mL) 溶液中加入 (*S*)-吡咯啉-3-基胺甲酸三級丁酯 (648 mg, 3.48 mmol) 和三乙基胺 (970 μ L, 6.96 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。4 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 130 (169 mg, 95%)，其為橙色固體。

LCMS (ESI) m/z 401.23 $[M + H]^+$, $t_R = 1.86$ 分鐘.

化合物 157



於中間體 **130** (20.0 mg, 0.05 mmol)的二氯甲烷(500 μ L)溶液中依序加入三乙基胺(28 μ L, 0.20 mmol)和 3-甲基苯甲酰氯(7 μ L, 50 μ mol), 且反應混合物在室溫和氬氛圍下攪拌。2 小時之後, 反應混合物在減壓下濃縮, 且粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)。在室溫, 加入三氟乙酸(1 mL)。20 分鐘之後, 得到的混合物被濃縮, 以提供化合物 **157** (16.8 mg, 63 %), 其為灰色固體三氟乙酸鹽。

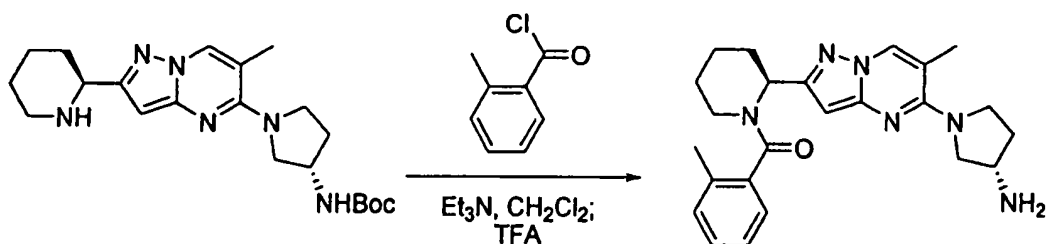
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.44–7.17 (m, 4H), 6.06 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.06–3.93 (m, 3H), 3.92–3.76 (m, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.53–2.23 (m, 6H), 2.21–2.07 (m, 1H), 2.02–1.80 (m, 1H), 1.56 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 419.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 1.89 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.99, 97%.

R_f = 0.20 (20% 甲醇 / CH_2Cl_2).

化合物 **158**



於中間體 **130** (20.0 mg, 0.05 mmol)的二氯甲烷(500

μL)溶液中依序加入三乙基胺(28 μl , 0.20 mmol)和 2-甲基苯甲醯氯(7 μL , 50 μmol), 且反應混合物在室溫 and 氬氛圍下攪拌。2.5 小時之後, 反應混合物在減壓下濃縮, 且粗製殘留物經由 SiO_2 管柱層析法純化(12 g SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)。在室溫, 加入三氟乙酸(1 mL)。20 分鐘之後, 得到的混合物被濃縮, 以提供化合物 **158** (24.6 mg, 92 %), 其為灰色固體三氟乙酸鹽。

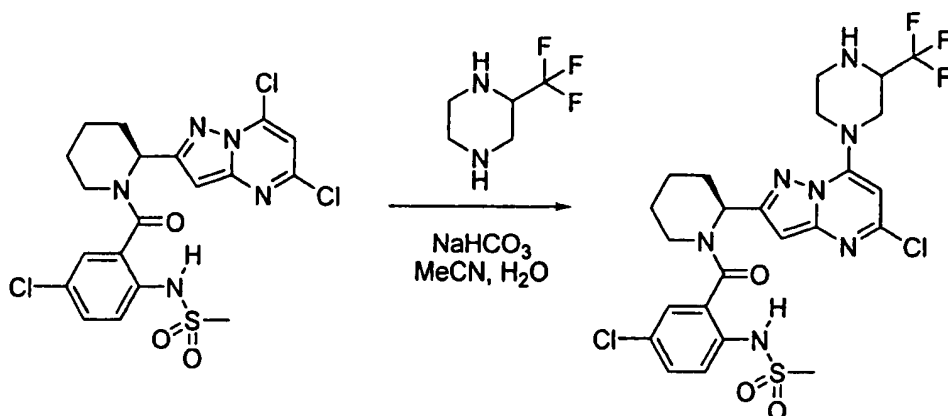
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.29 (br s, 1H), 7.38–7.16 (m, 4H), 6.13 (br dd, $J = 11.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.67 (br t, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.06–3.93 (m, 4H), 3.91–3.75 (m, 3H), 3.26–2.99 (m, 2H), 2.57–2.36 (m, 6H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.99–1.82 (m, 1H), 1.79–1.44 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 419.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.86$ 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 2.96, 98%.

$R_f = 0.20$ (20% 甲醇/ CH_2Cl_2).

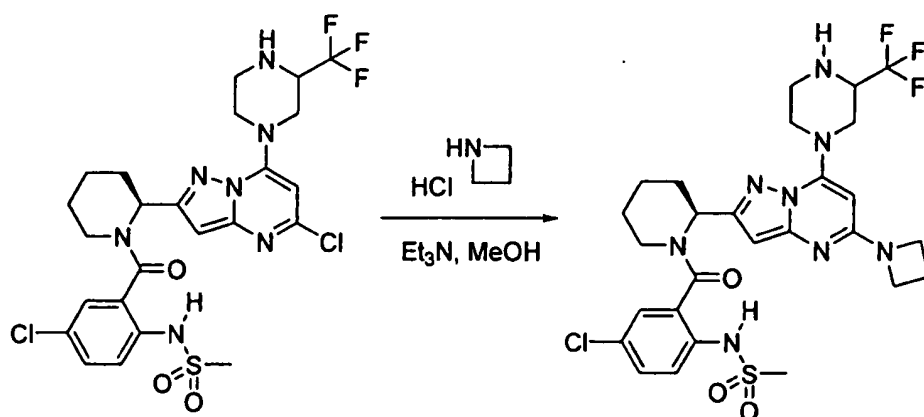
中間體 131



將 2-(三氟甲基)哌嗪(18.5 mg, 0.12 mmol)和碳酸氫鈉

(20.0 mg, 0.24 mmol) 加到中間體 **56** (60 mg, 0.12 mmol) 的乙腈 (0.60 mL) 和水 (0.60 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。20 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 **131** (31.1 mg, 35%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。LCMS (ESI) m/z 620.09 [M + H]⁺, t_R = 2.83 分鐘。

化合物 159



在室溫，於中間體 **131** (31.1 mg, 50 μmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮呋鹽酸鹽 (23 mg, 0.25 mmol) 和三乙基胺 (70 μL, 0.5 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。20 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **159** (17.4 mg, 46%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

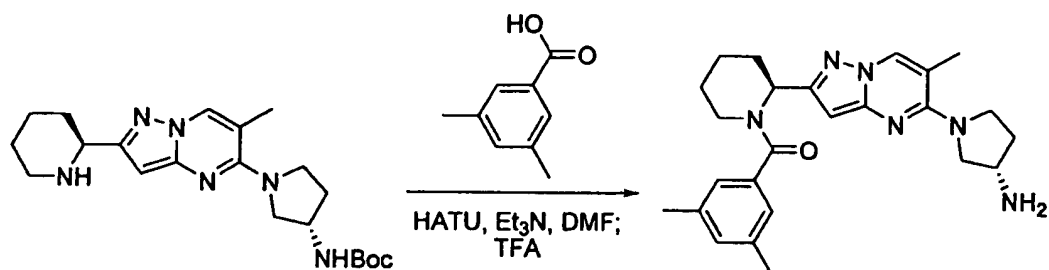
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.49 (br s, 2H), 7.40 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.02–4.89 (m, 1H), 4.65–4.46 (m, 2H), 4.35 (br t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.23–4.00

(m, 2H), 3.93–3.76 (m, 2H), 3.23–3.09 (m, 2H), 3.03 (br s, 3H), 2.55 (quint, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.49–2.29 (m, 1H), 2.26–1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.53 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 641.12 $[M + H]^+$, $t_R = 2.44$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.16, 98%.

化合物 160



將 HATU (85.8 mg, 0.23 mmol) 加到 3,5-二甲基苯甲酸 (21.7 mg, 0.21 mmol) 的 DMF (1.00 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後，依序加入中間體 130 (75 mg, 0.19 mmol) 和三乙基胺 (39.3 μ L, 0.28 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌。17 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫，加入三氟乙酸 (1 mL)。30 分鐘之後，得到的混合物被濃縮，以提供化合物 160 (88.8 mg, 87 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

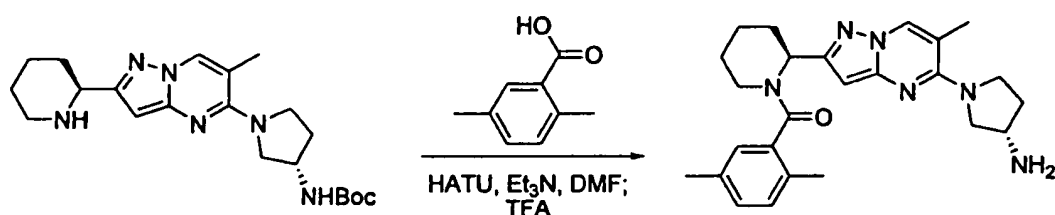
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.19–7.02 (m, 3H), 6.05 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.06–3.91 (m, 3H), 3.91–3.78 (m, 2H), 3.68–3.55 (m, 1H), 3.25–3.09 (m, 1H), 3.07–2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38–

2.21 (m, 6H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.00–1.81 (m, 1H),
1.78–1.48 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 433.12 $[M + H]^+$, t_R = 1.93 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.20, 94%.

化合物 161



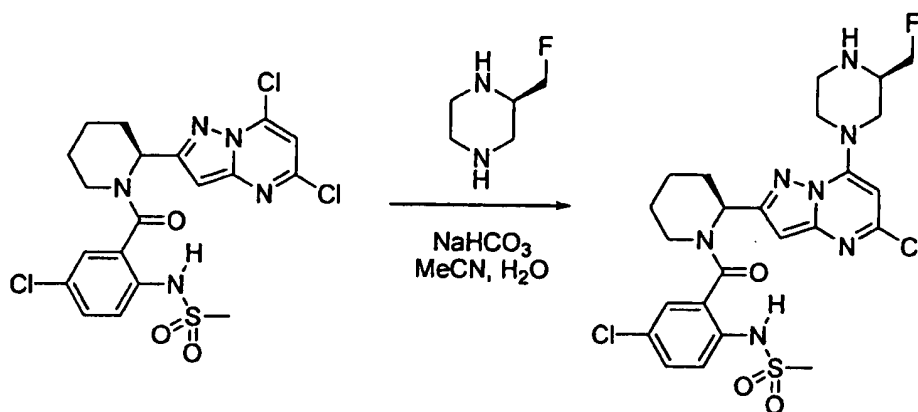
將 HATU (85.8 mg, 0.23 mmol) 加到 2,5-二甲基苯甲酸 (21.7 mg, 0.21 mmol) 的 DMF (1.00 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後，依序加入中間體 130 (75 mg, 0.19 mmol) 和三乙基胺 (39.3 μ L, 0.28 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌。17 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)。在室溫，加入三氟乙酸 (1 mL)。30 分鐘之後，得到的混合物被濃縮，以提供化合物 161 (45 mg, 44 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.21–7.01 (m, 3H), 6.05 (br s, 1H), 5.13–4.97 (m, 1H), 4.65–4.45 (m, 1H), 3.98 (app q, J = 8.5 Hz, 3H), 3.91–3.76 (m, 2H), 3.67–3.53 (m, 1H), 3.25–2.89 (m, 2H), 2.57–2.20 (m, 9H), 2.21–2.09 (m, 1H), 1.98–1.79 (m, 1H), 1.79–1.45 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 433.14 $[M + H]^+$, t_R = 1.90 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.10, 98%.

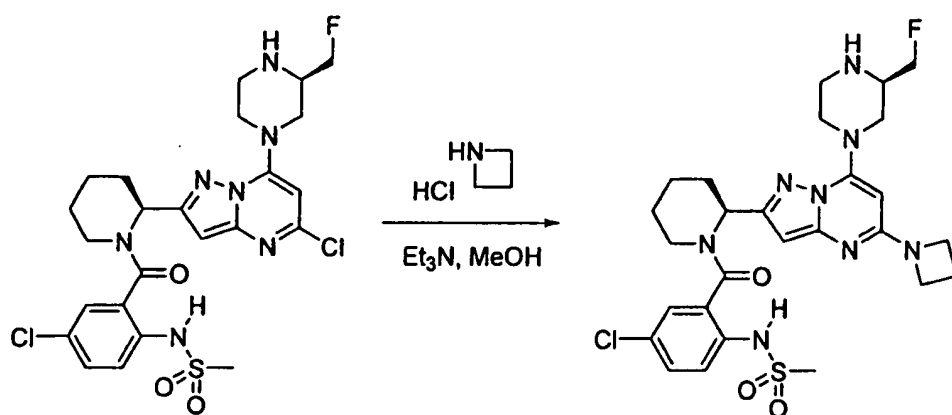
中間體 132



將 (*R*)-2-(氟甲基)哌啶 (20.0 mg, 0.12 mmol) 和 碳酸氫鈉 (20.0 mg, 0.24 mmol) 加到中間體 56 (60 mg, 0.12 mmol) 的乙腈 (0.60 mL) 和水 (0.60 mL) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。22 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 132 (79.1 mg, 95%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 584.05 [$M + H$]⁺, t_R = 1.96 分鐘。

化合物 162



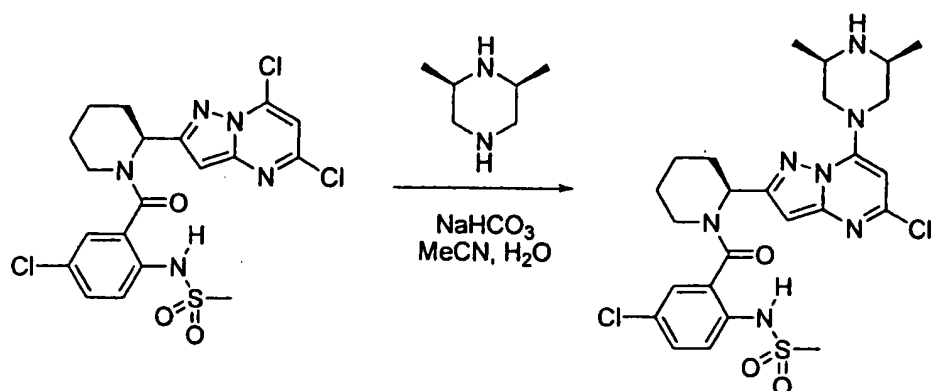
在室溫，於中間體 132 (79.1 mg, 0.11 mmol) 的 MeOH (1.00 mL) 溶液中加入氮唑鹽酸鹽 (71.1 mg, 0.76 mmol) 和三乙基胺 (1.06 mL, 7.60 mmol)，且反應混合物受熱至 70°C。17 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 162 (20.3 mg, 25 %)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.50 (br s, 2H), 7.43 (br s, 1H), 6.15–5.93 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.81–4.66 (m, 3H), 4.63–4.48 (m, 1H), 4.31 (br s, 4H), 4.04–3.85 (m, 1H), 3.69–3.36 (m, 7H), 3.00 (br s, 3H), 2.54 (quint, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.45–2.27 (m, 1H), 2.24–2.04 (m, 1H), 1.85–1.46 (m, 4H).

LCMS (ESI) *m/z* 605.38 [M + H]⁺, *t_R* = 1.88 分鐘。

HPLC *t_R* (分鐘), 純度 %: 2.63, 97%.

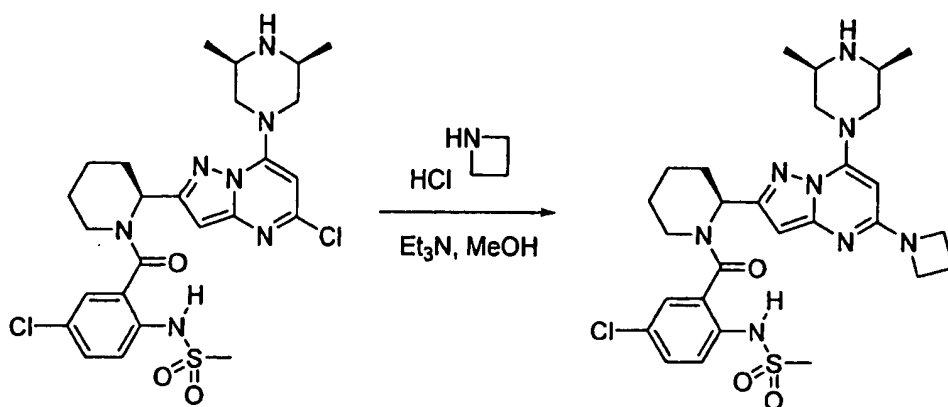
中間體 133



將 (2*S*,6*R*)-2,6-二甲基哌嗪(20.0 mg, 0.12 mmol)和碳酸氫鈉(20.0 mg, 0.24 mmol)加到中間體 **56** (60 mg, 0.12 mmol)的乙腈(0.60 mL)和水(0.60 mL)溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。16 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化(5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 **133** (75.0 mg, 90%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 580.35 $[M + H]^+$, $t_R = 1.93$ 分鐘。

化合物 163



在室溫，於中間體 **133** (75.0 mg, 0.11 mmol)的 MeOH (1.00 mL)溶液中加入氮呋鹽酸鹽(71.1 mg, 0.76 mmol)和

三乙基胺 (0.17 mL, 1.20 mmol), 且反應混合物受熱至 70°C。16 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫, 且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **163** (41.1 mg, 52%), 其為白色固體三氟乙酸鹽。

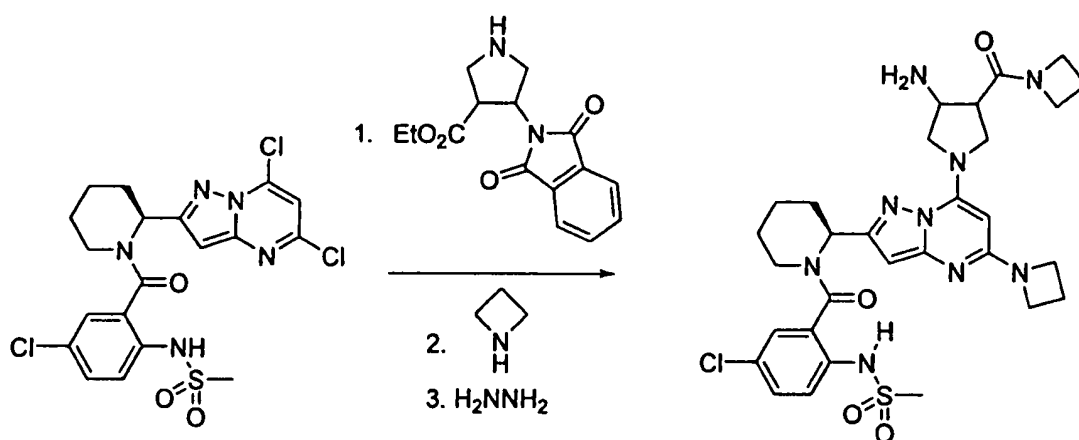
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.49 (br s, 2H), 7.41 (br s, 1H), 6.31–6.12 (m, 1H), 6.11–5.94 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.08–4.90 (m, 1H), 4.79–4.61 (m, 1H), 4.59–4.43 (m, 1H), 4.36 (br s, 4H), 3.79–3.61 (m, 2H), 3.24–2.91 (m, 6H), 2.56 (quint, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45–2.27 (m, 1H), 2.25–2.04 (m, 1H), 1.88–1.52 (m, 4H), 1.41 (br s, 6H).

LCMS (ESI) *m/z* 601.42 [*M* + *H*]⁺, *t_R* = 1.85 分鐘。

HPLC *t_R* (分鐘), 純度 %: 2.69, 98%.

R_f = 0.45 (10% 甲醇 / CH₂Cl₂).

化合物 164



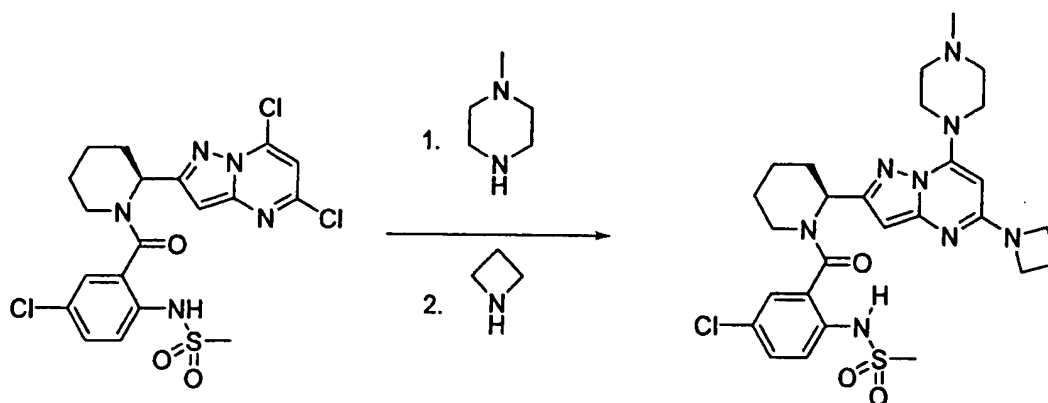
中間體 **56** ((*S*)-*N*-(4-氯-2-(2-(5,7-二氯吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺) (100mg) 溶於

MeCN (1.5 mL) 中。加入 4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)吡咯啉-3-羧酸乙酯 (114 mg) 和 NEt_3 以調整 pH 至 >9 。在室溫攪拌 15 分鐘，接著加入氮坦 (1 mL)，且在室溫攪拌 5 小時。移除揮發物，且殘留物溶於 THF (3 mL) 和 肼 (1 mL) 中。溶液受熱至迴流達 2 小時。移除揮發物，且產物經由製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **164** (40 mg, 40% 產率)。

依據 WO2005/77918 A1 製備 4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)吡咯啉-3-羧酸乙酯。

LCMS (ESI) m/z 656.19 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.87$ 分鐘。

化合物 165

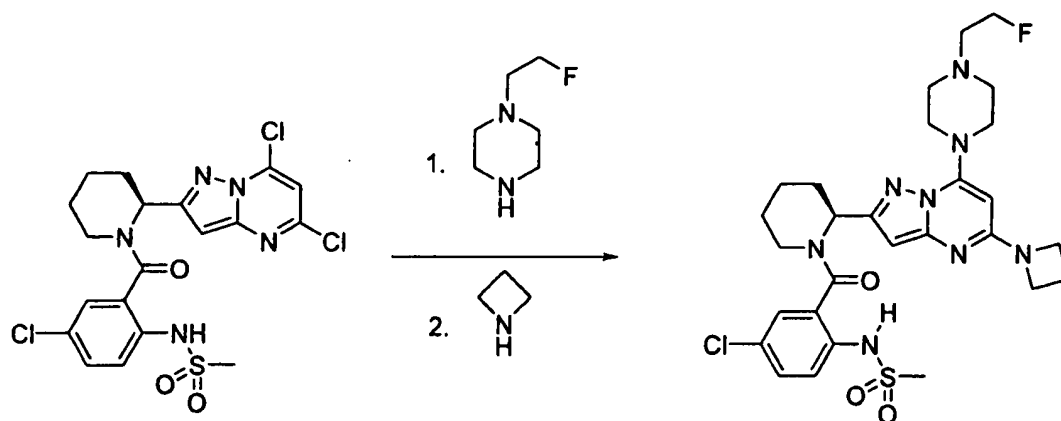


中間體 **56** ((S)-N-(4-氯-2-(2-(5,7-二氯吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺) (200 mg) 溶於 MeCN (1.5 mL) 中。加入 N-甲基哌啶 (65 mg) 和 NEt_3 以調整 pH 至 >9 。在室溫攪拌 15 分鐘，接著加入氮坦 (1 mL)，且在室溫攪拌 5 小時。移除揮發物，且產物經由製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **165** (18.2 mg, ~20% 產率)。

LCMS (ESI) m/z 587.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.6$ 分鐘。

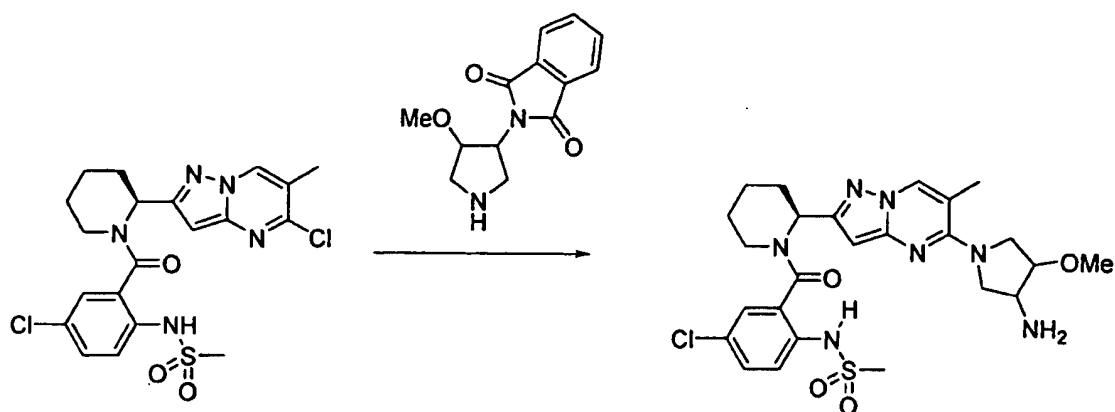
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.76 (bs, 2H), 7.69 (bs, 1H), 6.03 (bs, 1H), 6.23 (bs, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.36-4.31 (m, 4H), 3.84 (bs, 2H), 3.68 (bs, 2H), 3.29 (bs, 2H), 3.29 (bs, 2H), 3.13 (bs, 1H), 2.71-2.62 (m, 7H), 1.95 (bs, 2H), 1.80 (bs, 2H), 1.53 (bs, 2H).

化合物 166



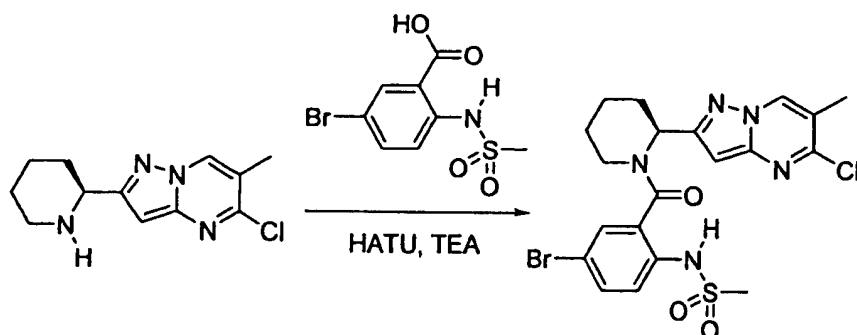
中間體 **56** ((S)-N-(4-氯-2-(2-(5,7-二氯吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)甲烷磺醯胺) (270mg) 溶於 MeCN (1.5mL) 中。加入 N-2-氟乙基-哌啶 (92mg) 和 NEt_3 以調整 pH 至 >9 。在室溫攪拌 55 分鐘，接著加入氮坦 (1ml)，且在室溫攪拌 5 小時。移除揮發物，且產物經由製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **166** (41 mg, 12% 產率)。
LCMS (ESI) m/z 619.24 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.83$ 分鐘。

化合物 167



中間體 73 (150mg) 溶於 MeCN (1.5mL) 中。加入 4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)吡咯啉-3-羧酸乙酯 (200mg) 和 NEt₃ 以調整 pH 至 >9。在 70℃ 攪拌 1 小時。移除揮發物，且產物經由製備型 HPLC 純化，以提供酞酸酯保護的中間體 (20 mg)。在 0.2 M 的胍 MeOH 溶液中在室溫攪拌 4 小時完成去保護反應。移除揮發物，且產物經由製備型 HPLC 純化，以提供化合物 167 (12.9 mg, 7%)。LCMS (ESI) m/z 562.2 [M + H]⁺, t_R = 2.18 分鐘。

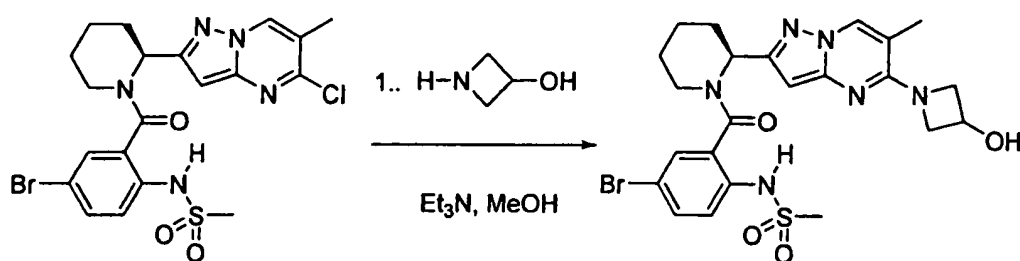
中間體 134



5-溴-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (66 mg, 0.22 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液用 HATU (100 mg, 0.26 mmol) 處理且攪拌 2 小時。溶液用中間體 72 (50 mg, 0.17 mmol) 和三乙基胺

(61 μ L, 0.44 mmol)處理且攪拌整夜。溶液用 EtOAc (50 mL)稀釋，且用 H₂O (3 $\times$ 10 mL)及飽和 NaCl (10 mL)清洗。溶液被乾燥 (MgSO₄)且提供中間體 **134**，其無需進一步純化即可使用。

化合物 168



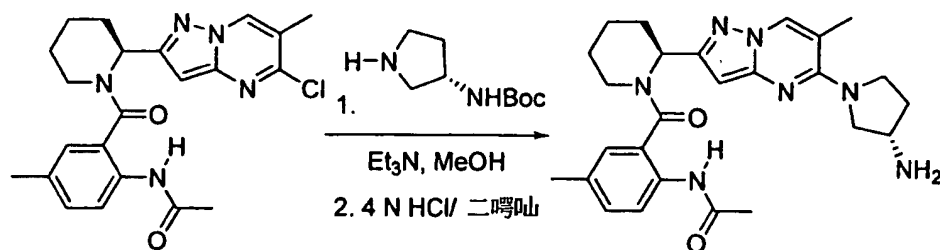
中間體 **134** (50 mg, 0.17 mmol)的 MeOH (2 mL)溶液用 3-羥基-氮呔 (190 mg, 1.7 mmol)和三乙基胺 (485 μ L, 3.5 mmol)處理，且在 70 $^{\circ}$ C攪拌 18 小時。溶液被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **168** (20 mg, 98%)，其為白色固體：

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.66 (br s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (br s, 3H), 2.39 (app d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.18 (m, 1H).

LC-MS (ESI) m/z 563 [M + H]⁺, t_R = 2.37 分鐘。

HPLC t_R (分鐘): 3.86.

化合物 169



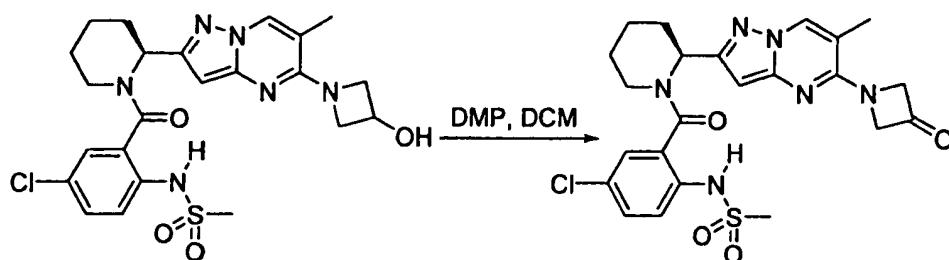
中間體 173 (6.5 g, 15.3 mmol) 的 MeOH (150 mL) 溶液用 3-(S)-Boc-胺基吡咯啉 (7.1 g, 38.2 mmol) 和三乙基胺 (21 mL, 153 mmol) 處理，且在 70℃ 攪拌 18 小時。溶液被濃縮且懸浮於 EtOAc (200 mL)。溶液用 H₂O (100 mL) 及飽和的 NaCl 溶液 (100 mL) 清洗且被乾燥 (MgSO₄)。濃縮的固體 (~500 mg) 懸浮於 DCM (1.75 mL)、用 4 N HCl/二噁山 (150 μL) 處理、且攪拌 10 分鐘。懸浮液被濃縮、再次懸浮於 MeOH (2 mL)、且用 40 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% NH₄OH/H₂O 梯度)，以提供化合物 169 (400 mg, 97%)，其為白色固體：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.45 (br m, 1H), 7.26 (br m, 1H), 7.22 (br m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.00 (m 3H), 3.85 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (br m, 2H), 1.53 (br m, 3H), 1.42 (m, 2H).

LC-MS (ESI) *m/z* 476 [M + H]⁺, *t_R* = 1.66 分鐘。

HPLC *t_R*: 2.99 分鐘。

化合物 170



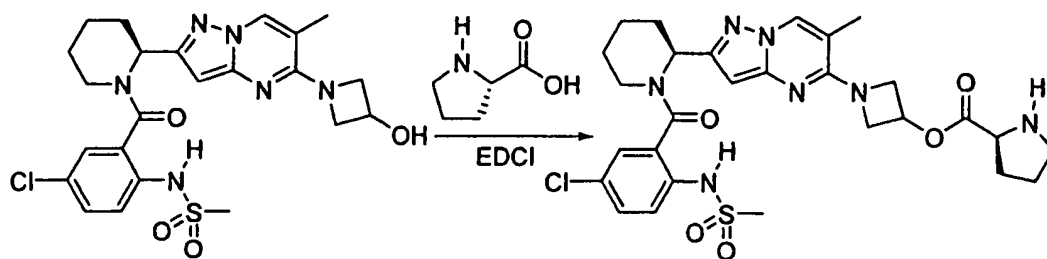
化合物 **92** (50 mg, 0.1 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液用 Dess—Martin 過碘烷 (periodinane) (123 mg, 0.29 mmol) 處理且攪拌 3 小時。溶液被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **170** (10 mg, 20%)，其為白色固體。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (app d, J = 7.7 Hz 1H), 7.18 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.35 (app d, J = 7.6 Hz, 3H), 4.30 (app d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.63 (br m, 3H), 1.45 (m, 2H).

LC-MS (ESI) m/z 518 [M + H]⁺, t_R = 2.88 分鐘。

HPLC t_R : 4.78 分鐘。

化合物 **171**



化合物 **92** (25 mg, 0.05 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液用

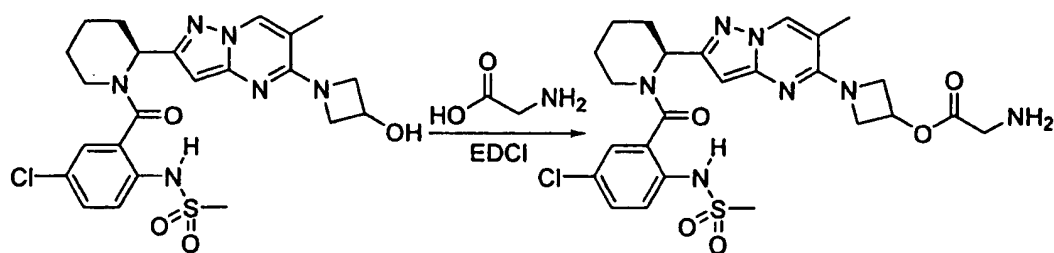
(*S*)-脯胺酸 (8 mg, 0.053 mmol)、EDCI (20 mg, 0.11 mmol)、和 DMAP (3 mg, 0.025 mmol) 處理且攪拌 3 小時。溶液被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 171 (20 mg, 66%)，其為白色固體：

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.61 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.43 (br m, 3H), 6.05 (br m, 2H), 5.51 (br m, 2H), 4.75 (br m, 3H), 4.61 (br m, 2H), 4.37 (br m, 3H), 4.14 (br m, 2H), 3.43 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.55 (br m, 3H), 1.23 (m, 2H).

LC-MS (ESI) m/z 617 [M + H]⁺, t_R = 1.82 分鐘.

HPLC t_R : 3.61 分鐘.

化合物 172



化合物 92 (50 mg, 0.10 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液用甘胺酸 (8 mg, 0.11 mmol)、EDCI (40 mg, 0.22 mmol)、和 DMAP (6 mg, 0.05 mmol) 處理且攪拌 3 小時。溶液被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 172 (36 mg, 65%)，其為

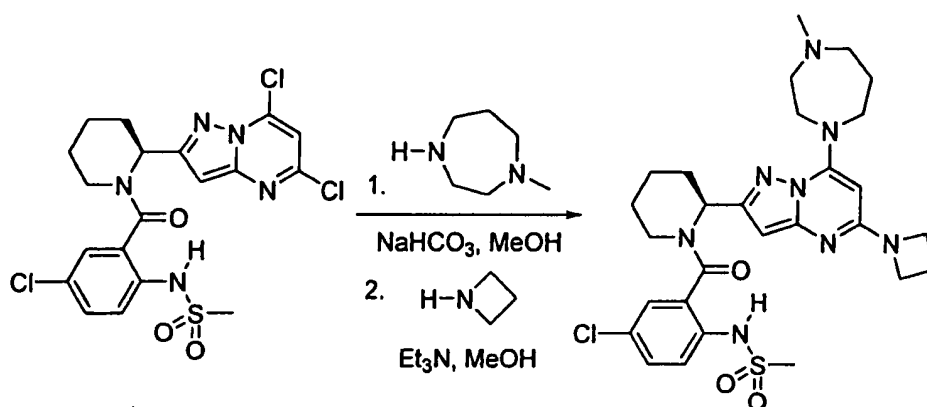
白色固體：

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8.63 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.14 (, m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

LC-MS (ESI) m/z 577 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.84$ 分鐘.

HPLC t_R : 3.47 分鐘.

化合物 173

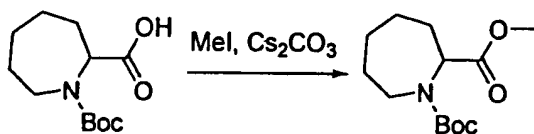


中間體 56 (105 mg, 0.21 mmol) 的 MeOH (2 mL) 溶液用 NaHCO_3 (175 mg, 2.1 mmol) 和 1-甲基-1,4-二氮吡 (23 μL , 0.20 mmol) 處理且攪拌 3 小時。溶液被過濾和濃縮，接著懸浮於 MeOH (2 mL)，且用氮坦·HCl (100 mg, 1.0 mmol) 和三乙基胺 (300 μL , 2.1 mmol) 處理。溶液在 70°C 攪拌 18 小時，接著被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 173 (11 mg, 9%)，其為白色固體。

LC-MS (ESI) m/z 602 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.78$ 分鐘.

HPLC t_R : 2.57 分鐘 .

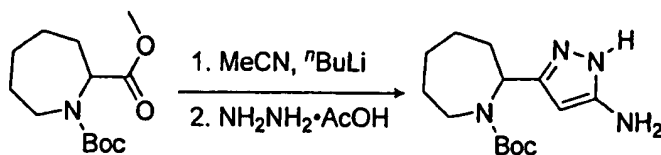
中間體 135



N-Boc-氮 吡-2-羧酸 (5.03 g, 20.7 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液用 Cs₂CO₃ (7.08 g, 21.7 mmol) 和 MeI (2.16 mL, 34.6 mmol) 處理且攪拌 18 小時。溶液被濃縮、接著用 EtOAc (50 mL) 稀釋、且用 H₂O (10 mL) 及飽和 NaCl (10 mL) 清洗。溶液被乾燥 (MgSO₄) 且提供中間體 135，其無需進一步純化即可使用：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.34 (m, 1H).

中間體 136



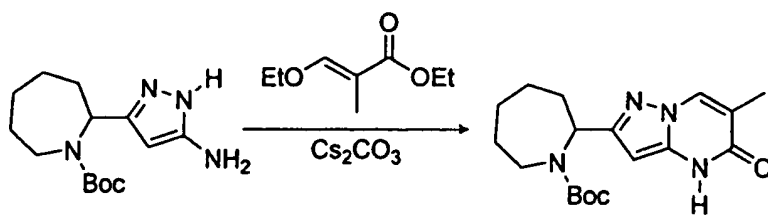
MeCN (2 mL, 38 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液被冷卻至 -78°C，且用 ⁿBuLi (2.5 M, 8 mL, 20) 逐滴處理。混合物被攪拌 30 分鐘、且接著用中間體 135 (4.98 g, 19.4 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液逐滴處理，歷經 15 分鐘。混合物被攪拌

1 小時，且接著用 AcOH (6 mL)的 THF (30 mL)處理。混合物被濃縮，接著用 EtOAc (50 mL)稀釋、且用 H₂O (10 mL)及飽和 NaCl (10 mL)清洗。溶液被乾燥 (MgSO₄)、濃縮、懸浮於 EtOH/H₂O (3 : 1, 60 mL)、且用 NH₂NH₂·AcOH (2.27 g, 24 mmol)處理。混合物被攪拌整夜、濃縮、且接著用 EtOAc (50 mL)稀釋、且用 H₂O (10 mL)及飽和 NaCl (10 mL)清洗。溶液被乾燥 (MgSO₄)，且用 80 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 136 (3.5 g, 65%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 281 [M + H]⁺, t_R = 1.90 分鐘。

HPLC t_R : 3.10 分鐘。

中間體 137

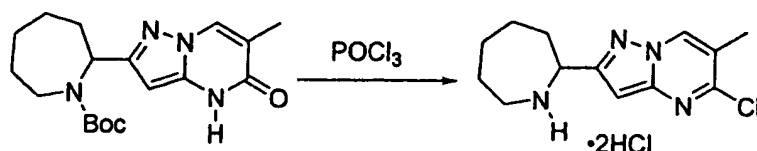


中間體 136 (1030 mg, 3.7 mmol)的 DMF (12 mL)溶液用 (*E*)-3-乙氧基-2-甲基丙烯酸乙酯 (958 mg, 5.5 mmol)和 Cs₂CO₃ (1.8 g, 5.5 mmol)的 THF (30 mL)溶液處理，歷經 15 分鐘。混合物在 130℃ 受熱且攪拌 18 小時。混合物被濃縮、過濾、且用 80 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 137 (525 mg, 41%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 347 $[M + H]^+$, $t_R = 2.30$ 分鐘。

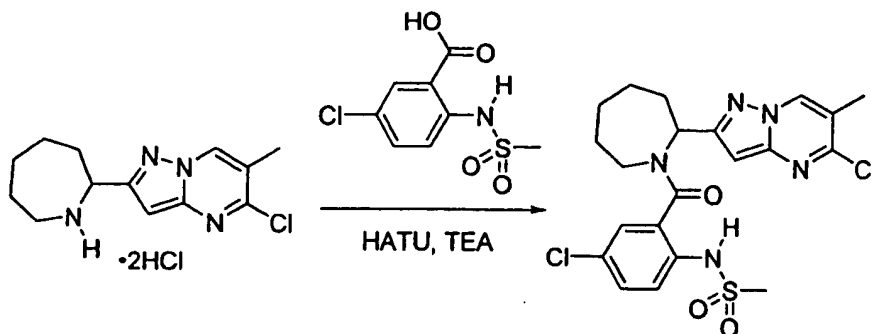
HPLC t_R : 4.12 分鐘。

中間體 138



中間體 137 (550 mg, 1.6 mmol) 的 POCl_3 (6 mL) 溶液在 100°C 受熱且攪拌 3 小時。混合物被濃縮，以提供中間體 138，其無需進一步純化即可使用。

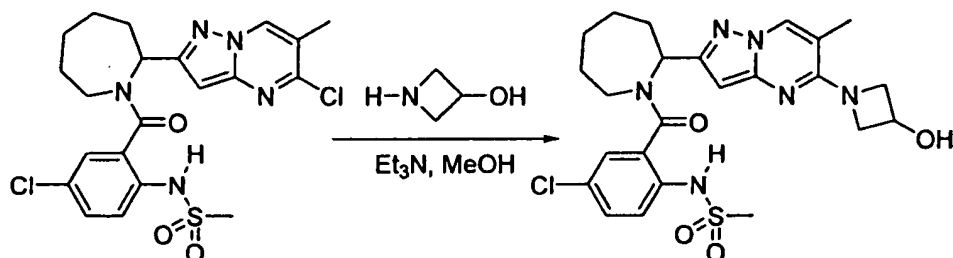
中間體 139



5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (258 mg, 1.03 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液用 HATU (453 mg, 1.19 mmol) 處理且攪拌 2 小時。溶液用中間體 138 (239 mg, 0.80 mmol) 和三乙基胺 (277 μL , 2.0 mmol) 處理且攪拌整夜。溶液用 EtOAc (50 mL) 稀釋且用 H_2O (3×10 mL) 及飽和 NaCl (10 mL) 清洗。溶液被乾燥 (MgSO_4) 且用 24 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 139

(120 mg, 30%)，其為白色固體。

化合物 174



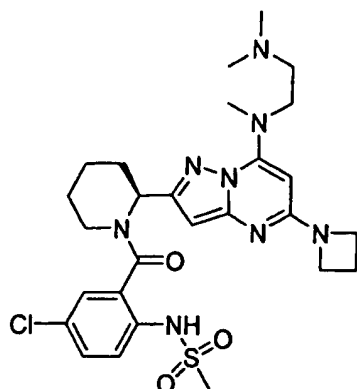
中間體 139 (25 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液用 3-羥基-氮呔 (27 mg, 0.25 mmol) 和三乙基胺 (70 μ L, 0.50 mmol) 處理，且在 70 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。溶液被濃縮，且用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 174 (11 mg, 41%)，其為白色固體：

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.46 (app t, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.85–4.75 (複雜 m, 6H), 3.10 (app t, J = 16 Hz, 1H), 2.84 (app d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.26 (m, 2H).

LC-MS (ESI) m/z 534 [M + H]⁺, t_R = 1.80 分鐘.

HPLC t_R : 2.82 分鐘.

化合物 175

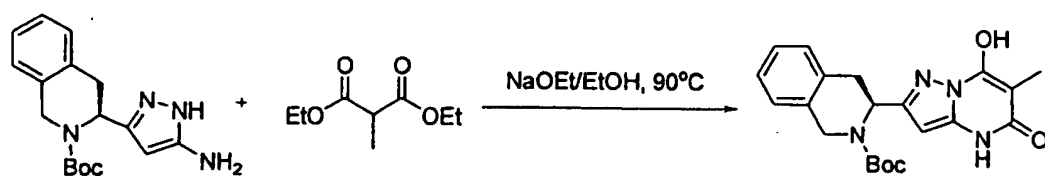


使用如製備化合物 **56** 所述之相同程序。所單離的 **175** 為白色粉末 (7.9 mg, 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.55-7.38 (m, 3H), 6.35-6.02 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 6H), 3.67 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-2.95 (m, 11H), 2.57 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 589.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 140

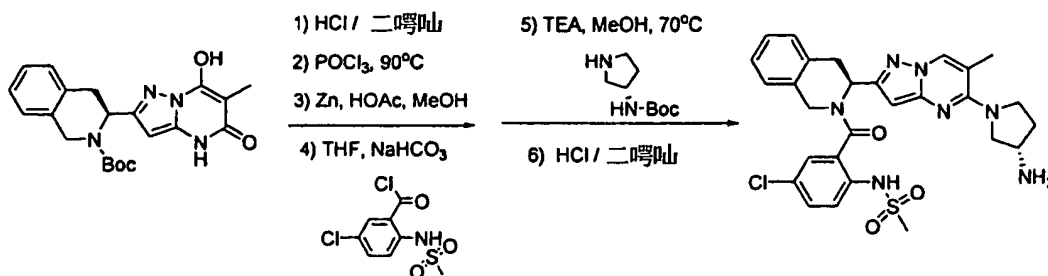


中間體 **39** (191 mg, 0.608 mmol) 溶於 EtOH (10 mL) 中。加入 甲基丙二酸二乙酯 (207 μL , 1.22 mmol) 和 21 重量 % NaOEt 的 EtOH (454 μL , 1.217 mmol) 溶液，且反應混合物在 90°C 攪拌 4 小時。加入更多 甲基丙二酸二乙酯 (207 μL , 1.22 mmol)，且反應混合物在 90°C 攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫。加入 HCl 水溶液，以提供 pH 3-4，且接著在減壓下濃縮。得到的材料溶於 EtOAc，且用飽和

NaCl 水溶液清洗。有機液用無水 Na_2SO_4 乾燥，和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 140 (115 mg, 48 %)。

LC/MS (m/z): 397.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 176



中間體 140 與 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (3 mL) 混合且攪拌 30 分鐘。在減壓下濃縮以提供固體。殘留物與 POCl_3 (5 mL) 混合且在 80°C 攪拌 16 小時。在減壓下濃縮。殘留物溶於 ACN 且在冰浴中攪拌。加入少量 MeOH 且攪拌 15 分鐘。在減壓下濃縮。殘留物溶於 MeOH 且在冰浴中攪拌。加入鋅粉 (100 mg)。攪拌 30 分鐘。加入 HOAc (50 μL) 且攪拌 30 分鐘。濾除固體且用 MeOH 清洗。在減壓下濃縮。溶於無水 THF 且加入 NaHCO_3 固體。加入 5-氯-2-(甲基磺醯胺基)苯甲磺氯 (50 mg) 且攪拌 2 小時。過濾和在減壓下濃縮濾液。用製備型 HPLC 純化。

材料溶於 MeOH (1 mL)。加入 (S)-3-(Boc-胺基)吡咯啉 (60 mg) 和 TEA (100 μL)。在 70°C 攪拌 3 小時。在減壓下濃縮。溶於 EtOAc 且用 5% 檸檬酸水溶液清洗。有機液用無

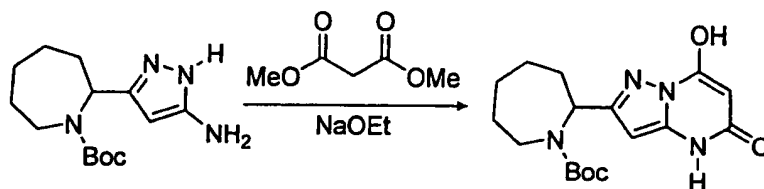
水 Na_2SO_4 乾燥和在減壓下濃縮。用製備型 HPLC 純化。

材料溶於 4N 的 HCl 二噁唑溶液 (2 mL) 且攪拌 30 分鐘。在減壓下濃縮，且用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 176 (1.3 mg, 0.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57-8.35 (m, 1 H), 7.75-7.46 (m, 3H), 7.25-6.90 (m, 4H), 6.30 (m, 1H), 5.95-5.70 (m, 1H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.42-2.35 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 1H).

LC/MS (m/z): 580.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

中間體 141

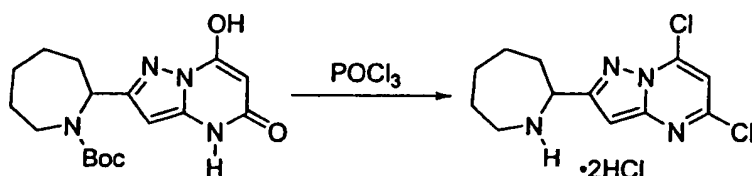


中間體 136 (1010 mg, 3.6 mmol) 的 EtOH (10 mL) 溶液用丙二酸二甲酯 (825 μL , 7.2 mmol) 和 NaOEt (21% 的 EtOH 溶液, 2.69 mL, 7.2 mmol) 處理。溶液受熱至 80°C 達 18 小時，接著用 AcOH (825 μL , 14.4 mmol) 處理。溶液被濃縮，且用 EtOAc (100 mL) 稀釋。溶液用 H_2O (10 mL) 及飽和 NaCl (10 mL) 清洗。溶液被乾燥 (MgSO_4)，且用 80 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 141 (670 mg, 54%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 349 $[M + H]^+$, $t_R = 2.17$ 分鐘.

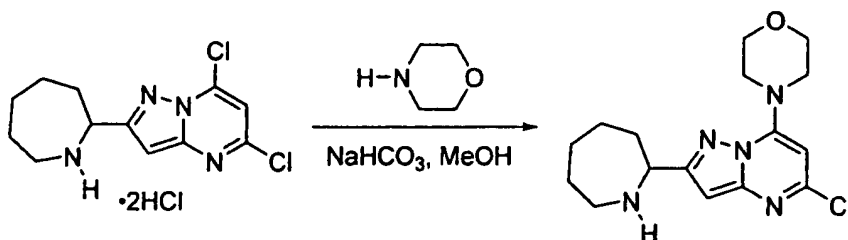
HPLC t_R : 3.54 分鐘.

中間體 142



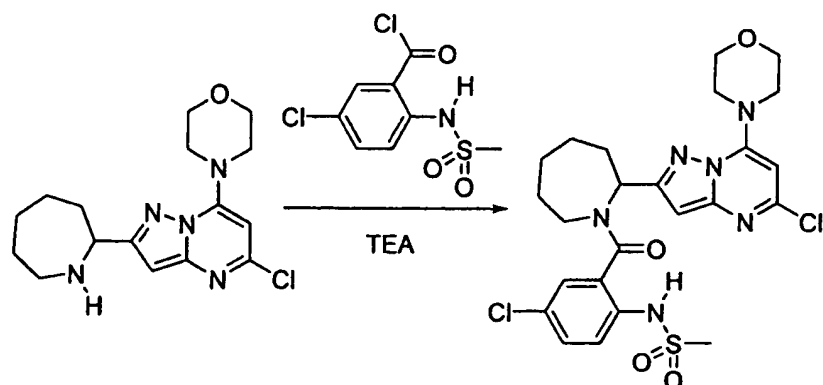
中間體 141 (550 mg, 1.6 mmol)用 $POCl_3$ (6 mL)處理，且溶液受熱至 $80^\circ C$ 達 3 小時。溶液被濃縮，以提供中間體 142，其為黑色油狀物，其無需進一步純化即可使用。

中間體 143



中間體 142 (246 mg, 0.69 mmol)的 THF (20 mL)溶液用 $NaHCO_3$ (1.44 g, 17.2 mmol)和味啉(62 μL , 0.71 mmol)處理。溶液被攪拌 18 小時，接著被過濾和濃縮。混合物用 40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 143，其為白色固體：
LC-MS (ESI) m/z 567 $[M + H]^+$, $t_R = 2.58$ 分鐘.

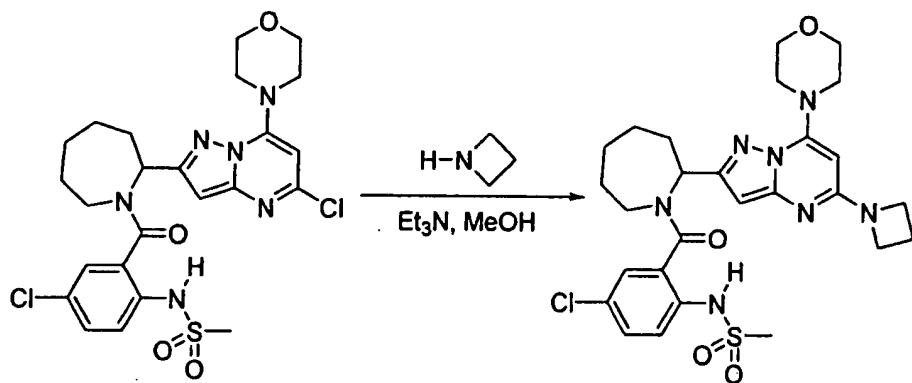
中間體 144



中間體 **143** (231 mg, 0.69 mmol) 的 DCM (7 mL) 溶液用 TEA (201 μ L, 1.44 mmol) 和 5-氯-2-(甲基磺醯胺) 苯甲醯氯 (193 mg, 0.72 mmol) 處理。溶液被攪拌 18 小時和被濃縮。混合物用 40 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 **144**，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 567 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.58 分鐘。

化合物 177



中間體 **144** (33 mg, 0.06 mmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液用 TEA (100 μ L, 0.6 mmol) 和 氮呔 $\cdot \text{HCl}$ (27 mg, 0.29 mmol) 處理。溶液在 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 18 小時，且被濃縮。混合物用製備型 RP-HPLC 處理 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟

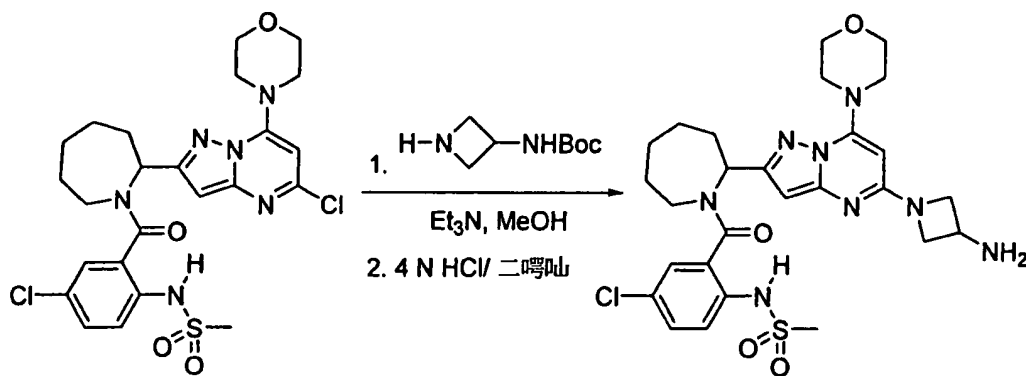
乙酸改質劑)，以提供化合物 177 (23 mg, 69%)，其為白色固體：

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.17 (app d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.28 (m, 7 H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.13 (app t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (br m, 5H), 1.34–1.94 (br m, 12H).

LC-MS (ESI) m/z 589 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.21 分鐘.

HPLC t_R (分鐘) : 3.61.

化合物 178



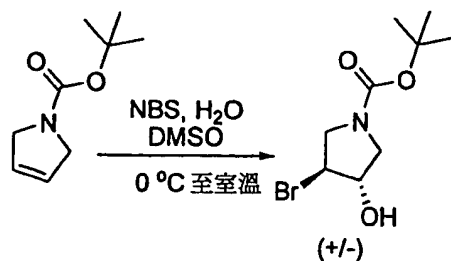
中間體 144 (50 mg, 0.09 mmol) 的 MeOH (1 mL) 用 TEA (125 μL , 0.9 mmol) 和 BOC-氮唑·HCl (76 mg, 0.4 mmol) 處理。溶液在 70°C 攪拌 2 小時且被濃縮。固體用 4 N HCl/二噁烷 (2 mL) 處理且攪拌 30 分鐘。混合物被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 178 (21 mg, 40%)，其為白色固體：

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.40 (app d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.45 (app d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.30 (m, 6H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (m, 6H), 3.71 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.25 (app t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.43–1.98 (br m, 12H).

LC-MS (ESI) m/z 604 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.70$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘): 3.08.

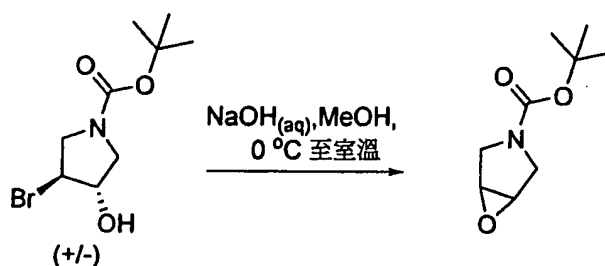
中間體 145



2,5-二氫-1H-吡咯-1-羧酸三級丁酯 (955 mg, 5.64 mmol) 在 7 mL DMSO 和 0.3 mL 水中的溶液被冷卻至 0 °C。緩慢加入 NBS (1.51 g, 8.44 mmol)，歷經 8 分鐘，且接著反應混合物被回暖至室溫。4 小時之後，混合物被倒至 100 mL 冰水中且用乙酸乙酯萃取 (2×70 mL)。結合的有機液用 100 mL 水和 100 mL 鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 145 (1.48 g, 99%)，其為黃色膜，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.46 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.2\text{ Hz}$, 13 Hz), 3.81 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

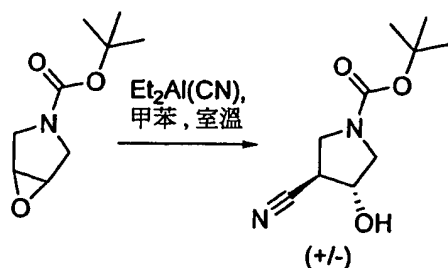
中間體 146



在 0°C 之中間體 **145** (467 mg, 1.75 mmol) 的 7 mL 甲醇溶液中緩慢加入 1.0 N NaOH 水溶液 (2.4 mL, 2.4 mmol)。反應混合物回暖至室溫且攪拌整夜。甲醇接著在減壓下濃縮，且加入 20 mL 水。水溶液用乙酸乙酯萃取 (3×25 mL)，且結合的有機液用 50 mL 鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **146** (1.48 g, 99%)，其為無色油狀物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.80 (d, $J = 12.8\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.65 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 2H), 3.31 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 1.43 (s, 9H)

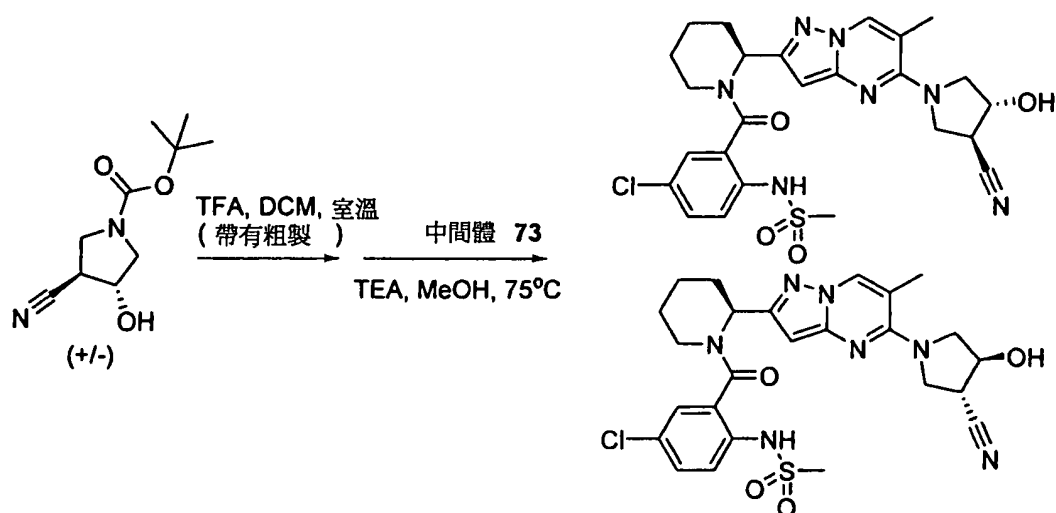
中間體 147



在室溫，將氰化二乙基鋁的甲苯溶液 (1.0 M, 3.3 mL, 3.3 mmol) 緩慢加到中間體 146 (298 mg, 1.61 mmol) 的 9 mL 甲苯溶液中。攪拌整夜之後，反應混合物小心地 (小心：放熱) 經由緩慢添加 1.0 N NaOH_(aq) 溶液而驟冷，且接著用 15 mL 水稀釋。水溶液用乙酸乙酯萃取 (2×60 mL)，且結合的有機液用水 (2×60 mL) 和 60 mL 鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 147 (314 mg, 85%)，其為淺黃色油狀物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.63 (m, 1H), 3.80-3.61 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H)

化合物 179



將三氟乙酸 (3.6 mL, 47.6 mmol) 加到 3-氰基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸三級丁酯 (287 mg, 1.36 mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液中。攪拌整夜之後，反應混合物在減壓下濃縮，且在真空中乾燥 2 小時，產生棕色膜。此與中間體 73 (320 mg, 0.664 mmol) 混合，且固體溶於 24 mL 無水甲醇。於此混合物中加入三乙胺 (0.28 mL, 2.01 mmol)，且混合物在 75°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後，反應混合物在減壓下濃縮，且經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，以產生化合物 179 (2 種反式異構物的混合物) (200 mg, 45%)，其冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

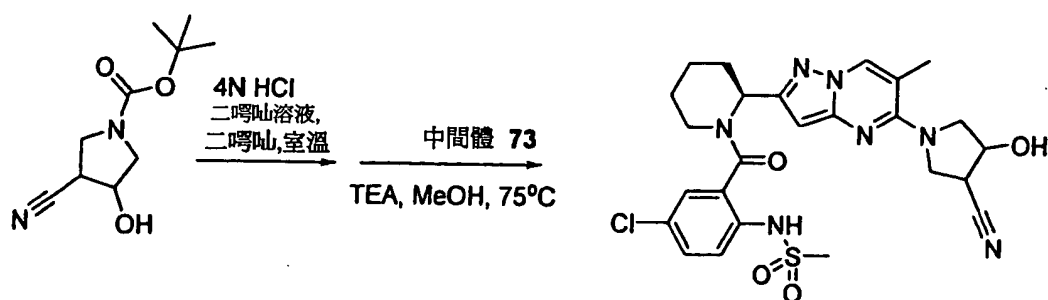
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.68-1.22 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 558.16. 發現

值 558.36.

HPLC Tr (分鐘), 純度%: 6.54, 95% ~ 非鏡像異構物的 1 : 1 混合物。

化合物 180



市場可得之(+/-)順式和反式 3-氰基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸三級丁酯(129 mg, 0.87 mmol)和 4.2 mL 的 4N HCl 在二噁烷中的二噁烷溶液攪拌 18 小時。藉由減壓濃縮移除溶劑之後，得到的殘留物係依據前面實例化合物 179 用中間體 73 (41.4 mg, 0.0858 mmol)和三乙胺(0.23 mL, 1.66 mmol)處理。用製備型 HPLC 純化(15-100%乙腈(有 0.1%三氟乙酸)在水(有 0.1%三氟乙酸)中)，以產生化合物 180 (異構物的混合物) (32 mg, 55%)，其冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

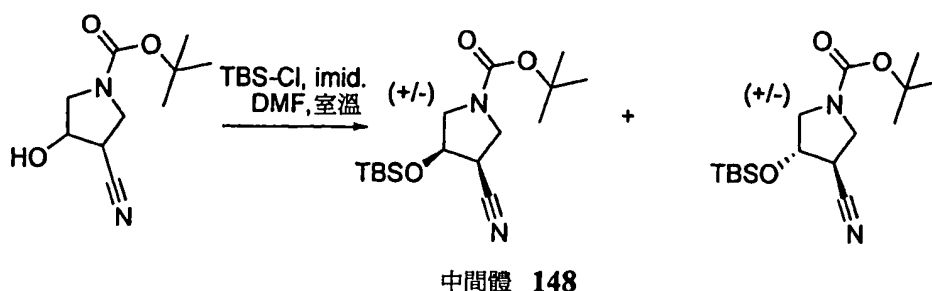
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.77-1.25 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 558.16. 發現

值 558.35.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 6.45, 6.58, 99% 為 4 種鏡像異構物的混合物。

中間體 148



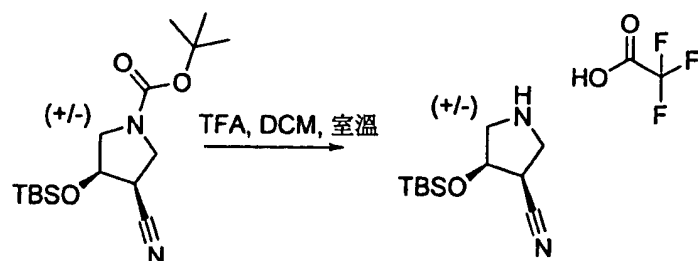
在室溫，將氯化三級丁基二甲基矽基 (783 mg, 5.19 mmol) 加到 (+/-) 順式和反式 3-氰基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸三級丁酯 (1.00 g, 4.72 mmol) 和咪唑 (390 mg, 5.73 mmol) 的 5 mL DMF 溶液中。攪拌整夜之後，TLC 指出起始材料幾乎完全消耗。反應混合物被倒至 50 mL 的 1:1 水/鹽水中，且用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)。結合的有機液依序用 100 mL 水和 100 mL 鹽水清洗、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾、且在減壓下濃縮。殘留物經由矽膠管柱層析法純化 (0-40% 乙酸乙酯的己烷溶液)，以產生所欲之 (+/-) 順式異構物中間體 148，其為白色固體 (664 mg, 43%)，和 (+/-) 反式異構物，其為透明油狀副產物 (778 mg, 51%)，(

WO2006 066896 A2)

順式 (+/-) 異構物的 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.48 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51-3.27 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 3H),

0.13 (s, 3H).

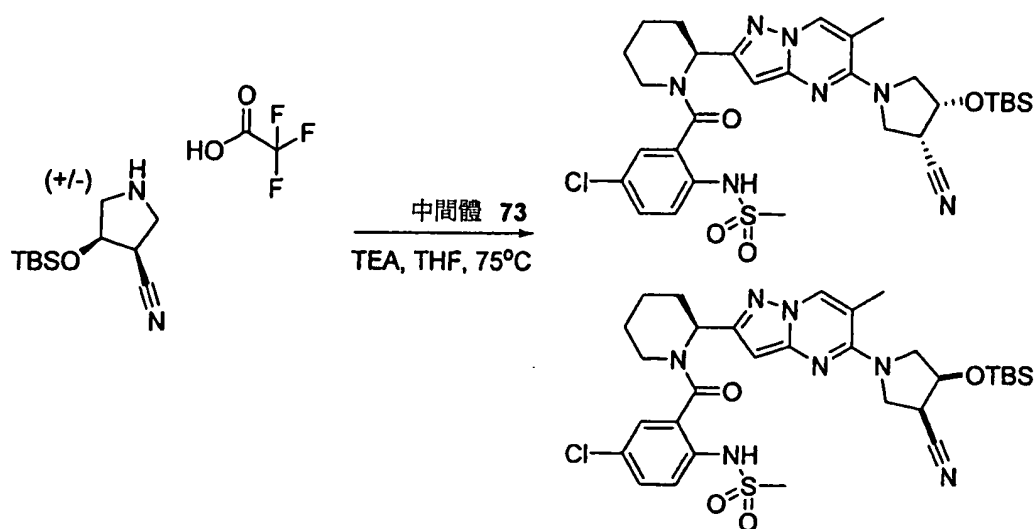
中間體 149



將三氟乙酸 (3.6 mL, 47.6 mmol) 加到中間體 **148** 異構物 (620 mg, 1.90 mmol) 的 40 mL 二氯甲烷溶液。攪拌 4 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且在真空中乾燥 2 小時，產生中間體 **149**，其為透明油狀物 (異構物的混合物) (633 mg, 98%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.65 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

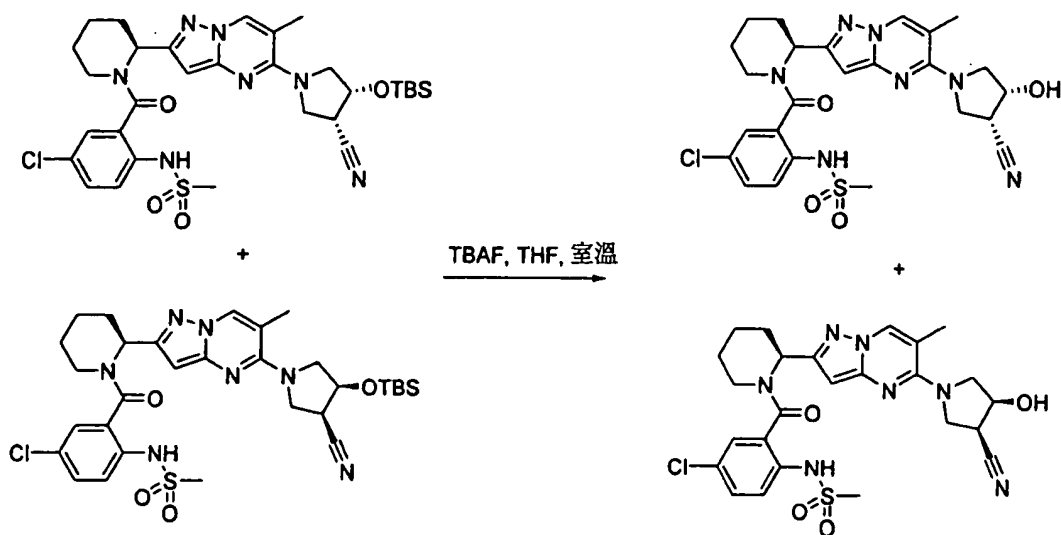
中間體 150



依循化合物 179 的程序，起始自中間體 149 (367 mg, 0.761 mmol) 和中間體 73 (620 mg, 1.82 mmol) 的 24 mL 無水 THF 溶液，中間體 150 係在矽膠管柱層析法 (15-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 後獲得，其為白色固體 (289 mg, 57%, 2 種所示異構物的混合物)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{42}ClN_7O_4SSi$ 理論值：672.25. 發現值 672.46

化合物 181



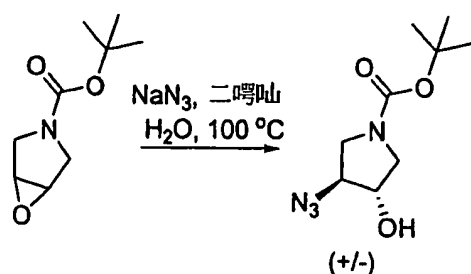
在室溫，將 TBAF 的 THF (1.0 M, 0.6 mL, 0.6 mmol) 溶液緩慢加到中間體 **150** (258 mg, 0.384 mmol) 的 5 mL THF 溶液。攪拌整夜之後，反應混合物在減壓下濃縮，且殘留物經由矽膠管柱層析法純化 (15-75% 乙酸乙酯的己烷溶液)，以產生化合物 **181**，其為白色固體 (所示之 +/- 順式異構物) (98 mg, 46%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.61-3.27 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70-1.22 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 558.16. 發現值 558.35.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 99% 為 2 種非鏡像異構物的混合物

中間體 **151**

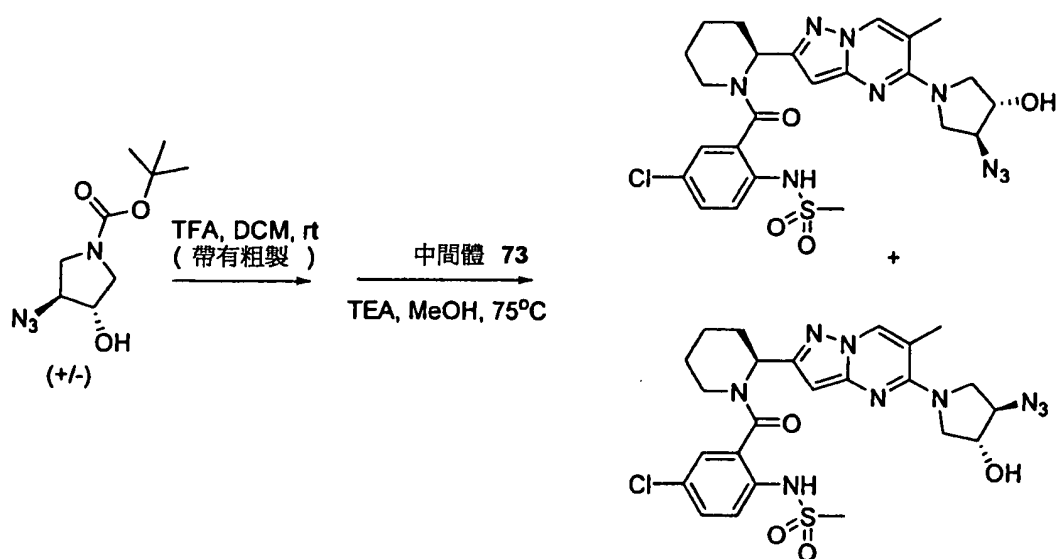


在室溫，將疊氮化鈉 (281 mg, 4.32 mmol) 加到中間體 **146** (276 mg, 1.49 mmol) 在 6 mL 二噁唑和 1 mL 水的溶液中。混合物在 100°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後，混合物

進一步冷卻至 0℃，且用 10 mL 水驟冷。混合物用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)，且結合的有機液用 50 mL 鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **151** (318 mg, 85%)，其為透明黃色油狀物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.24 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H)

化合物 182



將三氟乙酸 (3.3 mL, 42.7 mmol) 加到中間體 **151** (270 mg, 1.18 mmol) 的 25 mL 二氯甲烷溶液。攪拌整夜之後，反應混合物在減壓下濃縮，且在真空中乾燥 2 小時產生棕色膜。其與中間體 **73** (230 mg, 0.477 mmol) 混合，且固體溶於 14 mL 無水甲醇。於此混合物中加入三乙胺 (0.33 mL, 2.36 mmol)，且混合物在 75℃ 受熱整夜。冷卻至室溫之後，反應混合物在減壓下濃縮，且經由矽膠管柱層析法

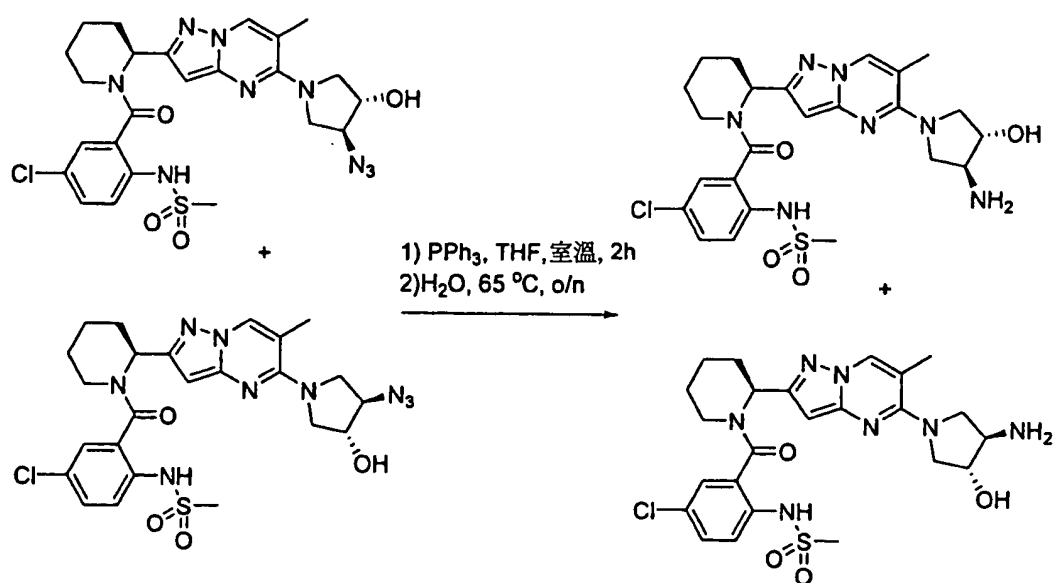
純化 (15-80% 乙酸乙酯的己烷溶液)，以產生化合物 **182** (222 mg, 82%)，其為白色固體且為 2 種反式異構物的混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.50 (s, 1H), 7.54-7.30 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.55-1.15 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 574.17. 發現值 574.45.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.67, 99%, ~非鏡像異構物的 1 : 1 混合物。

化合物 183



在室溫，將三苯基膦 (201 mg, 0.767 mmol) 加到化合

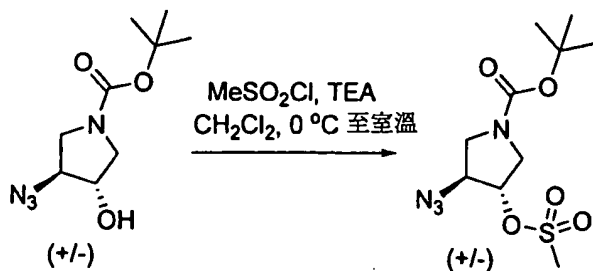
物 **182** 的 9 mL THF 溶液。2 小時之後，加入 0.5 mL 水，且混合物在 65℃ 受熱整夜。冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮溶劑，且剩餘的殘留物經由製備型 HPLC 純化(10-100%乙腈(有 0.1%三氟乙酸)在水(有 0.1%三氟乙酸)中)，以產生化合物 **183** (反式異構物的混合物)，其冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽(35 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.56-7.37 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.68-1.21 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 548.18. 發現值 548.16

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.22, 99%, ~非鏡像異構物的 1:1 混合物。

中間體 152

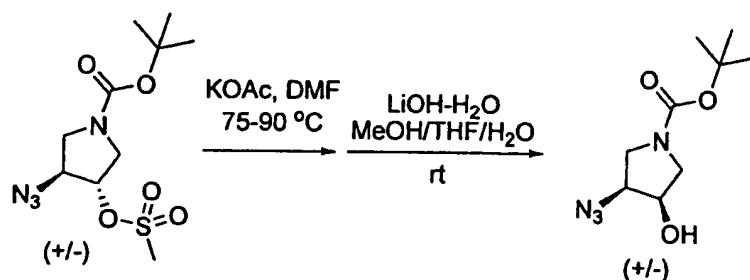


將甲烷磺醯氯(0.08 mL, 1.04 mmol)加到在 0℃ 之中間體 **151** (200 mg, 0.876 mmol)和三乙胺(0.16 mL, 1.14

mmol)的 8 mL 二氯甲烷溶液。回暖至室溫之後，反應混合物攪拌整夜且接著用 15 mL 水驟冷。分離混合物，且水溶液用乙酸乙酯萃取 (3×25 mL)。結合的有機液用 50 mL 水和鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **152** (244 mg, 91%)，其為棕色油狀物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.96 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.80-3.45 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

中間體 **153**

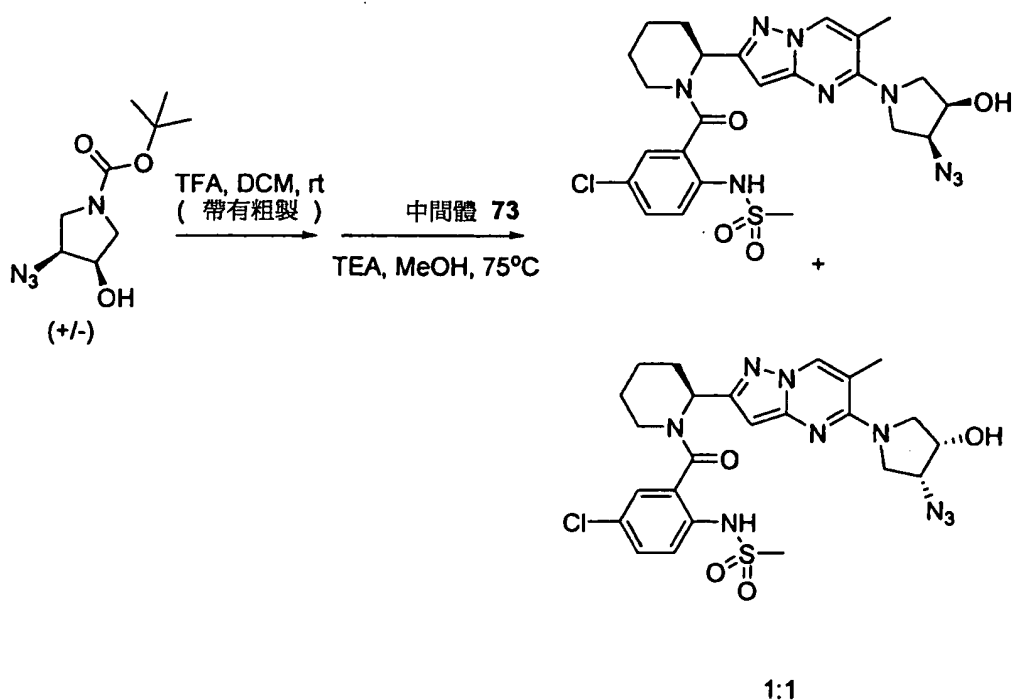


在室溫，將乙酸鉀 (165 mg, 1.68 mmol) 加到中間體 **152** (240 mg, 0.784 mmol) 的 6 mL DMF 溶液中。混合物在 75°C 受熱整夜。LC/MS 分析指出 ~ 20% 置換成乙酸疊氮。加入額外的乙酸鉀 (920 mg)，且混合物在 90°C 受熱整夜。混合物被倒至 50 mL 的 1:1 水/鹽水中，且水溶液用乙酸乙酯萃取 (3×35 mL)。結合的有機液用 50 mL 鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生棕色膜。膜溶於甲醇/THF/水的 1:1:1 混合物中，且在室溫加入 LiOH·H₂O (80 mg, 1.91 mmol)。攪拌 18 小時之後，混合物用飽和 NH₄Cl_(aq) 驟冷，且用乙酸乙酯萃取 (3

x20 mL)。結合的有機液用 30mL 水和鹽水清洗、接著乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **153** (179 mg, 50%)，其為棕色油狀物且為與 **152** 的 ~1 : 1 混合物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.35 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.55-3.33 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H)

化合物 **184**



依循合成化合物 **182** 之程序，依序起始自中間體 **153** (166 mg, 0.727 mmol, 50% 純度)、中間體 **73** (117 mg, 0.243 mmol)和三乙胺 (0.3 mL, 2.17 mmol)，在矽膠層析法 (20-70%乙酸乙酯的己烷溶液)之後，獲得化合物 **184**，其為白色固體 (100 mg, 73%)。

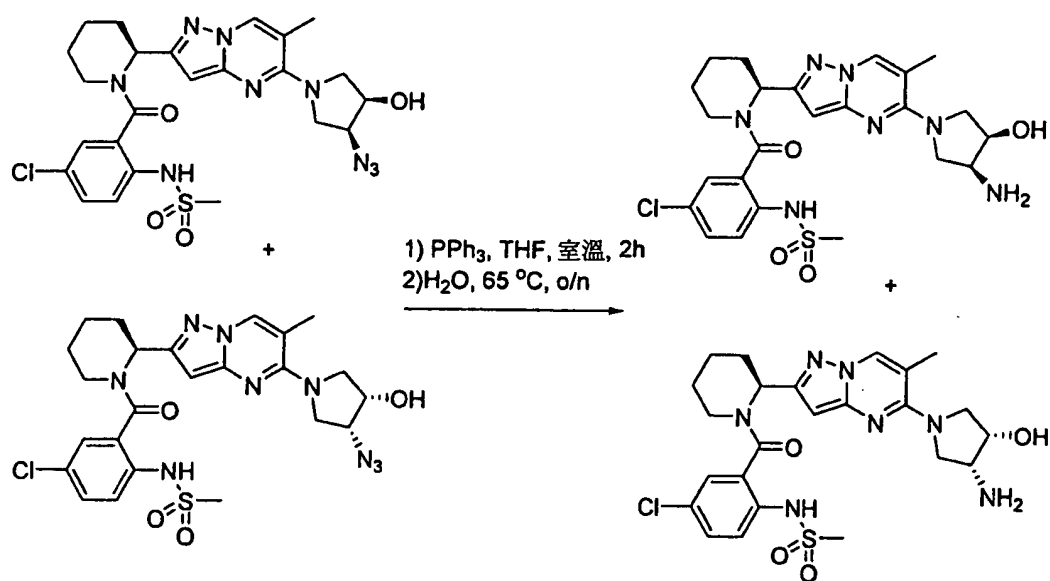
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H) 8.49 (s, 1H),

7.55-7.38 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.71-1.22 (m, 5H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}ClN_9O_4S$ 理論值：574.17. 發現值 574.15

HPLC Tr (分鐘), 純度%：6.57, 90%, ~非鏡像異構物的 1 : 1 混合物。

化合物 185



依循合成化合物 185 之程序，起始自化合物 184 (90 mg, 0.157 mmol)，合成化合物 185，其在冷凍乾燥之後為白色固體三氟乙酸鹽 (73 mg, 70%)。

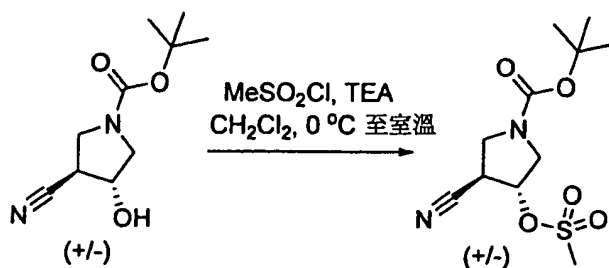
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.52 (m, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.54-7.35 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 3H),

3.21 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),
1.87 (m, 1H), 1.72-1.22 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}ClN_9O_4S$ 理論值：548.18. 發現
值 548.15

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.22, 99%, ~非鏡像異構物的 1
：1 混合物.

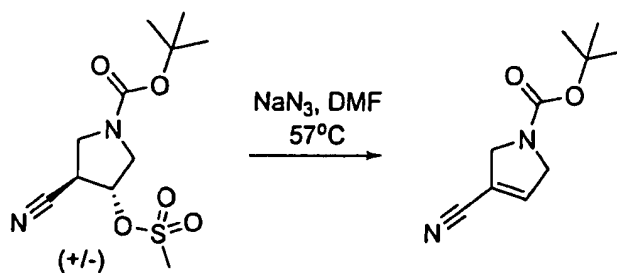
中間體 154



依循中間體 152 的合成，起始自中間體 147 (175 mg,
0.829 mmol), 合成中間體 154, 其為黃色膜 (240 mg,
98%), 其無需進一步純化即可用於下一步驟。

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.41 (m, 1H), 3.92 (m,
1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.12 (s,
3H), 1.47 (s, 9H).

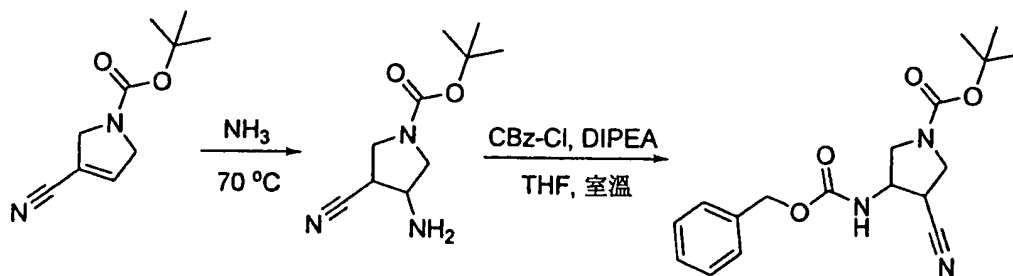
中間體 155



中間體 **154** (300 mg, 1.03 mmol) 和疊氮化鈉 (108 mg, 1.66 mmol) 在 3 mL DMF 的混合物在 57°C 受熱整夜。冷卻至室溫之後，反應混合物用 30 mL 冷水驟冷，且用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。結合的有機液用水 (2×50 mL) 和鹽水 (1×500 mL) 清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且被濃縮，以產生中間體 **155**，其為黃乳脂色固體 (190 mg, 95%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.65 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

中間體 156

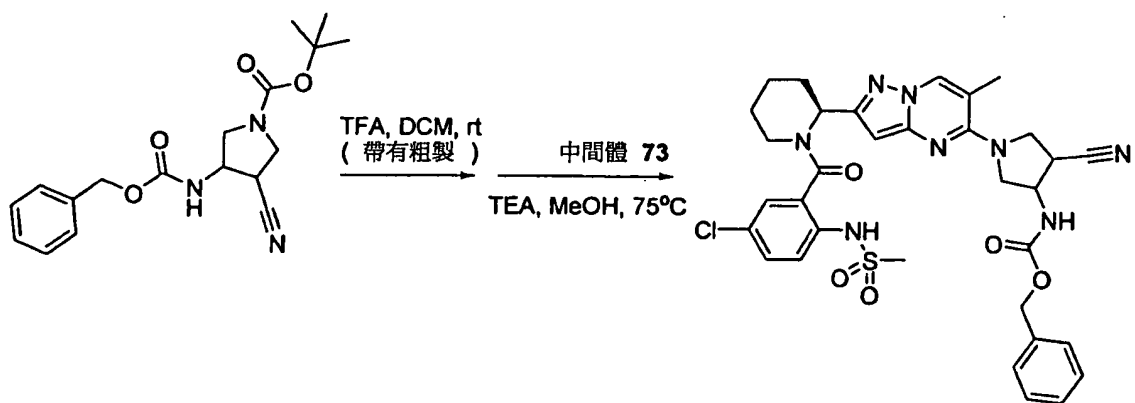


將在 -78°C 之液態氨 (5 mL) 加到在筒形高壓氣體容器裝置內之中間體 **155** (119 mg, 0.611 mmol) 中。混合物在 80°C 及壓力下受熱整夜。冷卻至室溫之後，藉由 LC/MS 指出反應混合物結束。蒸發混合物，且殘留物溶於 6 mL THF。依序加入二異丙基乙基胺 (0.15 mL, 0.733 mmol) 和 CBz-氯化物 (0.100 mL, 0.68 mmol)，且混合物在室溫攪拌整夜。接著在減壓下移除溶劑，且殘留物溶於乙酸乙酯且用水和鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮。殘留物接著用矽膠管柱層析法純化 (0-100% 乙

酸乙酯的己烷溶液)，以產生中間體 **156**，其為透明膜 (158 mg, 73%) (異構物的混合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.21 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78-3.57 (m, 3H), 3.42-3.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

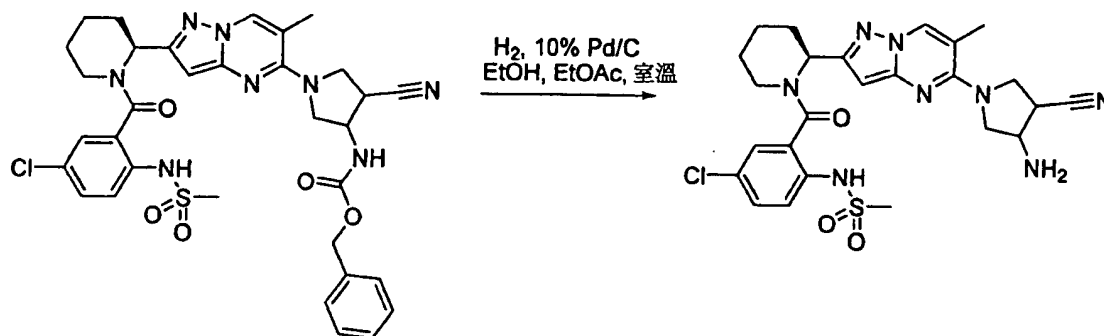
中間體 **157**



依循化合物 **182** 的合成，依序起始自中間體 **156** (100 mg, 0.289 mmol)、中間體 **73** (92 mg, 0.191 mmol) 和三乙胺 (0.081 mL, 0.578 mmol)，在矽膠層析法之後 (10-60% 乙酸乙酯的己烷溶液)，獲得中間體 **157**，其為白色膜 (25 mg, 19%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ 理論值：691.21. 發現值 691.15.

化合物 **186**



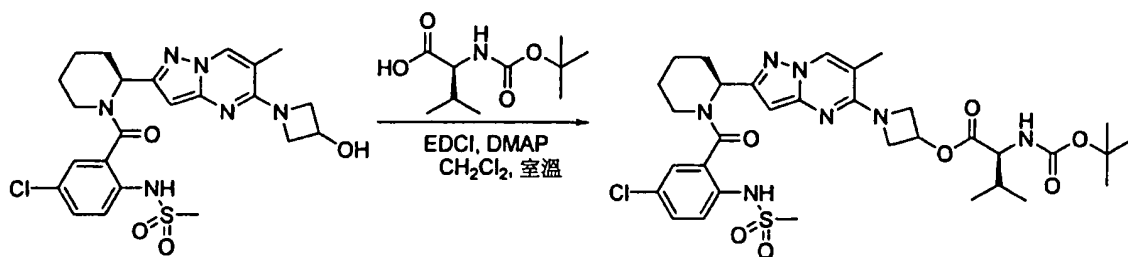
中間體 **157** (25 mg, 0.036 mmol)和 10%鈀 /C(5 mg, 0.0047 mmol)在 2 mL 乙醇和 0.9 mL 乙酸乙酯的混合物在氬氛圍下氫化 3 小時。LC/MS 指出 <3%轉換率。移除氬，且混合物在減壓下濃縮。殘留物溶於 6 mL 的 1:1 乙酸乙酯/乙醇中，且加入新鮮的 10%鈀 /C(76 mg, 0.071 mmol)。混合物在氬氛圍下氫化 2 小時。移除氬，且混合物在矽藻土上過濾、用乙醇清洗。濾液被濃縮，且剩餘的殘留物經由製備型 HPLC 純化(15-100%乙腈(有 0.1%三氟乙酸)在水(有 0.1%三氟乙酸)中)，以產生化合物 **186**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽(13 mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.67-1.27 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 557.18. 發現值 557.07.

HPLC Tr (分鐘), 純度 5.56, 99%:

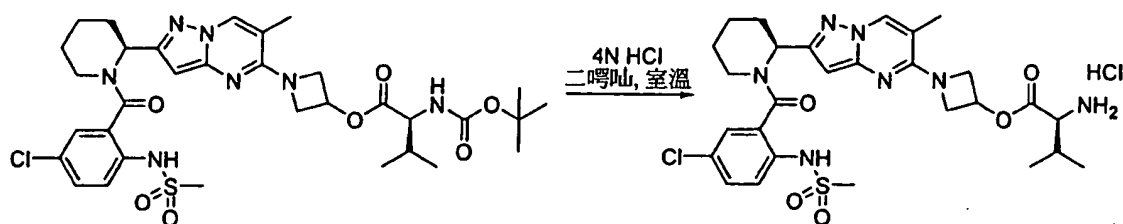
中間體 158



在室溫，將化合物 **92** (306 mg, 0.590 mmol) 和 DMAP (44.1 mg, 0.361 mmol) 加到 EDCI (235 mg, 1.23 mmol) 和 L-纈氨酸 (134 mg, 0.617 mmol) 的 7 mL 二氯甲烷溶液中。攪拌整夜之後，反應混合物被濃縮且歷經矽膠層析法，以產生中間體 **158** (320 mg, 76%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{33}H_{44}ClN_7O_7S$ 理論值：718.27. 發現值 718.52.

化合物 187



將鹽酸溶液 (4N, 6 mL, 24 mmol) 加到中間體 **158** (315 mg, 0.439 mmol) 的 28 mL 二噁唑溶液。攪拌整夜之後，反應混合物被濃縮，以產生化合物 **187**，其為白色固體 HCl 鹽 (259 mg, 90%)

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 5.95 (m,

1H), 5.37 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 4H), 0.99 (m, 6H), 0.86 (m, 1H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_5S$ 理論值：618.22. 發現值 618.41.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.74, 85 %

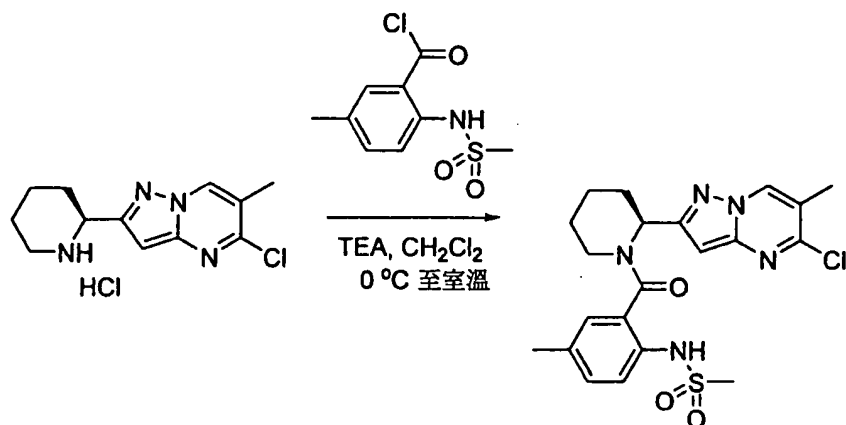
中間體 159



將 DMF (0.070 mL, 0.908 mmol) 緩慢加到 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (1.01 g, 4.59 mmol) 和草酰氯 (1.6 mL, 18.3 mmol) 的 11 mL 無水二氯甲烷懸浮液中。3 小時之後，反應混合物被濃縮且在真空中乾燥，以產生中間體 **159**，其為黃色固體 (987 mg, 90%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

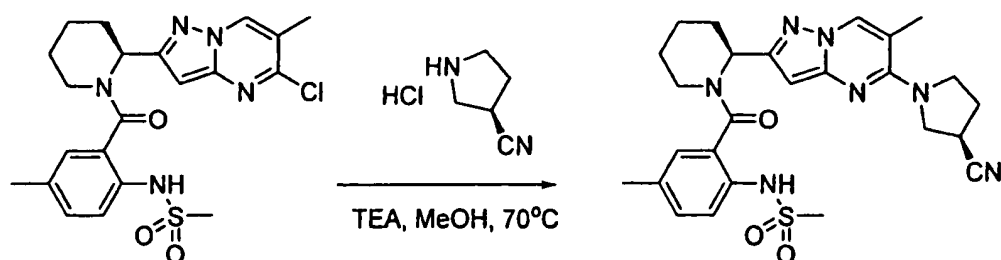
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.2 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

中間體 160



在氬氣下和 0℃，將三乙胺 (0.58 mL, 4.16 mmol) 緩慢加到中間體 159 (479 mg, 2.01 mmol) 和 中間體 72 (573 mg, 2.00 mmol) 在 10 mL 二氯甲烷的混合物中。3 小時之後，LC/MS 指出完全轉換成所欲之產物。反應混合物被濃縮，且在真空中乾燥，以產生中間體 160，其為黃色固體 (924 mg, 92%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。LCMS m/z $[M+H]^+$ C₂₁H₂₄ClN₅O₃S 理論值：462.13. 發現值 462.32.

化合物 188



在室溫，將三乙胺 (0.367 mL, 2.65 mmol) 加到中間體 160 (70 mg, 0.152 mmol) 和 (R)-吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽 (175 mg, 1.32 mmol) 在 8 mL 甲醇的混合物中。在 70℃ 加熱整夜之後，反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。剩餘

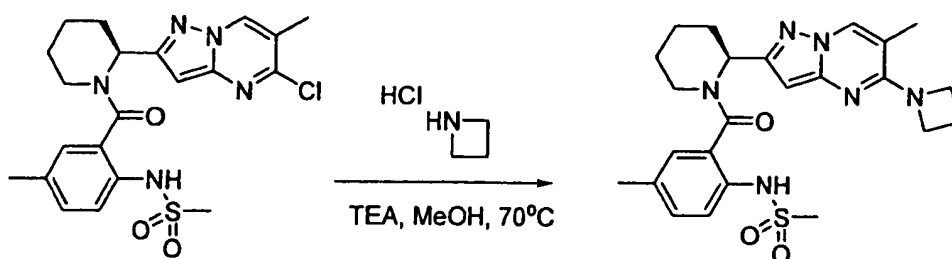
的殘留物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，以產生化合物 **188**，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽 (58.9 mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.13 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.57-1.22 (m, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 522.22. 發現值 522.37

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.77, 99%

化合物 189



依循化合物 **188** 的程序，使用中間體 **160** (75 mg, 0.163 mmol)，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **189**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (61 mg, 63%)。

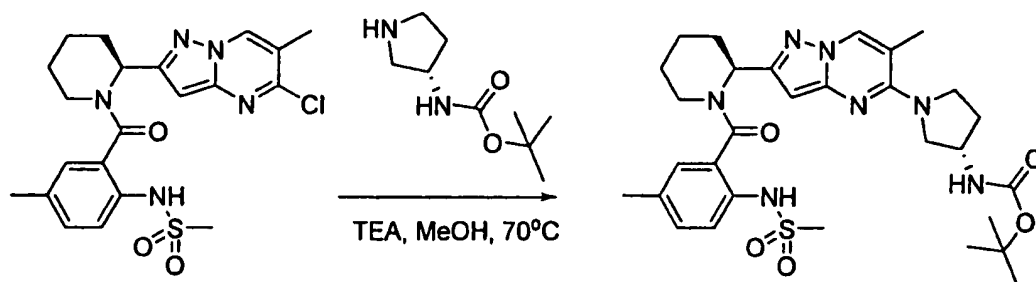
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42-7.15 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.21 (m,

3H), 3.43 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.85(m, 1H), 1.69-1.21 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}ClN_6O_3S$ 理論值：483.21. 發現值 483.45.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.63, 97%

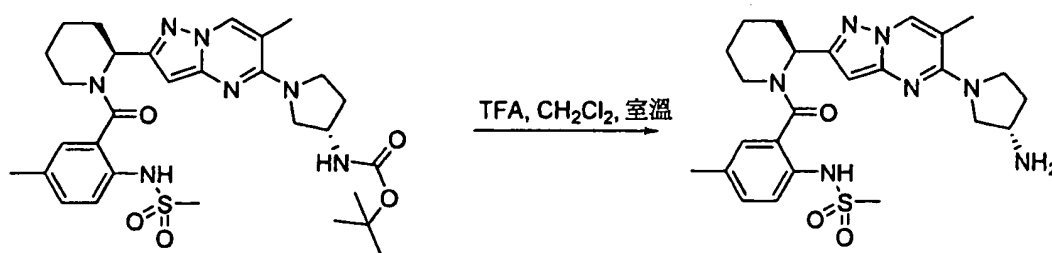
中間體 161



依循化合物 **188** 的程序，在矽膠管柱層析法(10-60% 乙酸乙酯/己烷)之後，獲得中間體 **161**，其為白色固體(81 mg, 82%)。

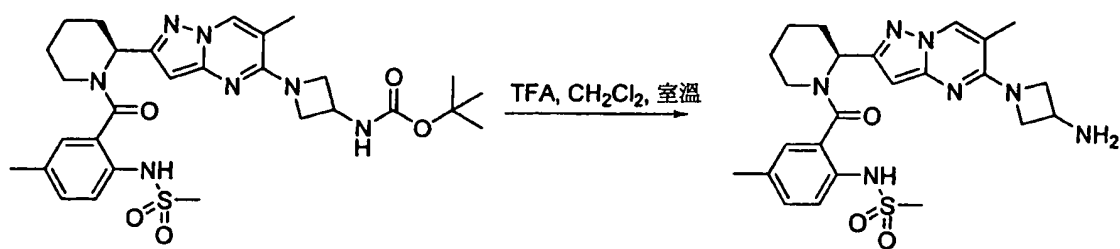
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{41}ClN_7O_5S$ 理論值：612.29. 發現值 612.22.

化合物 190



將三氟乙酸(0.35 mL, 4.58 mmol)加到間體 **161** (79





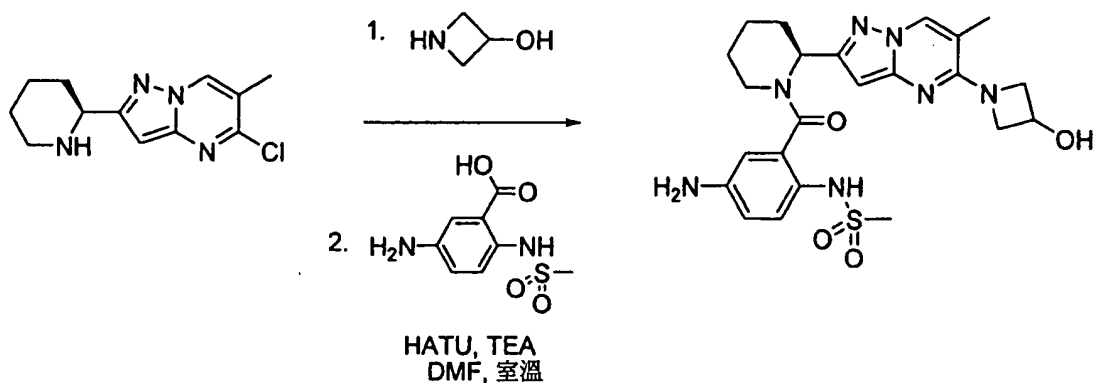
依循化合物 **190** 的程序，3 小時之後，獲得化合物 **191**，其為灰白色固體 (88 mg, 97%)，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 4H)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值：498.22. 發現值 498.13.

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：5.03, 99%

化合物 192



在室溫，將三乙胺 (10.0 mL, 76.6 mmol) 加到氮呔-3-醇鹽酸鹽 (4.2 g, 38.3 mmol) 和中間體 **72** (1.1 g, 3.83

mmol)在 5 mL 無水甲醇的混合物中。反應混合物受熱至 70℃達 2 小時。之後，LC/MS 指出反應結束。溶劑在減壓下濃縮，且剩餘的殘留物懸浮於二氯甲烷和過濾。該程序重複 2 次，且濾液被濃縮，以產生固體。固體溶於少量二氯甲烷中且攪拌整夜。得到的沈澱物被過濾，以單離出 (S)-1-(6-甲基-2-(哌啶-2-基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基)氮呔-3-醇，其為淡色固體(LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{21}N_5O$ 理論值：288.17. 發現值 288.20)。

將 HATU (88 mg, 0.231 mmol)加到 5-胺基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸(47 mg, 0.204 mmol)的 3 mL DMF 溶液中。2 小時之後，依序加入上面中間體(55 mg, 0.203 mmol)和三乙胺(0.060 mL, 0.433 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌整夜。混合物接著被倒至 20 mL H_2O 和 10 mL 鹽水中，且用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 60 mL 的 1:1 水:鹽水清洗、乾燥($MgSO_4$)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化(15-100%乙腈(有 0.1%三氟乙酸)在水(有 0.1%三氟乙酸)中)，以產生化合物 **192** (41 mg, 46%)，其冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

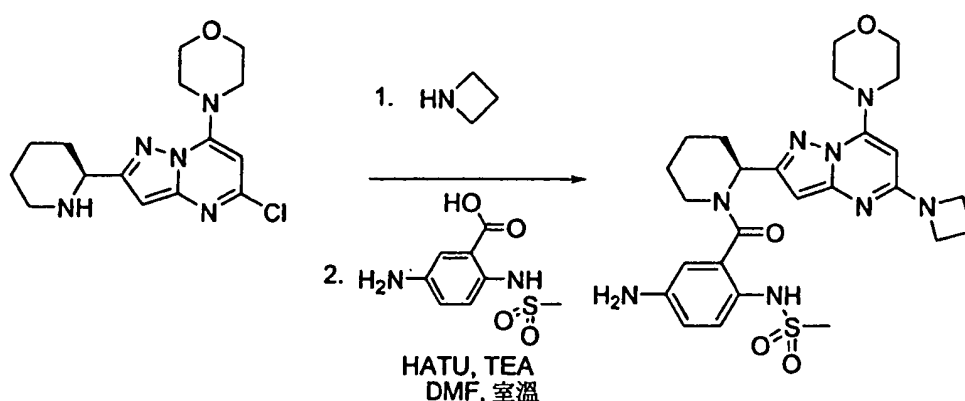
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.84 (s, 1H) 8.44 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.65-1.11

(m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{29}ClN_7O_4S$ 理論值：500.20. 發現值 500.17.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 4.09, 88%

化合物 193



咪啉中間體 (咪啉中間體 65 合成的第一步驟中製備) (1.0 g, 3.11 mmol) 溶於 15 mL 乙醇，且置於密封的反應管內。加入氮唑 (2.1 mL, 31.1 mmol)，且試管被密封和在 80°C 受熱 2 小時。在減壓下移除溶劑，且殘留物經由矽膠管柱層析法純化 (20-50% 甲醇的乙酸乙酯溶液)，以產生 (S)-4-(5-(氮唑-1-基)-2-(哌啶-2-基)吡唑並 [1,5-a] 嘧啶-7-基)咪啉，其為固體 (850 mg, 80%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{26}N_6O$ 理論值：343.22. 發現值 343.30

依循化合物 192 的程序，使用上面中間體 ((S)-4-(5-(氮唑-1-基)-2-(哌啶-2-基)吡唑並 [1,5-a] 嘧啶-7-基)咪啉) (50 mg, 0.146 mmol)，獲得化合物 193，其為灰白色固體

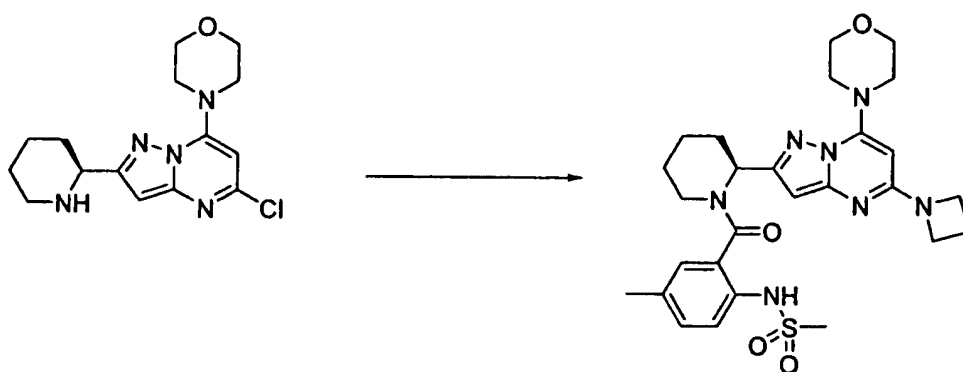
(41 mg, 42%), 三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (m, 4H), 3.75 (m, 7H), 3.40 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69-1.28 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 555.24. 發現值 555.24.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 4.30, 96%

化合物 194



咪啉中間體 (咪啉中間體 65 合成的第一步驟中製備) (1.0 g, 3.11 mmol) 溶於 15 mL 乙醇, 且置於密封的反應管內。加入氮唑 (2.1 mL, 31.1 mmol), 且試管被密封和在 80°C 受熱 2 小時。在減壓下移除溶劑, 且殘留物經由矽膠管柱層析法純化 (20-50% 甲醇的乙酸乙酯溶液), 以產生 (S)-4-(5-(氮唑-1-基)-2-(哌啶-2-基)吡啶並 [1,5-a] 嘧啶-7-基)咪啉, 其為固體 (850 mg, 80%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ 理論值: 343.22. 發現值

343.30

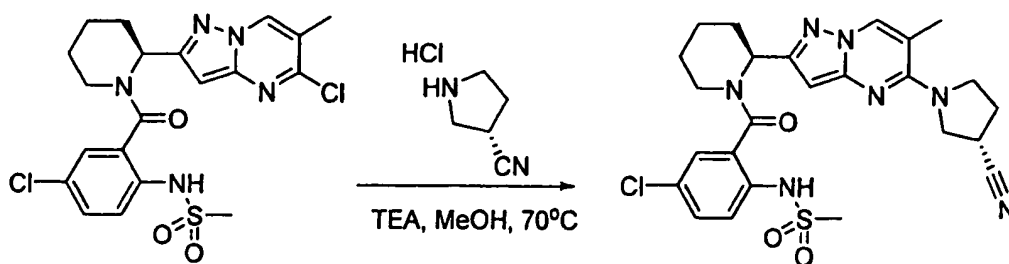
依循化合物 **192** 的程序，使用上面中間體 (46 mg, 0.134 mmol)，獲得化合物 **194**，其為灰白色固體 (45 mg, 50%)，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.77 (m, 6H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.65-1.32 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 554.24. 發現值 554.23.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.34, 98%

化合物 195



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，殘留物用水清洗之後，獲得化合物 **195**，為棕褐色固體，三氟乙酸鹽 (31 mg, 67%)。

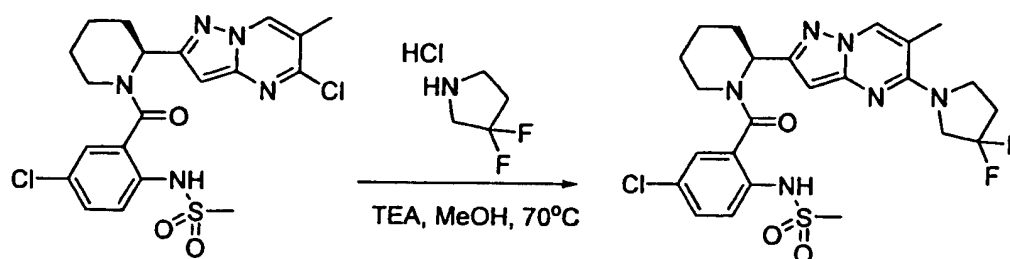
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.55-7.27 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05

(m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.66-1.20 (m, 5H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}ClN_7O_3S$ 理論值：542.17. 發現值 542.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：7.16, 92%

化合物 196



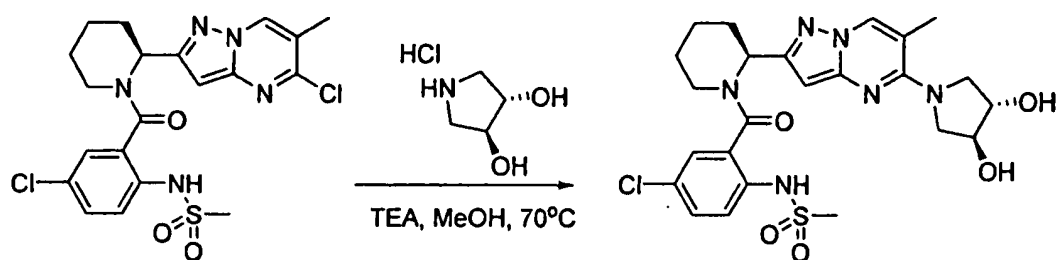
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 196，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (45 mg, 82%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.20 (s, 1H) 8.55 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.67-1.20 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}ClF_2N_6O_3S$ 理論值：553.15. 發現值 553.13.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：7.96, 99%

化合物 197



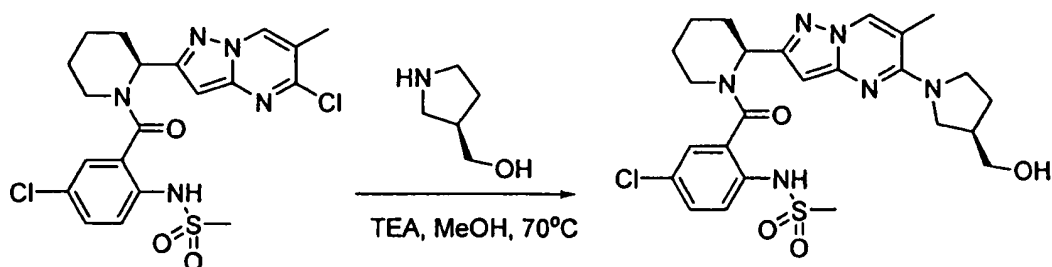
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **197**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (37.5 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 5.00 (br s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.66-1.27 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ 理論值：549.16. 發現值 549.10.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.30, 98%

化合物 198



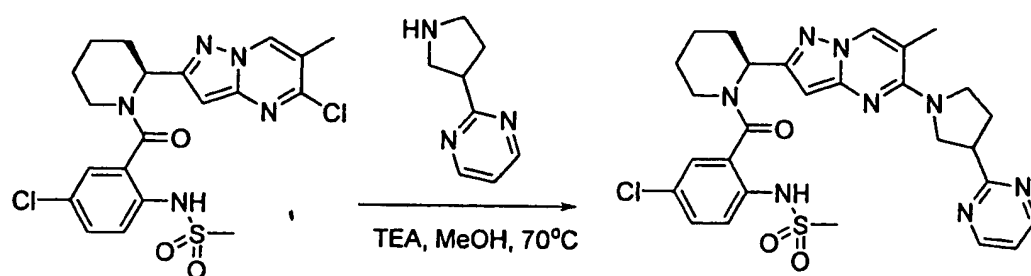
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **198**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (20.4 mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.25 (s, 1H) 8.44 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 3.85-3.38 (m, 5H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 5H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.55-1.22 (m, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 547.18. 發現值 547.17.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.78, 92%

化合物 199



依循化合物 188 的程序, 起始自中間體 73, 在冷凍乾燥之後, 獲得化合物 199, 其為白色固體, 三氟乙酸鹽 (34 mg, 56%)。

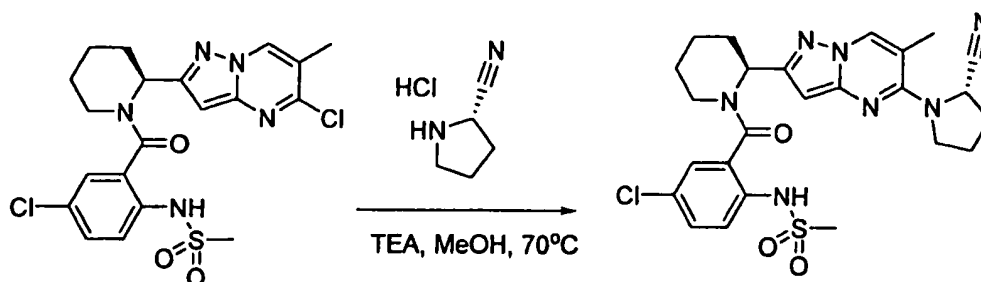
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.55-7.37 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89-3.72 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.66-1.23 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 595.19. 發現

值 595.20.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 6.64, 99%

化合物 200



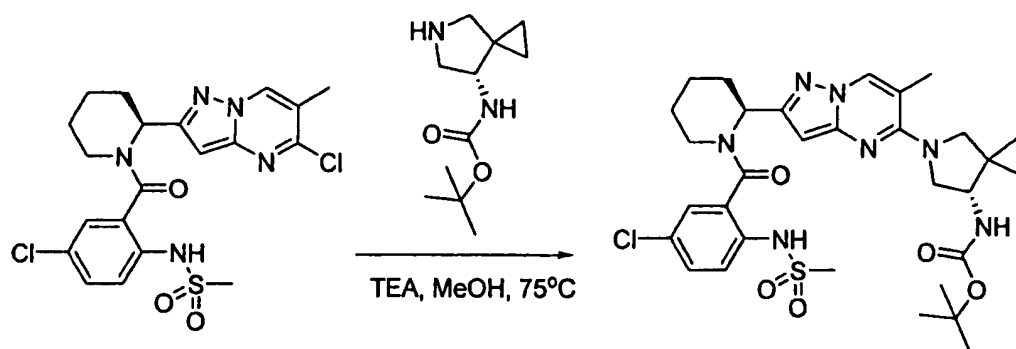
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 200，其為黃色固體膜，三氟乙酸鹽 (11 mg, 13%)。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.67-1.27 (m, 4H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S 理論值: 542.17. 發現值 542.11.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 7.44, 97%

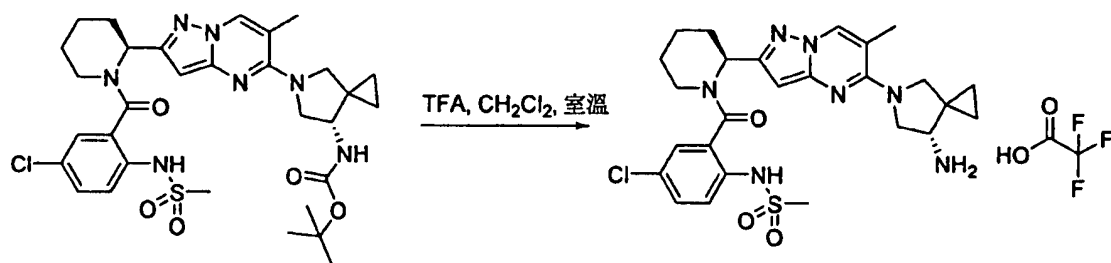
中間體 163



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在矽膠層析法 (10-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 之後，獲得中間體 **163**，其為白色固體 (79 mg, 89%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{40}ClN_7O_5S$ 理論值：658.25. 發現值 658.22.

化合物 **201**



依循化合物 **190** 的程序，起始自中間體 **163** (78 mg, 0.118 mmol)，在真空乾燥之後，獲得化合物 **201**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (76 mg, 96%)。

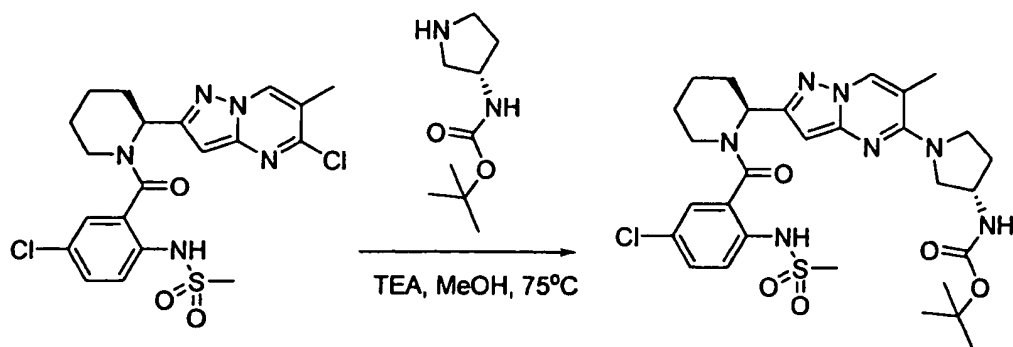
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H) 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 3H), 7.53-7.37 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.321 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.65-1.22 (m, 4H), 1.02

(m, 1H), 0.78 (m, 3H)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}ClN_7O_3S$ 理論值：557.20。發現值 557.15。

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.60, 99%

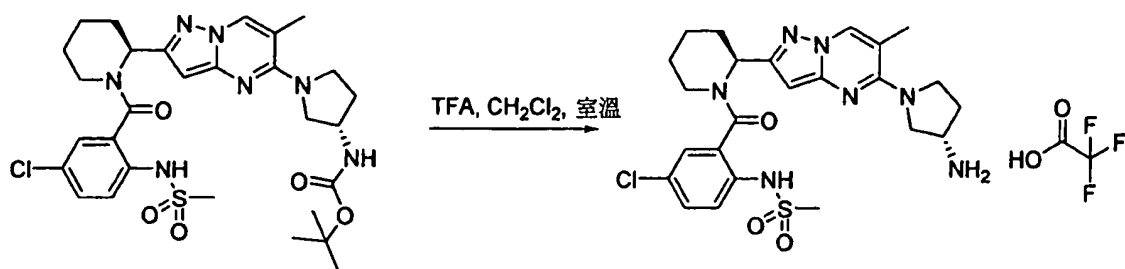
中間體 164



依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在製備型 HPLC (15-100%乙腈(有 0.1%三氟乙酸)在水(有 0.1%三氟乙酸)中)之後，獲得中間體 164，其為白色固體三氟乙酸鹽 (79 mg, 89%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}ClN_7O_5S$ 理論值：632.23。發現值 632.52。

化合物 202



依循化合物 190 的程序，使用中間體 164，在真空乾

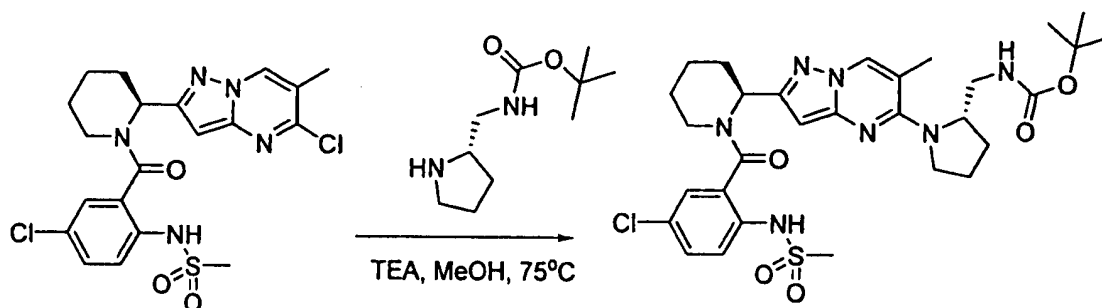
燥之後，獲得化合物 **202**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (69 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H) 8.52 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.55-7.38 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.39-2.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08-1.80 (m, 2H), 1.69-1.21 (m, 5H)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值：532.18. 發現值 532.42.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.28, 98%

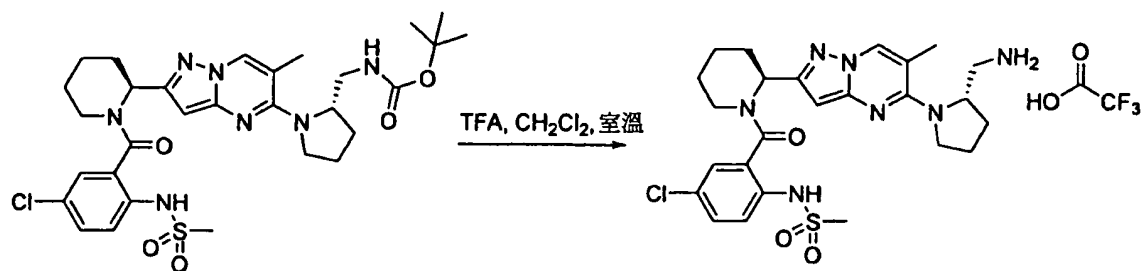
中間體 165



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在矽膠層析法 (5-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 之後，獲得中間體 **165**，其為白色固體 (75 mg, 82%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值：646.25. 發現值 646.17.

化合物 203



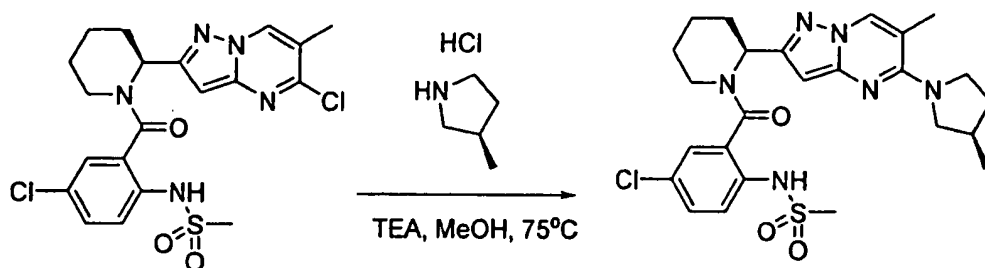
依循化合物 **190** 的程序，起始自中間體 **165**，在真空乾燥之後，獲得化合物 **203**，其為灰白色固體，三氟乙酸鹽 (72 mg, 97%)。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.58 (s, 1H), 7.71 (s, 3H), 7.53-7.30 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.81-3.43 (m, 5H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05-1.71 (m, 4H), 1.67-1.20 (m, 4H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₃S 理論值: 546.20. 發現值 546.10.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 5.88, 99%

化合物 **204**



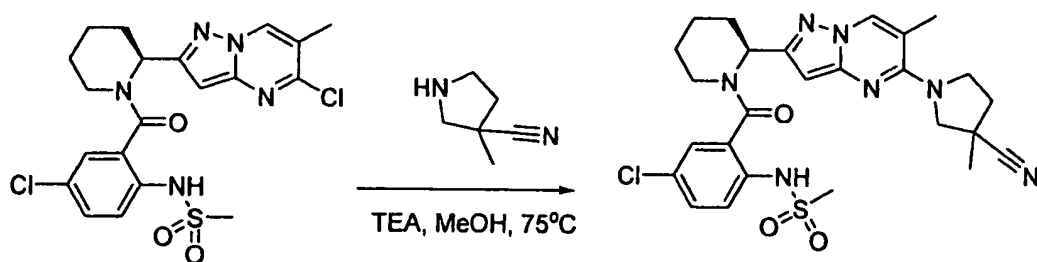
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **204**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (51 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H) 8.53 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.67-1.27 (m, 4H), 1.06 (s, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 531.19. 發現值 531.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.74, 98%

化合物 205



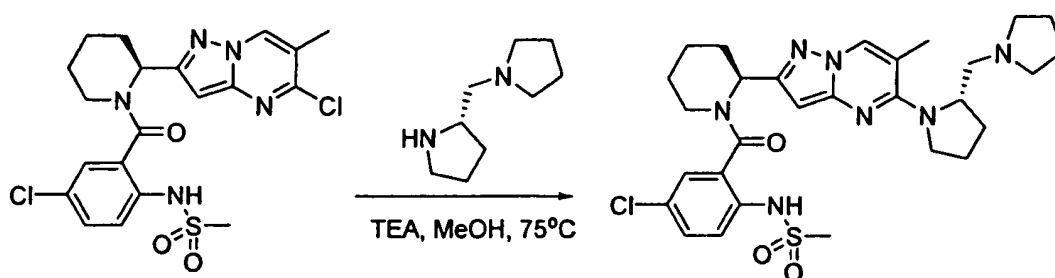
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 205，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (61 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H) 8.53 (d, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (m, 2H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{30}ClN_7O_3S$ 理論值：556.18. 發現值 556.45.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：7.29, 99%

化合物 206



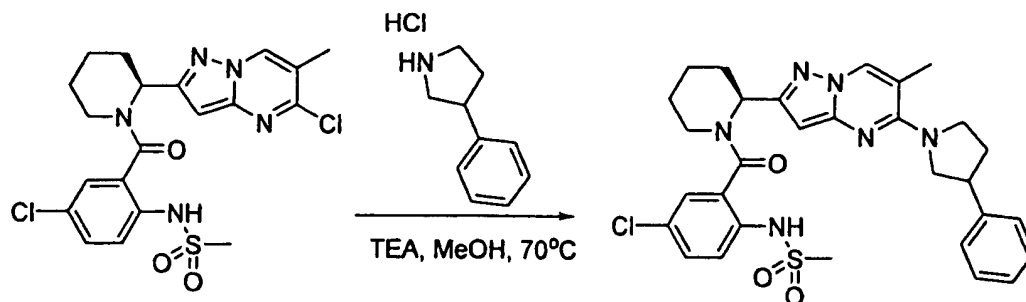
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 206，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (80 mg, 89%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.85-3.58 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.52-1.21 (m, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}ClN_7O_3S$ 理論值：600.24. 發現值 600.16

HPLC Tr (分鐘), 純度%：6.35, 98%

化合物 207



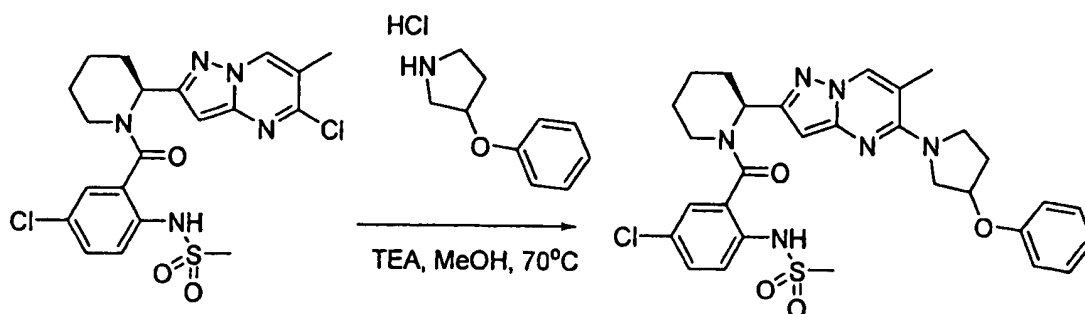
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **207**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (37 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.57-1.25 (m, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 理論值: 593.20. 發現值 593.37.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.77, 99%

化合物 **208**



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **208**，其為白色固體，三氟乙酸鹽

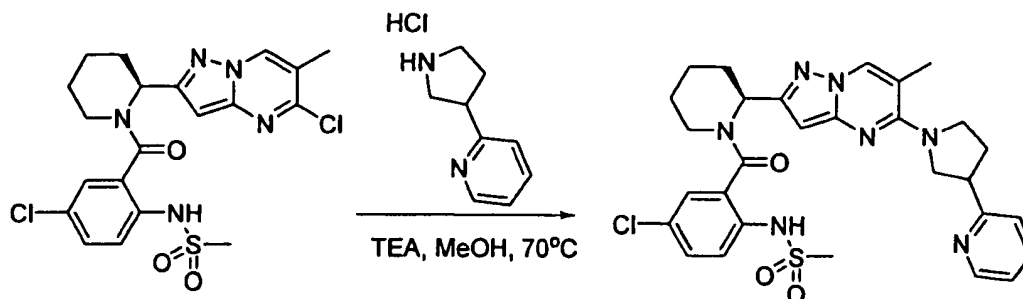
(49 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.11-3.62 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.62-1.23 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 609.20. 發現值 609.16.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 7.99, 99%

化合物 209



依循化合物 188 的程序, 起始自中間體 73, 在冷凍乾燥之後, 獲得化合物 209, 其為白色固體, 三氟乙酸鹽 (36 mg, 63%)。

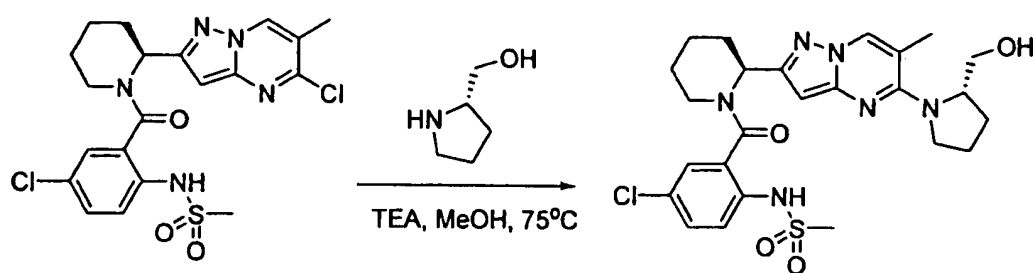
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H) 8.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15

(m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65-1.22 (m, 3H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{32}ClN_7O_3S$ 理論值：594.20. 發現值 594.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.86, 98%

化合物 210



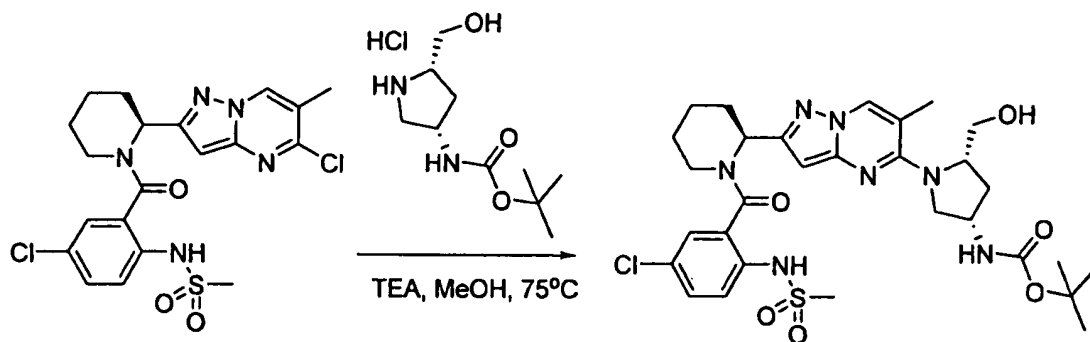
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在矽膠管柱層析法(15-90%乙酸乙酯的己烷溶液)之後，獲得化合物 210，其為白色固體(67 mg, 86%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.26 (s, 1H) 8.49 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.62-1.27 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}ClN_6O_4S$ 理論值：547.18. 發現值 547.11.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：6.22, 99%

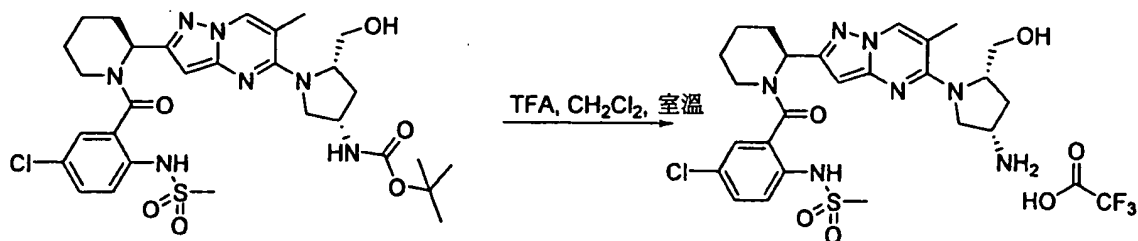
中間體 166



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在矽膠層析法 (20-100% 乙酸乙酯/己烷) 之後，獲得中間體 **166**，其為白色固體 (87 mg, 81%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{40}ClN_7O_6S$ 理論值：662.24. 發現值 662.19.

化合物 **211**



依循化合物 **190** 的程序，起始自中間體 **166** (85 mg, 0.128 mmol)，在真空乾燥之後，獲得化合物 **211**，其為淡色固體，三氟乙酸鹽 (48 mg, 55%)。

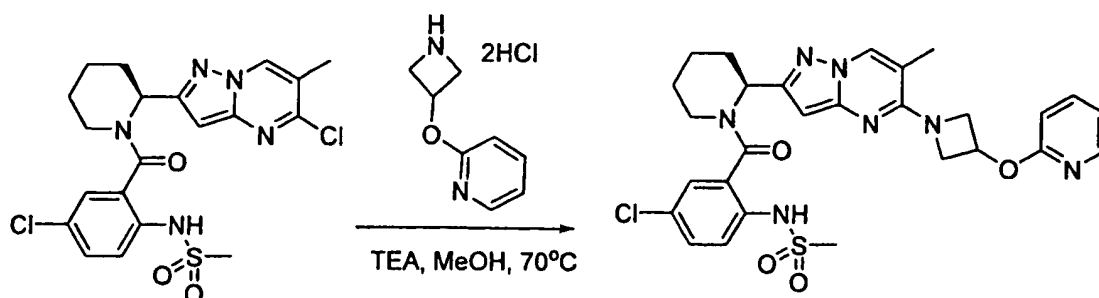
^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.22 (s, 1H) 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.54-7.38 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.65-1.21 (m,

4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_4S$ 理論值：562.19. 發現值 562.17.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.38, 95%

化合物 212



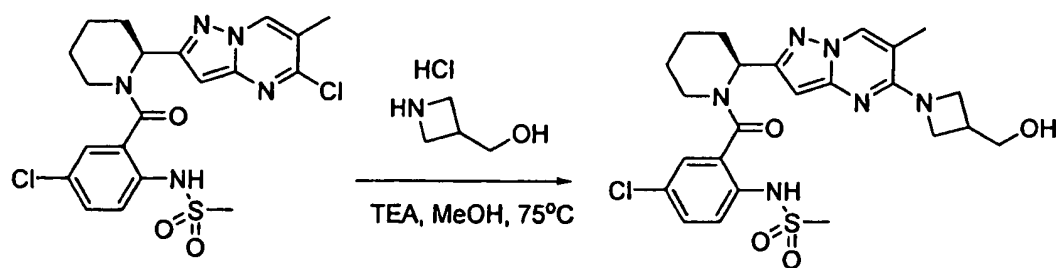
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 212，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (35 mg, 59%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H) 8.50 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.72 (m, 3H), 4.23 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.67-1.18 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{30}ClN_7O_4S$ 理論值：596.18. 發現值 596.14.

HPLC Tr (分鐘), 純度%：5.87, 99%

化合物 213



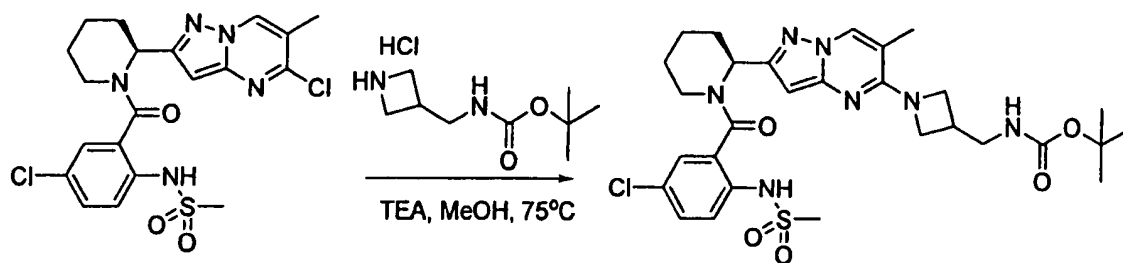
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73** (62 mg, 0.129 mmol)，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **213**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (45 mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.20 (s, 1H) 8.43 (s, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.65-1.22 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值：533.17. 發現值 533.14.

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：5.45, 99%

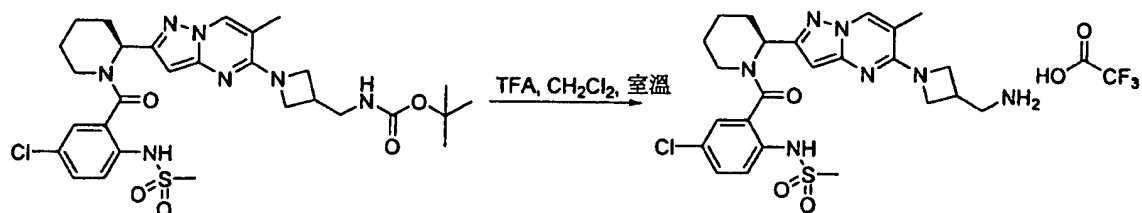
中間體 167



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在矽膠層析法 (10-90% 乙酸乙酯的己烷溶液) 之後，獲得中間體 **167**，其為白色固體 (84 mg, 93%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}ClN_7O_5S$ 理論值：632.23. 發現值 632.13.

化合物 214



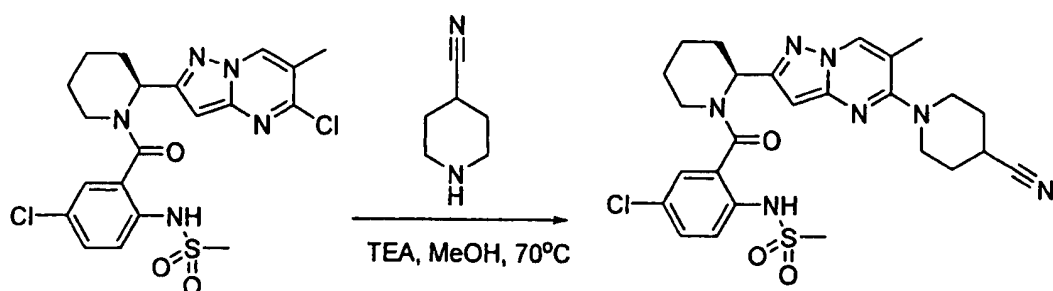
依循化合物 190 的程序，起始自中間體 167 (80 mg, 0.127 mmol)，在真空乾燥之後，獲得化合物 214，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (80 mg, 98%)。

^1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 3H), 7.52-7.31 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.71-1.22 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}ClN_7O_3S$ 理論值：532.18. 發現值 532.09.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.15, 99%

化合物 215



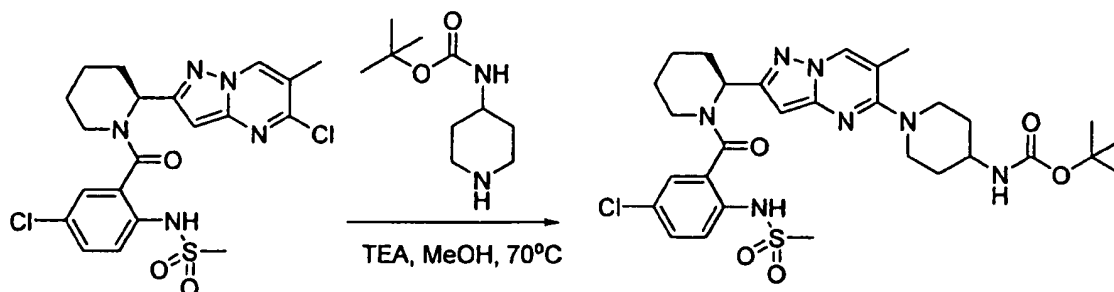
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **215**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (64 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.17 (s, 1H) 8.67 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.63-1.22 (m, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值：556.18. 發現值 556.45.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 7.60, 97%

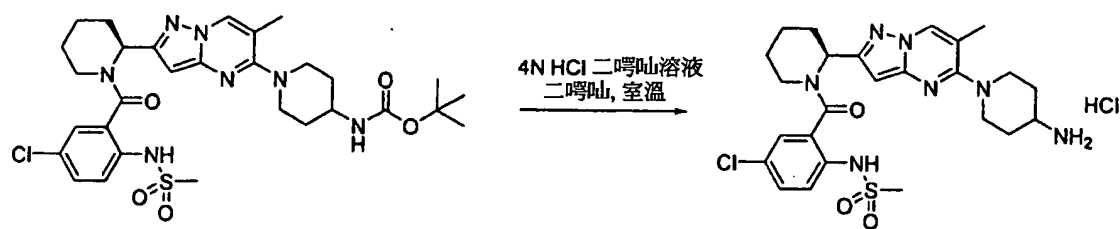
中間體 168



依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73**，在冷凍乾燥之後，獲得中間體 **168**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (86 mg, 88%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值：646.25. 發現值 646.46.

化合物 216



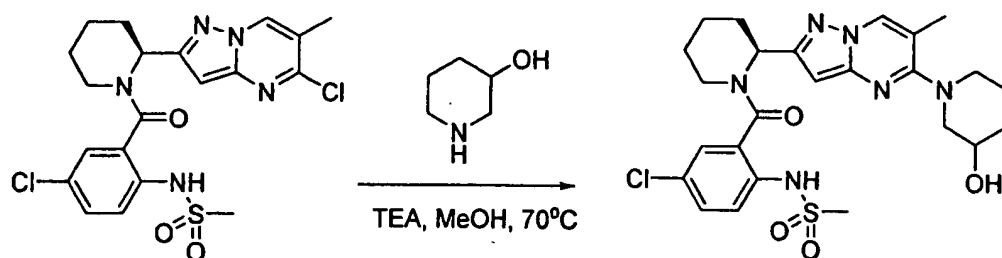
依循化合物 **187** 的程序，起始自中間體 **168** (78 mg, 0.120 mmol)，獲得化合物 **216**，其為白色固體，鹽酸鹽 (68 mg, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.18 (s, 1H) 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.55-7.38 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.65 (m, 0.5H), 3.46 (m, 0.5H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.75-1.27 (m, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值：546.20. 發現值 546.41

HPLC Tr (分鐘)，純度%：5.50, 98%

化合物 217



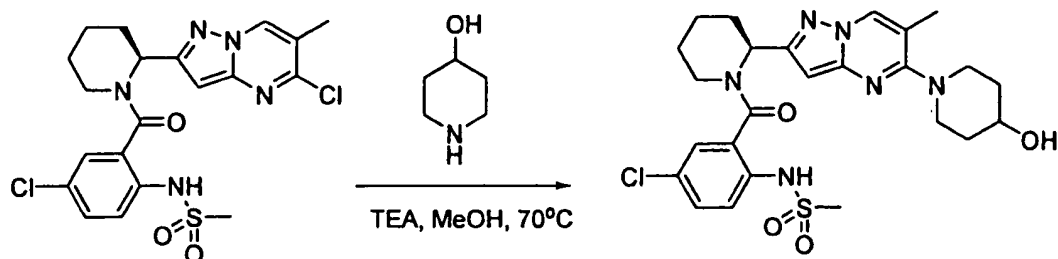
依循化合物 **188** 的程序，起始自中間體 **73** (61.2 mg, 0.131 mmol)，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **217**，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (69 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.72-1.25 (m, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 547.18. 發現值 547.40.

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 6.78, 99%

化合物 218



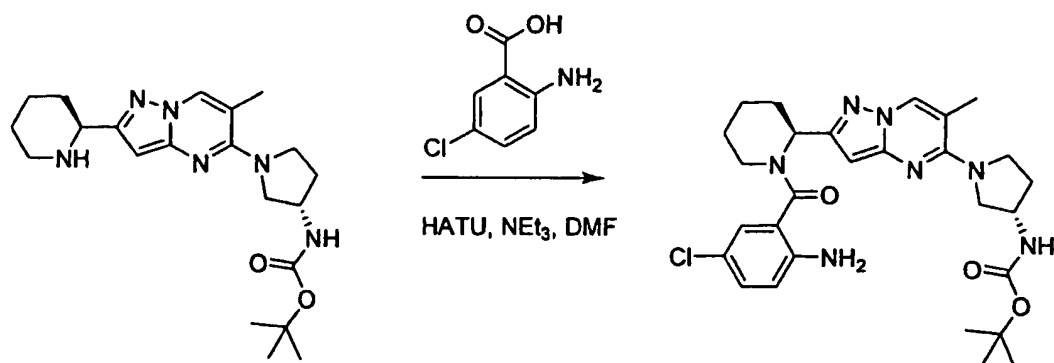
依循化合物 188 的程序，起始自中間體 73，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 218，其為白色固體，三氟乙酸鹽 (58 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9.14 (s, 1H) 8.59 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (m, 3H), 1.62-1.18 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 547.18. 發現值 547.45.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 6.53, 99%

中間體 169

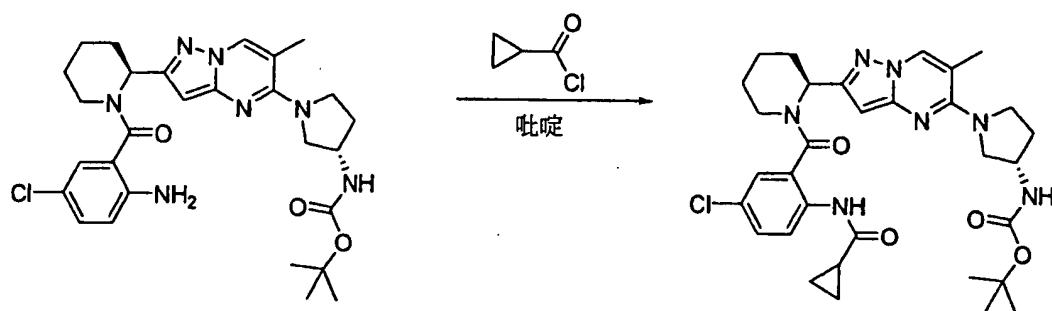


2-胺基-5-氯苯甲酸 (82 mg, 0.48 mmol)、HATU (228mg, 0.6 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，於上面溶液中加入中間體 130 (120 mg, 0.3 mmol) 和三乙胺 (0.17 ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 169 (產量 134mg, 81 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{36}ClN_7O_3$ 理論值：554.26. 發現值 554.18

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.00, 98%

中間體 170

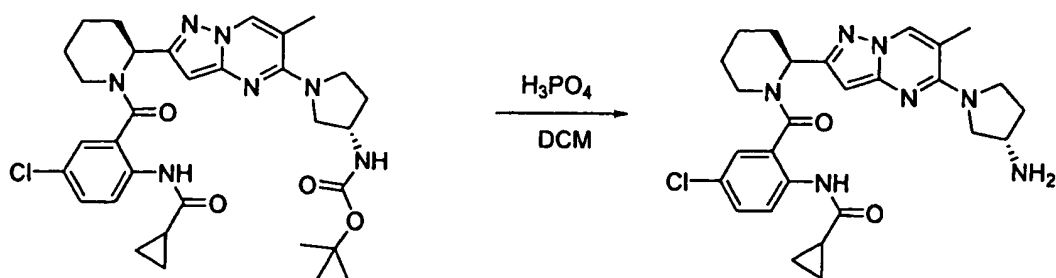


中間體 **169** (40mg, 0.072mmol) 溶於吡啶 (2 ml) 中。接著將環丙烷鹽氮 (9.1mg, 0.087 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 **170** (產量 25mg, 64 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{40}ClN_7O_4$ 理論值：622.28. 發現值 622.06

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.83, 98%

化合物 **219**



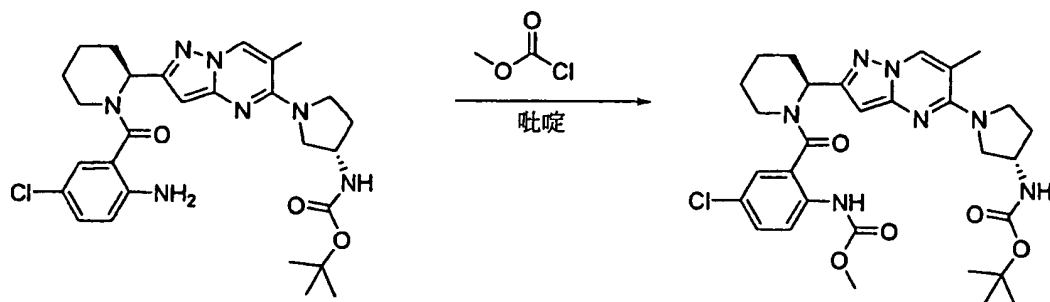
中間體 **170** (25mg, 0.04mmol) 溶於 DCM (0.2 ml) 中。接著將磷酸 (7.9mg, 0.08 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **219** (產量 6mg, 24 %)。

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.19 (s, 1H), 7.34 (bs, 2H), 5.93-5.82 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 4H), 3.80-3.69 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06-1.84 (m, 4H), 1.73-1.48 (m, 5H), 0.88-0.80 (m, 4H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}ClN_7O_2$ 理論值：522.23. 發現值 522.08

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.02, 98 %

中間體 171

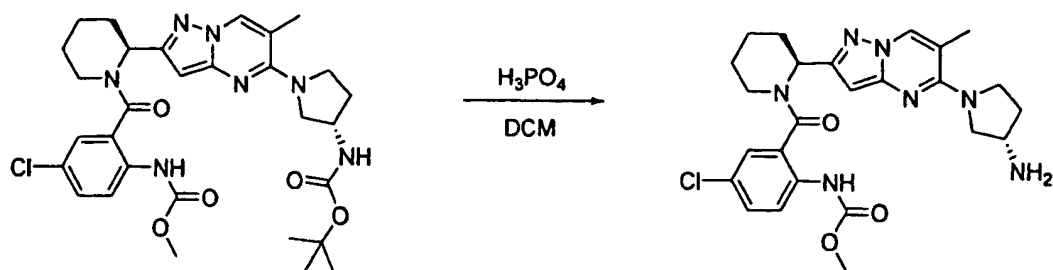


中間體 169 (40mg, 0.072mmol) 溶於吡啶 (2 ml) 中。接著將氯甲酸甲酯 (328mg, 3.48 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 171 (產量 31mg, 79 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}ClN_7O_5$ 理論值 : 612.26. 發現值 612.08

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.96, 98 %

化合物 220



中間體 171 (30mg, 0.05mmol) 溶於 DCM (0.2 ml) 中。接著將磷酸 (9.6mg, 0.1 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備

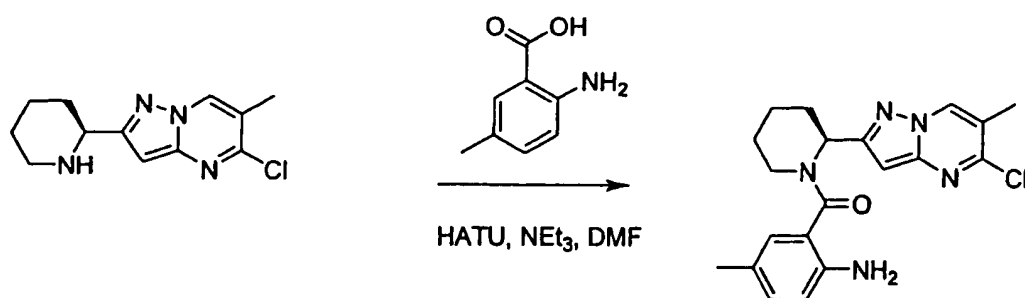
型 HPLC 純化，以提供化合物 **220** (產量 16 mg, 53 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.31-8.21 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 5.98-5.85 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.64-1.44 (m, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3$ 理論值: 512.21. 發現值 512.14

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.24, 98%

中間體 172

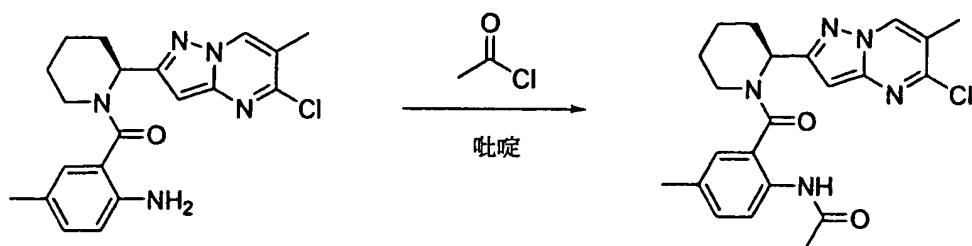


2-氨基-5-甲基苯甲酸 (316 mg, 2.09 mmol)、HATU (992 mg, 2.61 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，於上面溶液中加入中間體 **72** (500 mg, 1.74 mmol) 和三乙胺 (0.7 ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 **172** (產量 320 mg, 42 %)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ 理論值: 384.15. 發現值 383.99

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.00, 98%

中間體 173

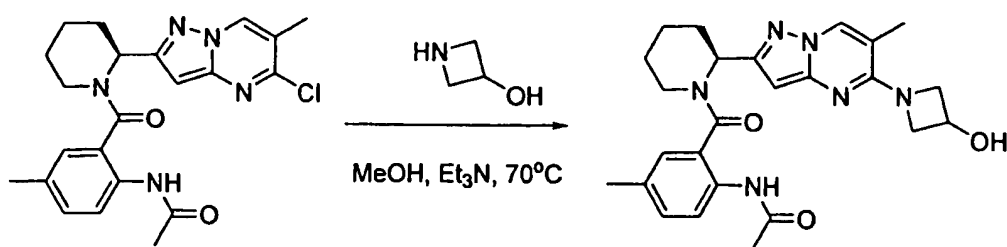


中間體 172 (320mg, 0.84mmol) 溶於吡啶 (2 ml) 中。接著將乙醯氯 (78mg, 1.0 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 30 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 173 (產量 305mg, 86%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ 理論值：426.16. 發現值 425.89

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.40, 98%

化合物 221



中間體 173 (35mg, 0.09mmol) 溶於 MeOH (5 ml) 中。接著將 3-羥基氮唑 HCl 鹽 (100mg, 0.9 mmol) 和三乙胺 (184mg, 1.82mmol) 加到上面溶液中。反應在 70°C 受熱 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 221 (產量 23mg, 65%)。

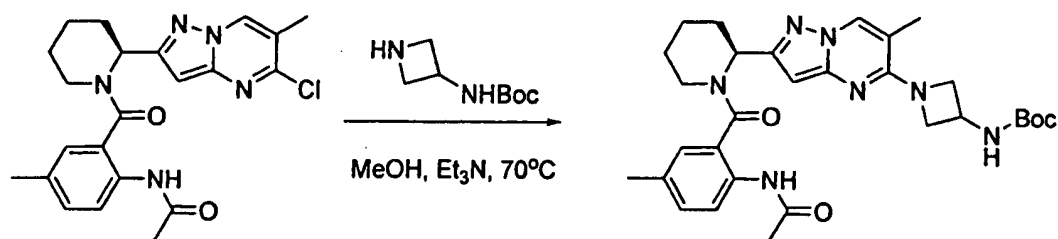
^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.75-8.71 (m, 1H), 8.13-

7.96 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 2.43-2.25 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.75-1.23 (m, 5H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}ClN_6O_3$ 理論值：463.24. 發現值 463.03

HPLC Tr (分鐘), 純度%：2.27, 98%

中間體 174

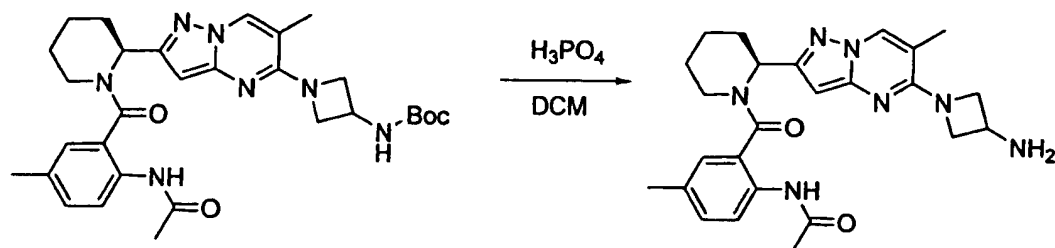


中間體 173 (30mg, 0.06mmol) 溶於 MeOH (2 ml) 中。接著將 3-boc-胺基氮呔 (11mg, 0.18 mmol) 和三乙胺 (60 μ l) 加到上面溶液中。反應在 70°C 受熱 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供中間體 174 (產量 30mg, 75%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{39}N_7O_4$ 理論值：562.31. 發現值 562.16

HPLC Tr (分鐘), 純度%：2.27, 98%

化合物 222



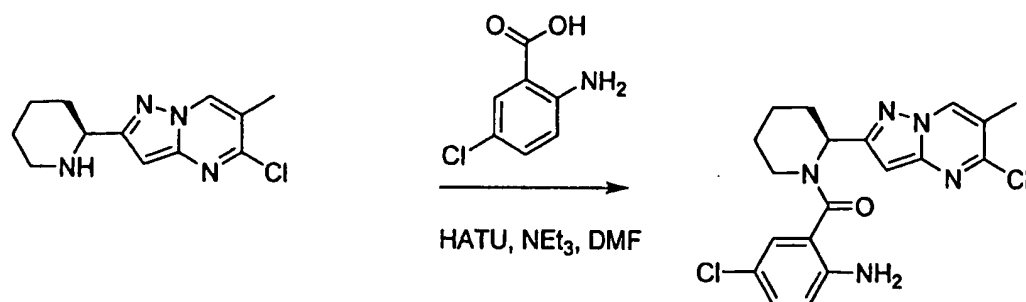
中間體 **174** (10mg, 0.018mmol) 溶於 DCM (0.2 ml) 中。接著將磷酸 (3.6mg, 0.036 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 5 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **222** (產量 3.5mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.72 (bs, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.63-4.32 (m, 3H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34-1.92 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.73-1.56 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 理論值: 462.25. 發現值 462.14

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.24, 98%

中間體 **175**



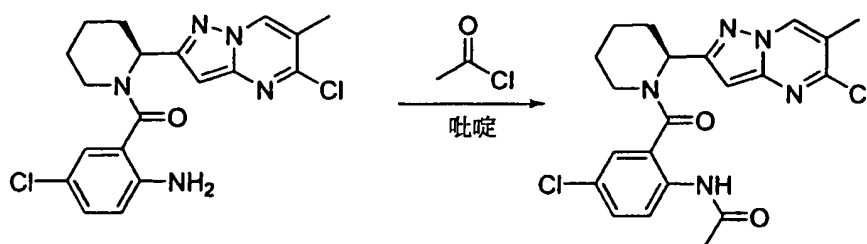
2-氨基-5-氯苯甲酸 (343 mg, 2.0 mmol)、HATU (1.22g, 3.2 mmol) 溶於無水 DMF (5 ml) 中。活化 1 小時之

後，於上面溶液中加入中間體 **72** (400 mg, 1.6 mmol)和三乙胺 (0.9 ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 **175** (產量 320mg, 42 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O$ 理論值：404.10. 發現值 403.99

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.56, 98 %

中間體 176

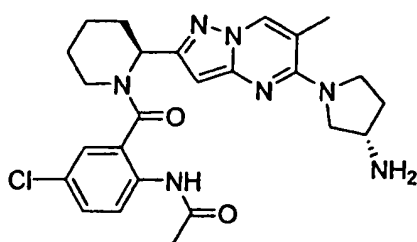


中間體 **175** (30mg, 0.07mmol)溶於吡啶 (2 ml)。接著將乙醯氯 (8.7mg, 0.11 mmol)加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 30 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 **176** (產量 25mg, 76 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}Cl_2N_5O_2$ 理論值：446.11. 發現值 445.84

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.43, 98 %

化合物 223



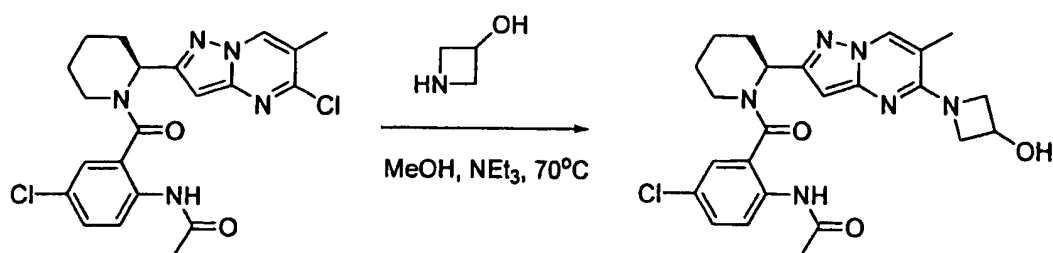
標題化合物係以如針對化合物 **222** 所述之類似方式製備，但起始自中間體 **176** 且使用 (S)-吡咯啉-3-基胺甲酸三級丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.28 (bs, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 6.05 (bs, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.46-1.31 (m, 3H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ 理論值: 496.21. 發現值 496.08

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.14, 98%

化合物 **224**



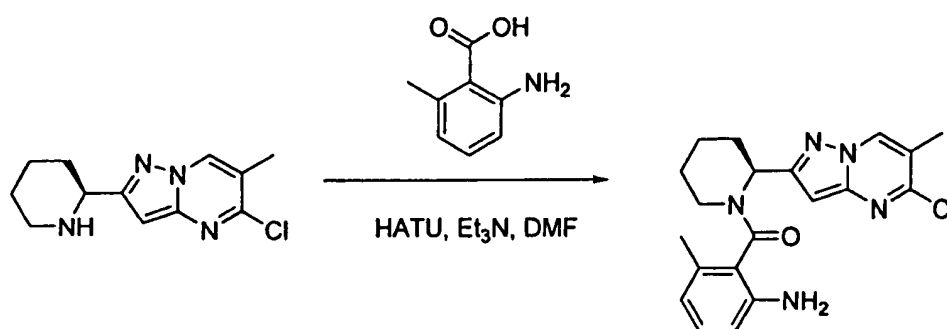
中間體 **176** (25mg, 0.06mmol) 溶於 MeOH (5 ml) 中。接著將 3-羥基氮唑 HCl 鹽 (12mg, 0.11 mmol) 和三乙胺 (24mg, 0.24mmol) 加到上面溶液中。反應在 70°C 受熱 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **224** (產量 23mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.19 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.04-5.94 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 4.0, 9.6 Hz, 2H), 3.43-3.02 (m, 3H), 2.43-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (bs, 3H), 1.55-1.54 (m, 4H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3$ 理論值: 483.18. 發現值 483.05

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.30, 98%

中間體 177

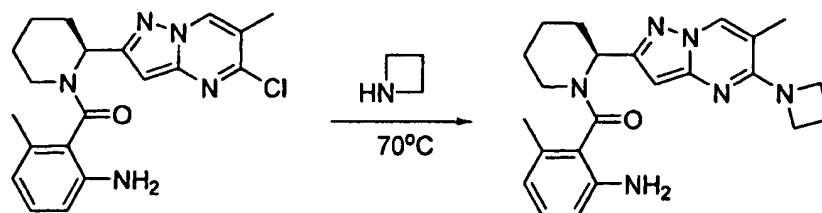


2-氨基-5-甲基苯甲酸 (84 mg, 0.56 mmol)、HATU (266mg, 0.7 mmol) 溶於無水 DMF (5 ml) 中。活化 1 小時之後，於上面溶液中加入中間體 72 (100 mg, 0.35 mmol) 和三乙胺 (0.2 ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 177 (產量 42mg, 36%)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ 理論值: 384.87. 發現值 384.80

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.76, 98%

中間體 178

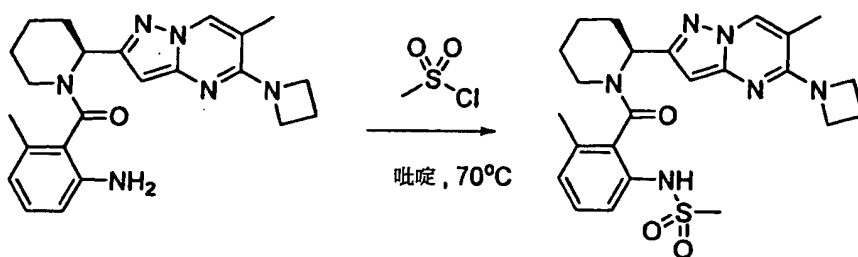


中間體 177 (42mg, 0.11mmol)溶於氮呔 (1 ml)中。反應在 70℃受熱 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供中間體 178 (產量 40mg, 91 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}N_6O$ 理論值：405.23. 發現值 405.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.40, 98%

化合物 225



中間體 178 (30mg, 0.07mmol)溶於吡啶 (2 ml)中。接著將甲烷磺醯氯 (171mg, 1.5 mmol)加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 30 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供化合物 225 (產量 11mg, 32 %)。

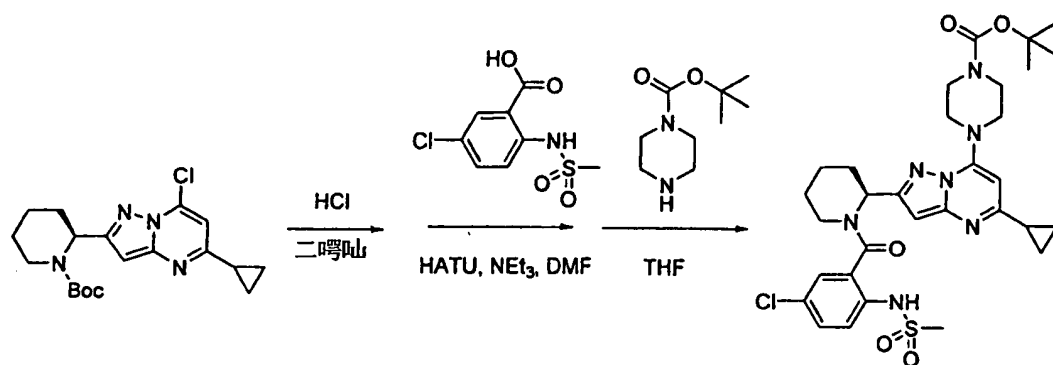
^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 9.38 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H), 7.40-7.21 (m, 2H), 7.05

(d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H), 6.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 6.03 (s, 0.5H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.38-3.21 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.85 (m, 5H), 1.48-1.21 (m, 4H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}N_6O_3S$ 理論值：483.21. 發現值 483.13

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.79, 98 %

化合物 226



中間體 **58** (80mg, 0.21mmol) 溶於二噁唑 (2 ml) 中，且接著加入 HCl (0.1 ml)。反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘。藉由旋轉蒸發移除溶劑，且殘留物加到 5-氯-2-甲烩磺醯胺基苯甲酸 (72mg, 0.29mmol)、HATU (138 mg, 0.36 mmol) 的 DMF (3 ml) 溶液中。於上面反應混合物中加入三乙胺 (0.1 ml)。反應在室溫攪拌 1 小時。反應用鹽水 (5 ml) 驟冷，且用 EtOAc (20 ml) 萃取。有機溶劑被蒸發且溶於 THF (2 ml) 中。接著將 1-boc-哌啶 (18mg, 0.09 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **226** (

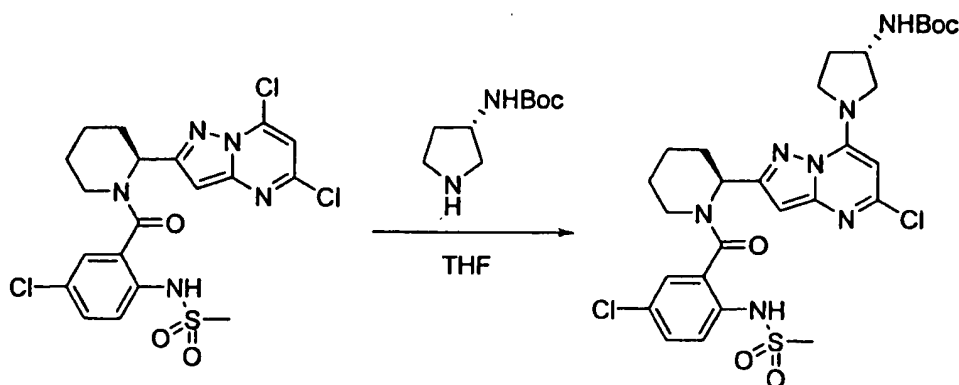
產量 32mg, 23 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.50 (bs, 1H), 7.28 (bs, 2H), 6.14 (bs, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.60-3.41 (m, 7H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.22 (bs, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.04-0.78 (m, 5H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 658.25. 發現值 658.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.93, 98%

中間體 179

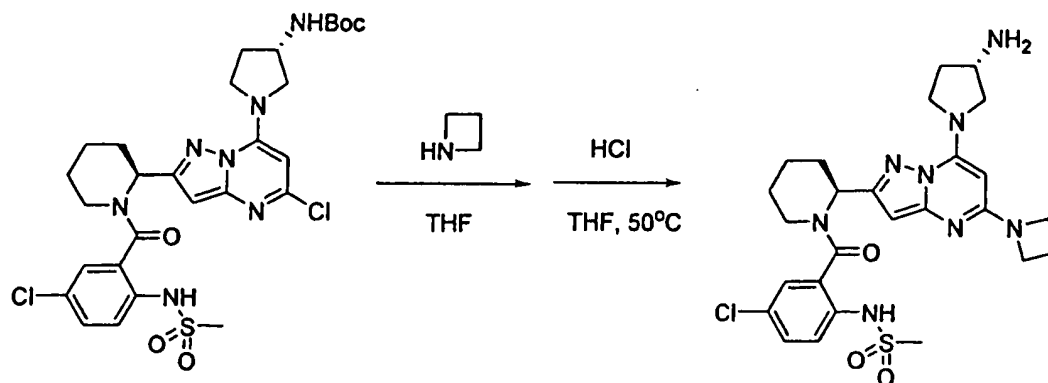


中間體 56 (30mg, 0.06mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。接著將 (S)-3-(Boc-胺基)吡咯啉 (12mg, 0.06 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用 combi 快閃管柱純化，以提供中間體 179 (Yield 35mg, 90 %)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 理論值: 652.18. 發現值 652.01

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.90, 98%

化合物 227



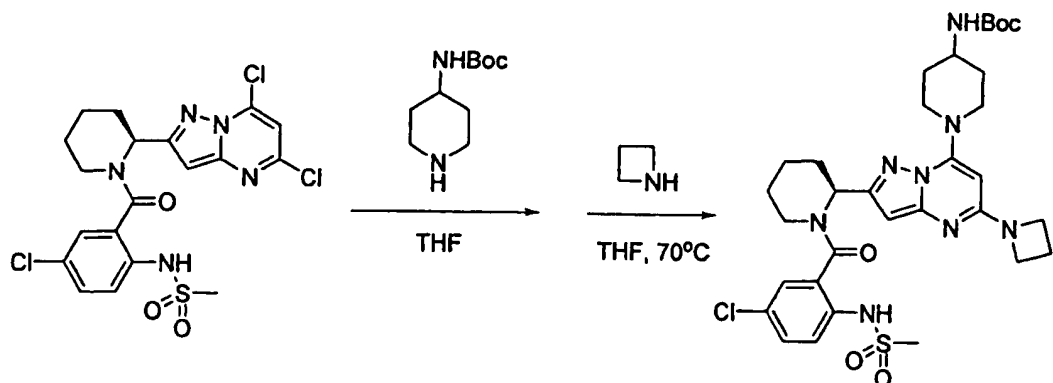
中間體 179 (25mg, 0.04mmol)溶於 THF (2 ml)中。接著將氮坦(0.5ml)加到上面溶液中。反應在 70℃受熱 1 小時。於上面溶液中加入 HCl (0.5ml)，反應混合物在 50℃受熱 10 分鐘。反應用 NaHCO_3 (5 ml)驟冷，且用 EtOAc (20 ml)萃取。藉由旋轉蒸發移除有機溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 227 (產量 17mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.39-7.37 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.89-6.88 (m, 1H), 4.13-6.05 (m, 1H), 4.80-3.88 (m, 5H), 3.58-3.31 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.24-2.20(m, 2H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.68-1.48 (m, 6H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 理論值：573.21. 發現值 573.22

HPLC Tr (分鐘), 純度%：2.10, 98%

中間體 180

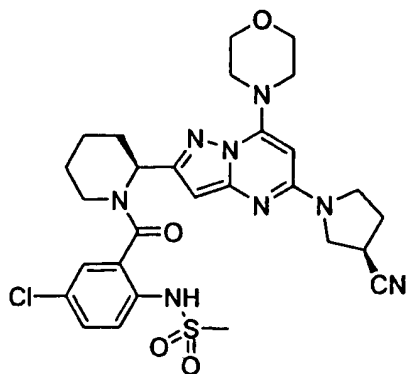


中間體 **56** (30mg, 0.06mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。接著將 4-(N-Boc-胺基)哌啶 (12mg, 0.06 mmol) 加到上面溶液中。反應在氮氣下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入氮唑 (0.5 ml)，且在室溫攪拌整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用 combi 快閃管柱純化，以提供中間體 **180** (Yield 25mg, 62 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{43}ClN_8O_5S$ 理論值：687.28. 發現值 687.17

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.78, 98%

化合物 228



標題化合物 **228** 以如針對化合物 **224** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **66**。

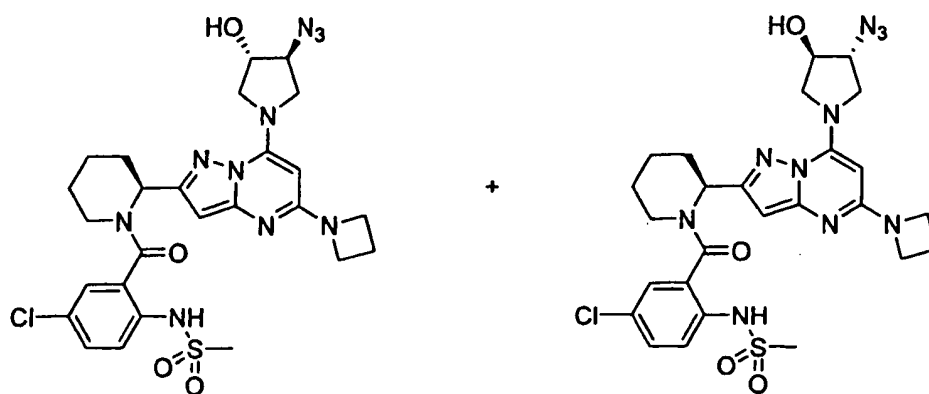
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.55 (bs, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.24-6.13 (m, 1H), 3.94-3.60 (m, 6H), 3.29-3.14 (m, 3H), 2.97-2.85 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (bs, 2H), 1.93 (bs, 2H), 1.68-1.42 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 613.20.

發現值 613.18

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.55, 98%

化合物 229



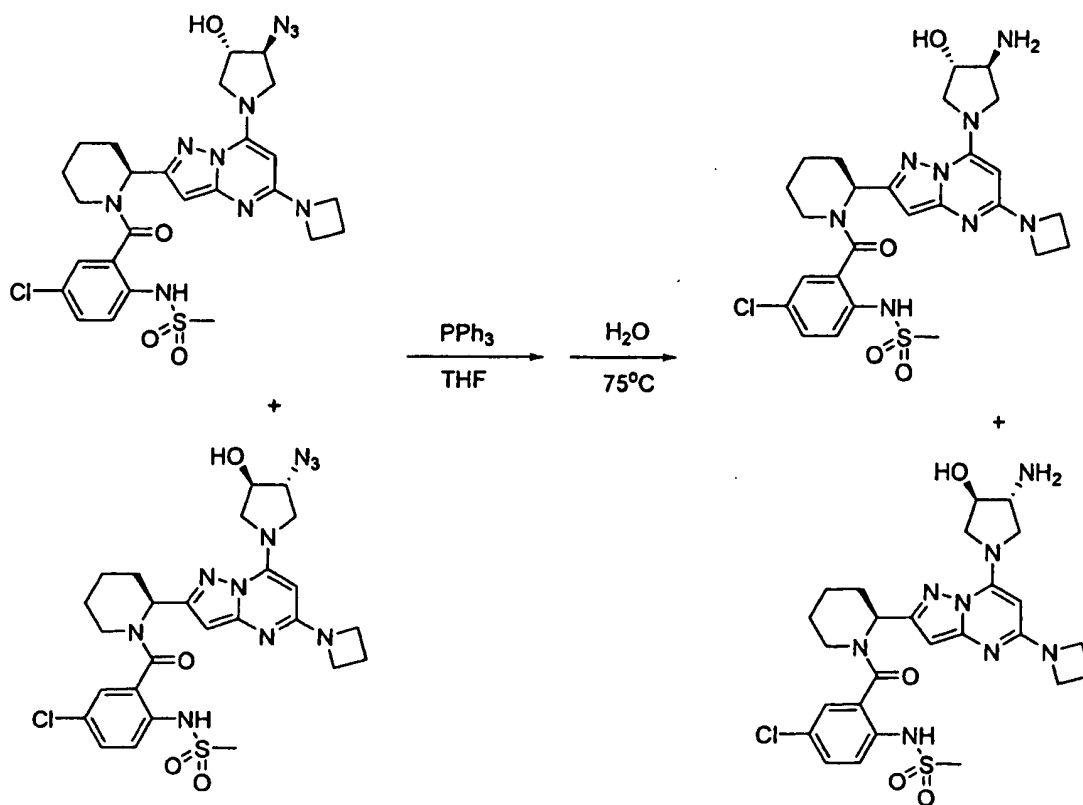
標題化合物 229 以如針對中間體 180 所述之類似方式製備，起始自中間體 56 和中間體 147。中間體 147 先進行 BOC 去保護反應，如製備化合物 179 所述。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.85 (bs, 2H), 7.38-7.20 (m, 2H), 6.32-6.17 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 4H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (bs, 2H), 1.98 (bs, 2H), 1.76-1.62 (m, 5H)

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_{10}\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 615.19. 發現值 615.10

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.85, 98 %

化合物 230



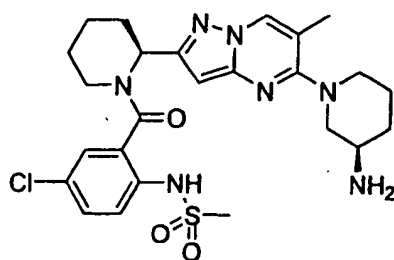
化合物 229 異構物混合物 (35mg, 0.057mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。接著於上面溶液中加入三苯基膦 (22mg, 0.085mmol), 反應混合物在室溫攪拌 3 小時。接著於上面溶液中加入水 (1ml), 且在 75°C 受熱整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化, 以提供化合物 230, 其為反式異構物的混合物 (產量 18.0mg, 54 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.83 (bs, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 6.41-6.24 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 4H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (bs, 2H), 1.90 (bs, 2H), 1.74-1.60 (m, 5H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{33}ClN_8O_4S$ 理論值：589.20. 發現值 589.18

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.07, 98%

化合物 231



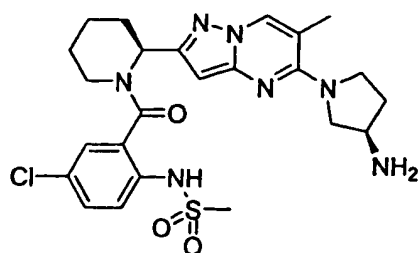
標題化合物 **231** 以如針對化合物 **220** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **73** 和市場購得之 (R)-哌啶-3-基胺甲酸三級丁酯。

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.82 (bs, 1H), 7.65-7.42 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.21-6.13 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.28-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 3H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.38-1.15 (m, 4H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 理論值：546.20. 發現值 546.20

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.41, 98%

化合物 232



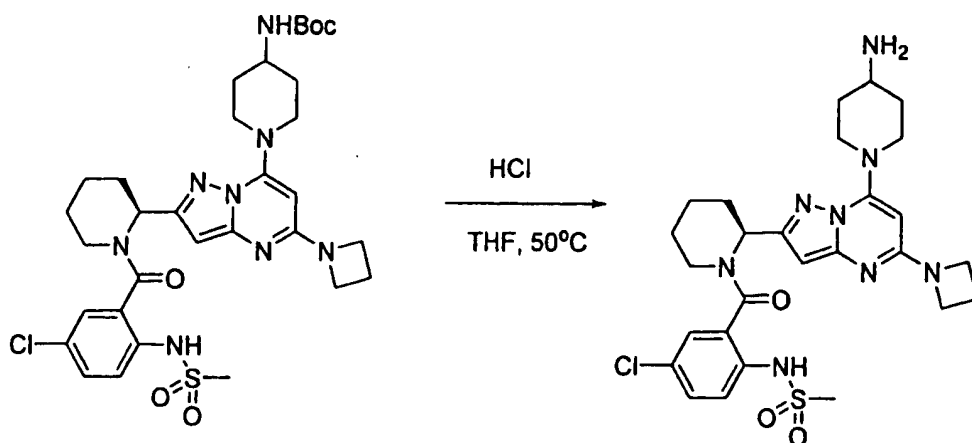
標題化合物 **232** 以如針對化合物 **231** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **73** 和 (R)-吡咯啉-3-基胺甲酸三級丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): d 8.62 (s, 1H) 8.52 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.58 (bs, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.39-2.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 5H)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 理論值：532.18。發現值 532.18

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：2.59, 98%

化合物 233



中間體 **180** (10mg, 0.015mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。

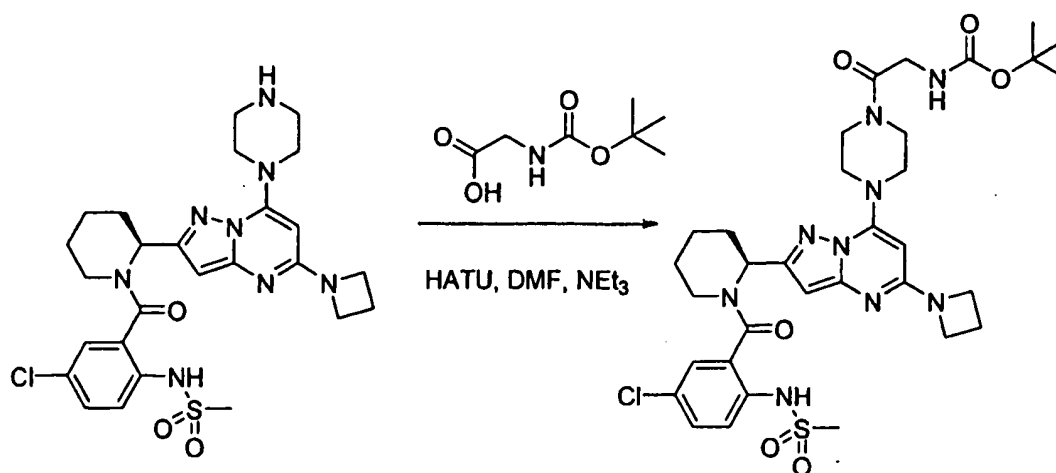
接著於上面溶液中加入 HCl (0.5ml)，反應混合物在 50℃ 受熱 10 分鐘。反應用 NaHCO₃ (5 ml)驟冷，且用 EtOAc (20 ml)萃取。有機液藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **233** (產量 8.0mg, 94%)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.36-7.23 (m, 3H), 5.96-5.89 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 4H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 3H), 2.13 (bs, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.60-1.38 (m, 6H).

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₇H₃₅ClN₈O₃S 理論值: 587.22. 發現值 587.24

HPLC Tr (分鐘), 純度 %: 2.07, 98%

中間體 181



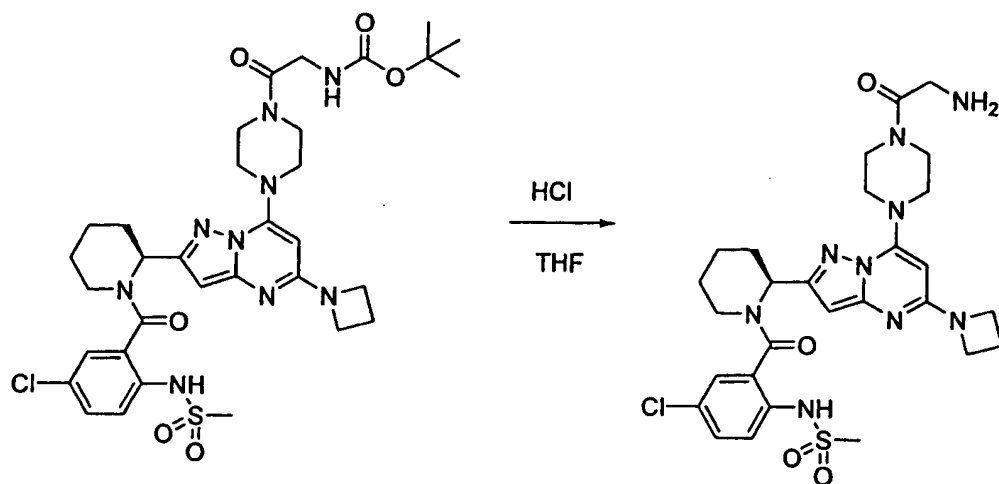
Boc-胺基乙酸 (15 mg, 0.08 mmol)、HATU (38mg, 0.1 mmol)溶於無水 DMF (2 ml)中。活化 1 小時之後，於上面溶液中加入化合物 **45** (30 mg, 0.05 mmol)和三乙胺 (0.1

ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供中間體 **181** (產量 16mg, 42 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}ClN_5O$ 理論值：729.29. 發現值 729.17

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.86, 98%

化合物 **234**



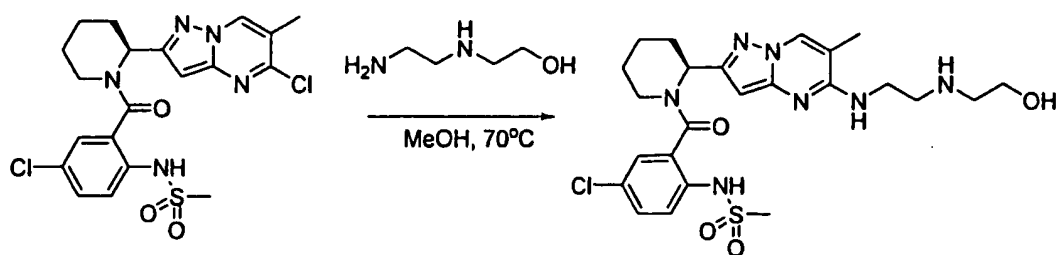
中間體 **181** (10mg, 0.014mmol)溶於 THF (2 ml)中。接著於上面溶液中加入 HCl (0.5ml)，反應混合物在室溫攪拌整夜。反應用 $NaHCO_3$ (5 ml)驟冷，且用 EtOAc (20 ml)萃取。藉由旋轉蒸發移除有機溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **234** (產量 7.7mg, 90 %)。

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.41-7.32 (m, 4H), 6.20-5.95 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 3.96-3.79 (m, 8H), 3.66 (bs, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.48 (bs, 2H), 2.25-1.91 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 5H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{37}ClN_8O_4S$ 理論值：629.23 發現值 629.18

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 1.87, 98 %

化合物 235



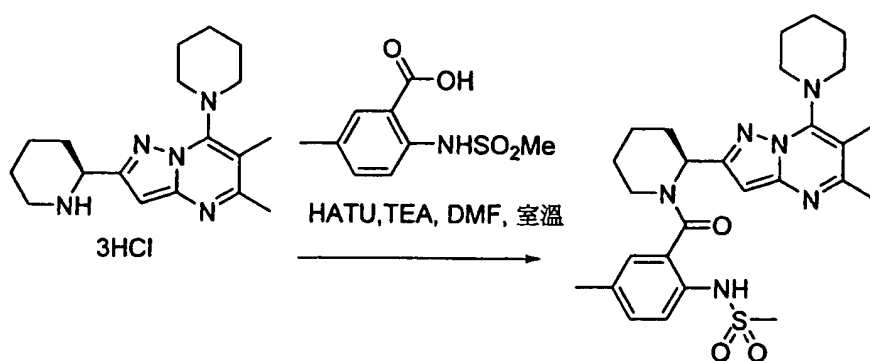
中間體 73 (50mg, 0.1mmol)溶於 MeOH (2 ml)中。接著將 2-(2-胺基乙基胺基)乙醇(11mg, 0.11 mmol)加到上面溶液中。反應在 70℃受熱整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 235 (產量 37mg, 64 %)。

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.55-8.30 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 2H), 6.10-5.96 (m, 2H), 4.88-3.34 (m, 4H), 3.09-2.70 (m, 5H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.13-1.53 (m, 6H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{32}ClN_7O_4S$ 理論值：550.19. 發現值 550.15

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.17, 98 %

化合物 236



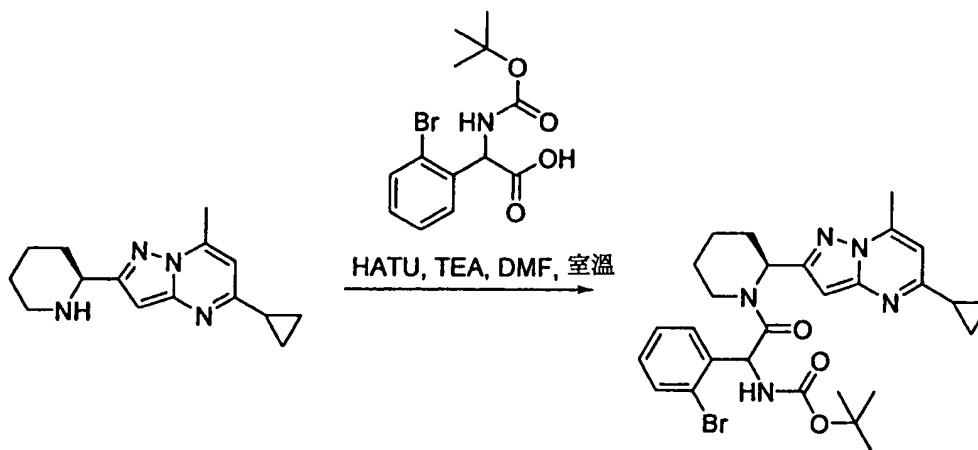
在室溫，將 HATU (81 mg, 0.213 mmol) 加到 5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (42.3 mg, 0.184 mmol) 的 4.5 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 45 分鐘之後，加入中間體 **81** (55 mg, 0.130 mmol)，接著立即加入三乙胺 (0.09 mL, 0.641 mmol)。反應混合物在室溫和氬氣下攪拌整夜。混合物接著被倒至 50 mL H₂O 中，且用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。結合的有機層用 100 mL 鹽水清洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，留下殘留物。產物經由製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，以產生化合物 **236** (67.2 mg, 81%)，其在冷凍乾燥之後為白色固體，三氟乙酸鹽。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.08 (s, 1H) 7.32-7.16 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.91-4.65 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.40 (m, 5H)。

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₆N₆O₃S 理論值: 525.26. 發現值 525.41

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 5.85, 99%

化合物 237



在室溫，將 HATU (85.8 mg, 0.226 mmol) 加到 2-(2-溴苯基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)乙酸 (97.8 mg, 0.296 mmol) 的 3.0 mL 無水 DMF 溶液中。攪拌 2 小時之後，加入中間體 31 (75 mg, 0.228 mmol)，接著立即加入三乙胺 (0.11 mL, 0.798 mmol)。反應混合物在室溫和氬氣下攪拌整夜。混合物接著用製備型 HPLC 純化 (15-100% 乙腈 (有 0.1% 三氟乙酸) 在水 (有 0.1% 三氟乙酸) 中)，以產生化合物 237 (73 mg, 47%)，其在冷凍乾燥之後為灰白色固體，三氟乙酸鹽。

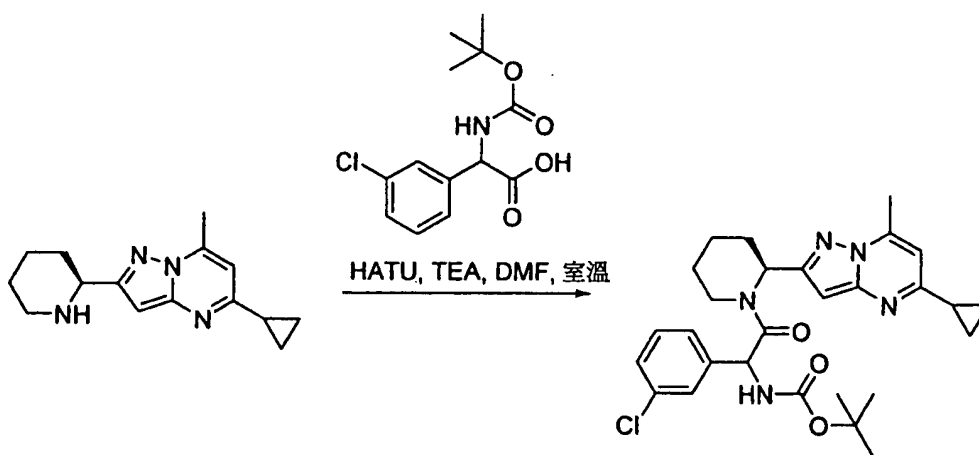
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (m, 3H), 1.00 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_3$ 理論值 : 568.18. 發現

值 568.36.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 7.95, 99% , 其為 2 種非鏡像異構物的混合物。

化合物 238



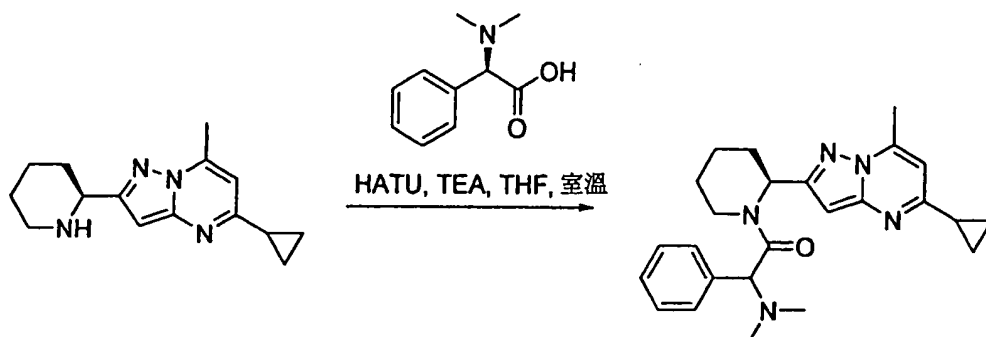
依循化合物 237 的程序，起始自 2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸 (56.6 mg, 0.198 mmol)，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 238，其為棕褐色固體 (47 mg, 48%)，三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) : δ 7.51-7.34 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 6.03 (m, 0.5H), 5.89 (m, 0.5H), 5.78-5.57 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.63-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29-1.17 (m, 3H), 1.09-0.92 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 理論值 : 524.24. 發現值 524.40.

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 8.01, 8.07, 99% , 其為 2 種非鏡像異構物的混合物。

化合物 239



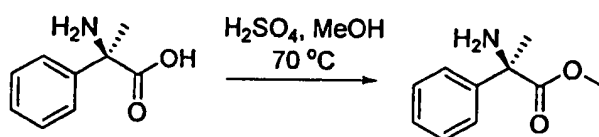
依循化合物 237 的程序，起始自 (R)-2-(二甲基胺基)-2-苯基乙酸 (35 mg, 0.195 mmol) 且 THF 作為溶劑，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 239，其為白色固體，非鏡像異構物的三氟乙酸鹽混合物 (40 mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 10.1 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 6.81 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.79-5.49 (m, 2H), 5.05 (m, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.57 (m, 0.5H), 3.05 (m, 0.5H), 2.87 (m, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.55-1.13 (m, 4H), 1.03-0.75 (m, 4H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ 理論值：418.25. 發現值 418.43.

HPLC Tr (分鐘), 純度%: 5.49, 98% , 其為 2 種非鏡像異構物的混合物。

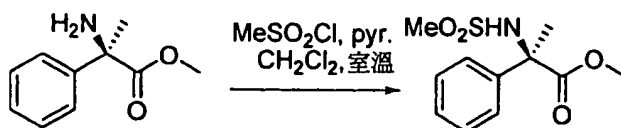
中間體 182



(R)-2-氨基-2-苯基丙酸 (304 mg, 1.84 mmol) 和 0.7 mL 濃 H_2SO_4 的 6.5 mL 無水甲醇溶液受熱整夜。冷卻至室溫之後，甲醇在減壓下濃縮。殘留物溶於 40 mL 水中且加至分液漏斗中。緩慢加入固體碳酸鈉，直到停止氣體的釋出 (pH 9-10)。水層用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用 100 mL 飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 和 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **182** (225 mg, 68%)，其為油狀殘留物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.50 (s, 3H)

中間體 183

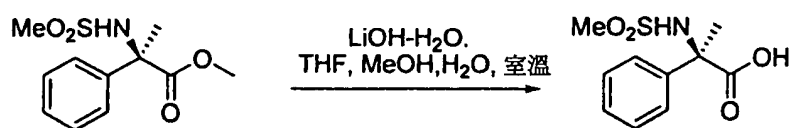


於中間體 **182** (225 mg, 1.25 mmol) 和吡啶 (0.30 mL, 3.75 mmol) 的 4 mL 無水 CH_2Cl_2 溶液中緩慢加入甲烷磺醯氯 (0.15 mL, 1.91 mmol)。攪拌整夜之後，反應混合物用 30 mL 的 1N $\text{HCl}(\text{aq})$ 驟冷。水性混合物用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)，且結合的有機層依序用 1N $\text{HCl}(\text{aq})$ 和鹽水清洗。有機液被乾燥 (MgSO_4)、過濾、且在減壓下濃縮，以產

生中間體 **183** (312 mg, 97%)，其為黃色-綠色油狀殘留物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{11}H_{15}NO_4S$ 理論值：258.08。發現值 258.31

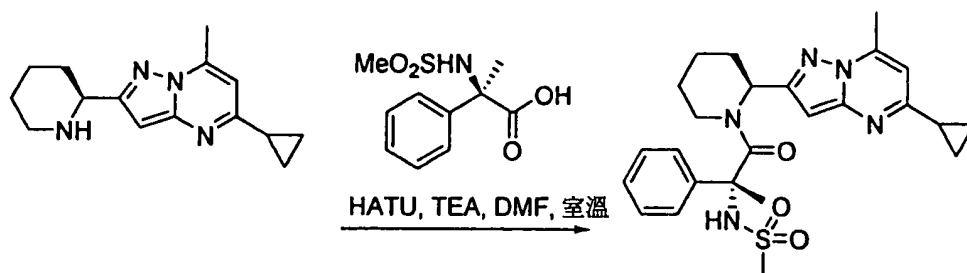
中間體 **184**



在室溫，氫氧化鋰單水合物 (507 mg, 12.1 mmol) 加到中間體 **183** (310 mg, 1.2 mmol) 在 15 mL 的 1 : 1 : 1 THF : MeOH : H₂O 溶液中。反應混合物攪拌整夜且接著用 40 mL 的 1N HCl_(aq) 酸化，和用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。結合的有機層用 100 mL 鹽水清洗、分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾、且在減壓下濃縮，以產生中間體 **184**，其為油狀殘留物 (285 mg, 98%)。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) : δ 13.1 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

化合物 **240**

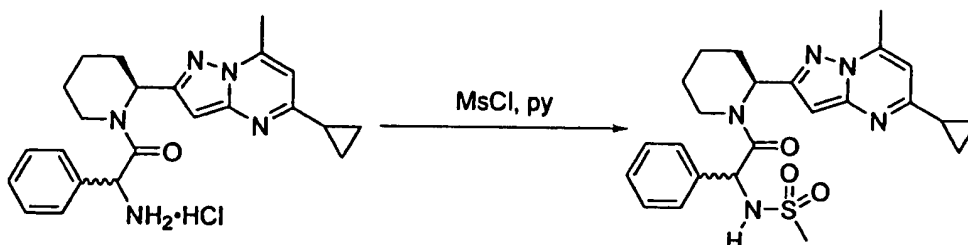


依循化合物 **237** 的程序，起始自 **31** 的 DMF 溶液 (0.1 M, 2 mL, 0.2 mmol)，在冷凍乾燥之後，獲得化合物 **240**，其為灰白色固體 (6.2 mg, 7%)，三氟乙酸鹽。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}N_5O_3S$ 理論值：482.21. 發現值 482.41.

HPLC T_r (分鐘)，純度 %：7.16, 87%.

化合物 **241**



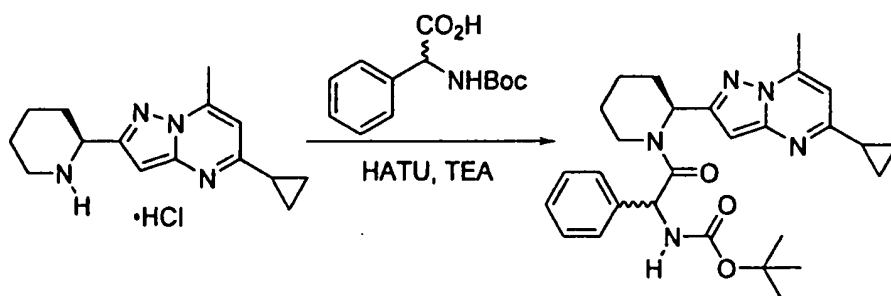
化合物 **243** (37 mg, 0.10 mmol) 在吡啶 (1.5 mL) 中用甲烷磺醯氯 (200 μ L, 2.2 mmol) 處理且攪拌 18 小時。混合物用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **241** (35 mg, 80%)，其為白色固體：

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, 2 種異構物的數據)： δ 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 1.56 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 1.15 (m, 6H).

LC-MS (ESI) m/z 468 $[M+H]^+$, t_R = 2.54 分鐘.

HPLC t_R (異構物 A) : 4.52 分鐘 ; t_R (異構物 B) : 4.58 分鐘

化合物 242

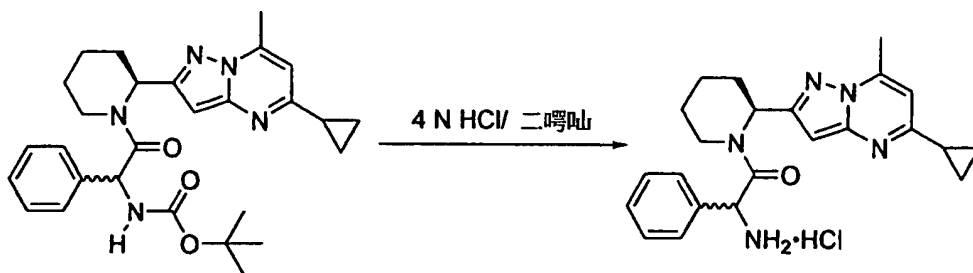


N-Boc-DL-苯基甘胺酸 (49 mg, 0.20 mmol) 和 HATU (86 mg, 0.23 mmol) 在 DMF (5 mL) 中攪拌 1 小時。加入中間體 31 (38 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺 (52 μ L, 0.38 mmol)，且溶液被攪拌 18 小時。溶液用 EtOAc (50 mL) 稀釋且用飽和 NaHCO_3 (20 mL) 清洗和乾燥 (MgSO_4)。混合物用 12 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–100% EtOAc-己烷梯度)，以提供化合物 242 (57 mg, 78%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 490 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.88 分鐘。

HPLC t_R (異構物 A) : 5.37 分鐘 ; t_R (異構物 B) : 5.45 分鐘。

化合物 243

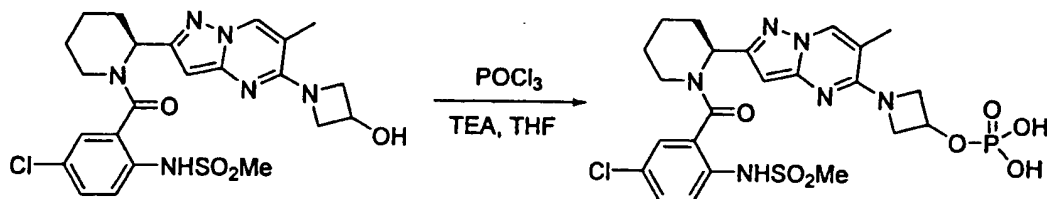


化合物 **242** (53 mg, 0.11 mmol) 用 4 N HCl/二噁唑 (3 mL) 處理，且攪拌 18 小時，以提供化合物 **243** (42 mg, >99%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 390 $[M + H]^+$, t_R = 1.71 分鐘。

HPLC t_R 3.33 分鐘 (異構物未解析)。

化合物 **244**

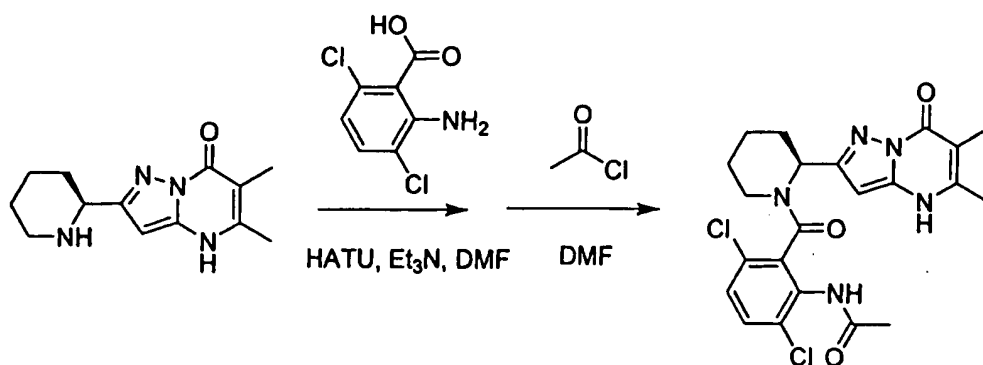


於 0°C 之化合物 **92** (300 mg, 0.578 mmol) 的 THF 溶液中加入 POCl₃ (500 mg, 3.27 mmol) 和 TEA (410 mg, 4.06 mmol)。反應混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，且用碳酸氫三乙銨緩衝液驟冷 (1M)。混合物被濃縮，且用 HPLC 純化，以提供化合物 **244** (370 mg, 含有約 1 當量的 TFA, 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (brs), 8.72 (s), 8.53 (s), 7.62 (d, J = 8 Hz), 7.36 (d, J = 8 Hz), 7.3 (s), 7.26 (s), 6.27 (s), 6.09 (s), 5.23 (brs), 5.06 (brs), 4.81 (brs), 3.33 (m), 3.13 (m), 3.03 (s), 2.91 (s), 2.28 (s), 1.98 (m), 1.71 (m), 1.54 (m), 1.31 (m)。 ³¹P NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -2.198。 MS = 519.2 (M-磷酸酯) (627.2, 當用 MeOH

驟冷時提供甲基酯，MS = 627.2 (M+1), 625.2 (M-1)), tR = 2.93 分鐘 (SM 為 3.17 分鐘)。

化合物 245

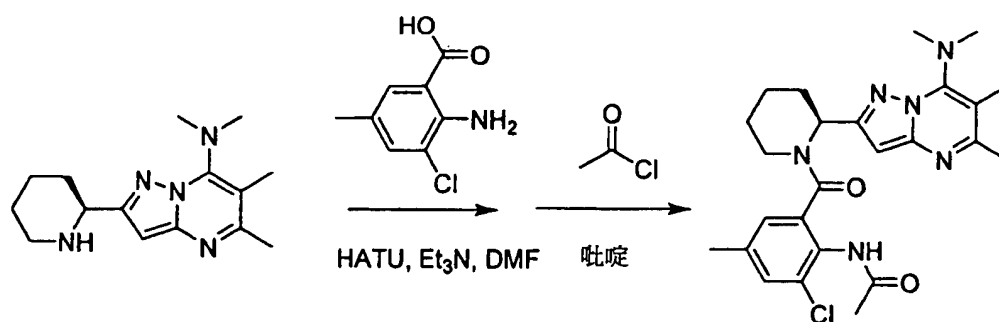


中間體 6 (50 mg, 0.156 mmol)、HATU (76mg, 0.203 mmol)、2-氨基-3,6-二氯苯甲酸 (39 mg, 0.187 mmol) 和三乙胺 (0.1 mL) 溶於無水 DMF (1 mL) 中。1 小時之後，MP-Carbonate 樹脂 (100 mg) 加到上面溶液中，且反應瓶置於振動器整夜。反應混合物接著被過濾，和加入乙醯氯 (14.6 mg, 0.187 mmol)。反應攪拌 10 分鐘。反應混合物被過濾，且經由製備型 HPLC 純化，以提供化合物 245 (產量 34 mg, 35 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_3$ 理論值：476.12。發現值 476.15

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：2.19, 98%

化合物 246

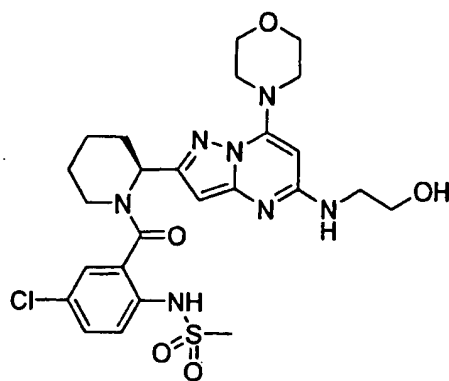


2-胺基-5-甲基-3-氯苯甲酸 (20 mg, 0.069 mmol)、HATU (53 mg, 0.087 mmol) 溶於無水 DMF (2 ml) 中。活化 1 小時之後，於上面溶液中加入中間體 **82** (雙-HCl 鹽, 32 mg, 0.058 mmol) 和三乙胺 (0.1 ml)。反應在氮氣下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物溶於吡啶 (1 ml) 中。於上面溶液中加入乙醯氯 (5.4 mg, 0.070 mmol)。反應在室溫攪拌 4 小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑，且殘留物用矽膠管柱層析法純化，以提供化合物 **246** (產量 18 mg, 51%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}ClN_6O_2$ 理論值：483.22。發現值 483.14

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：2.93, 98%

化合物 247

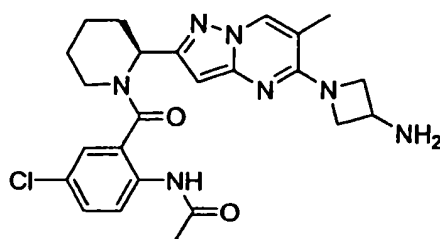


標題化合物 **247** 以如針對化合物 **67** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **56**。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_5S$ 理論值：578.19. 發現值 578.24

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.24, 98%

化合物 **248**

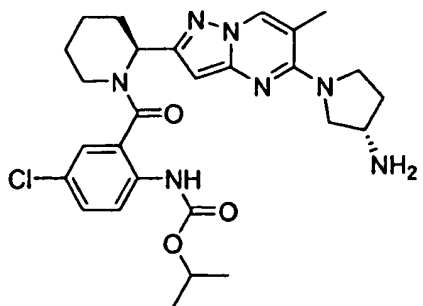


標題化合物 **248** 以如針對化合物 **227** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **176**。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$ 理論值：482.20. 發現值 482.24

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.35, 98%

化合物 **249**

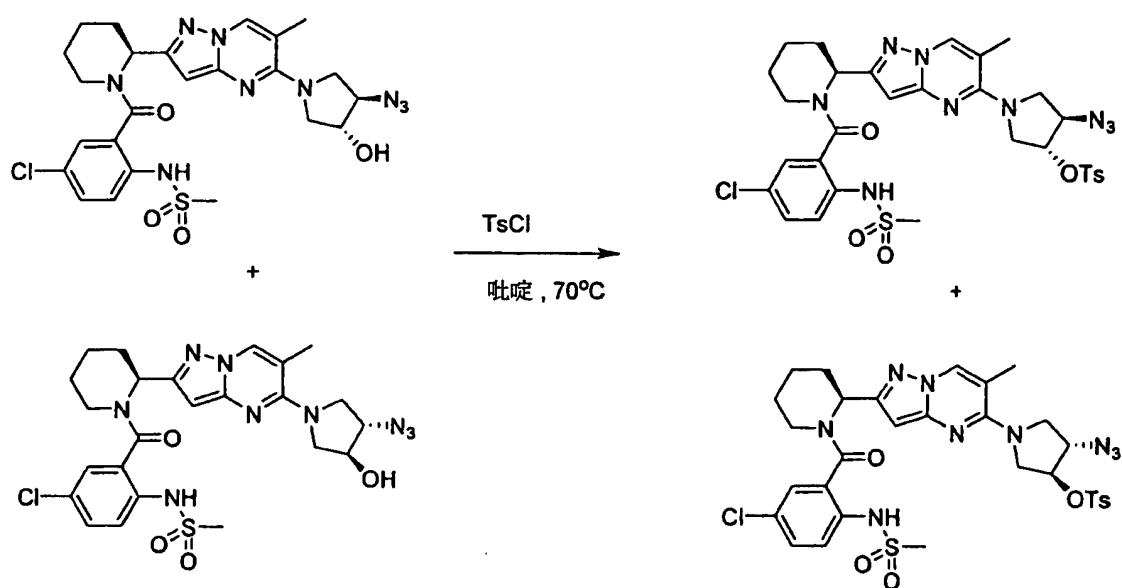


標題化合物 **249** 以如針對化合物 **220** 所述之類似方式製備，起始自中間體 **171**。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{34}ClN_7O_3$ 理論值：540.24. 發現值 540.31

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.68, 98%

中間體 185

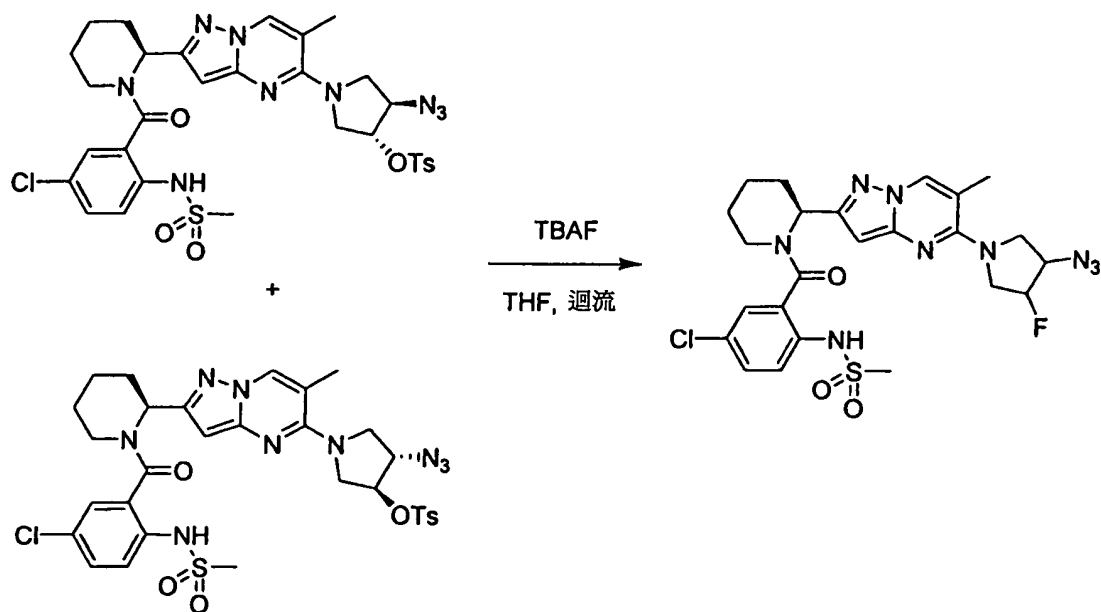


化合物 182 (64 mg, 0.11 mmol) 溶於吡啶 (2 ml) 中。接著將甲苯磺醯氯 (690 mg, 3.6 mmol) 加到上面溶液中。反應在 70°C 受熱整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用 combi 快閃管柱純化，以提供中間體 185，其為異構物的混合物 (產量 30 mg, 37%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{34}ClN_9O_6S_2$ 理論值：728.18. 發現值 728.13

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.88, 98%

中間體 186

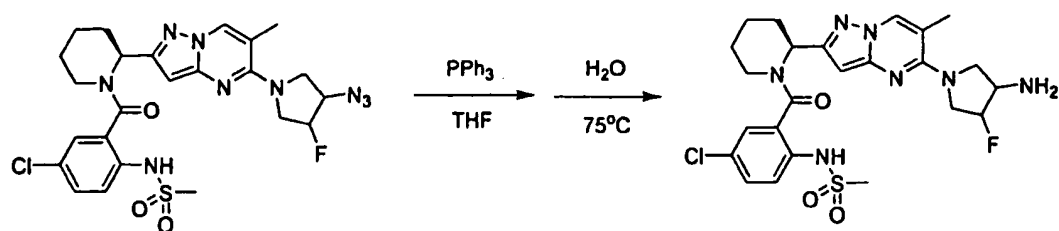


中間體 **185** (30 mg, 0.04 mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。接著將 1.0 M TBAF 的 THF (0.25 ml) 溶液加到上面溶液中。反應迴流受熱整夜。反應用 EtOAc (20 ml) 稀釋，且用鹽水 (10 ml) 清洗。藉由旋轉蒸發移除有機溶劑。殘留物用 combi 快閃管柱純化，以提供中間體 **186** (產量 5 mg, 21%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}ClFN_9O_3S_2$ 理論值：576.16. 發現值 576.13

HPLC Tr (分鐘)，純度 %：2.85, 98%

化合物 250



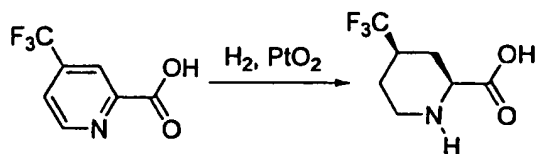
中間體 **186** (5 mg, 0.009 mmol) 溶於 THF (2 ml) 中。

接著將三苯基膦 (3.4 mg, 0.013 mmol) 加到上面溶液中。反應在室溫攪拌整夜。接著將 H₂O (1 mL) 加到上面溶液中且在 75°C 受熱整夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑。殘留物用製備型 HPLC 純化，以提供化合物 **250** (產量 1 mg, 21 %)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ C₂₄H₂₉ClFN₇O₃S₂ 理論值：550.17. 發現值 550.26

HPLC Tr (分鐘), 純度 % : 2.52, 98 %

(±)-順式中間體 187

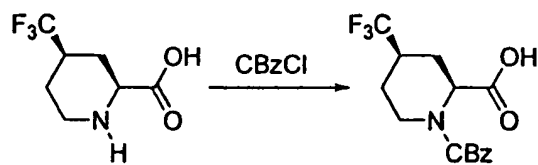


4-三氟甲基 2-吡啶甲酸 (4.5 g, 23.5 mmol) 在 EtOH/H₂O (1 : 1, 80 mL) 中用 PtO₂ (2 g) 處理且置於 H₂ (60 psi) 下。使混合物振動 72 小時、接著在矽藻土上過濾。矽藻土用 H₂O (3×10 mL) 和 EtOH (3×10 mL) 清洗。溶液被濃縮，以提供 (±)-中間體 **187** (4.6 g)，其無需進一步純化即可使用。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : δ 3.50 (m, 3H), 3.05 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 18.8 Hz), 1.75 (m, 2H).

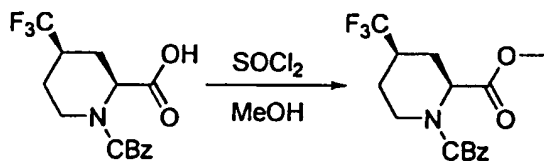
¹⁹F NMR (CD₃OD, 377 MHz) : δ -76.1.

(±)-順式中間體 188



(±)-中間體 **187** (4.6 g, 23.5 mmol)的 1,4-二噁唑(250 mL)溶液用 1 N NaOH (70 mL)和 CbzCl (5.0 mL, 35.3 mmol)處理。溶液攪拌 18 小時，接著被濃縮，且懸浮於 EtOAc (100 mL)中。溶液用 1 N HCl 酸化，接著乾燥 (MgSO₄)，以提供(±)-中間體 **188**，其無需進一步純化即可使用。

(±)-順式中間體 **189**



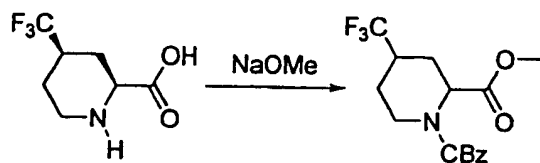
在 0℃，(±)-中間體 **188** (7.8 g, 23.5 mmol)的 MeOH (100 mL)溶液用 SOCl₂ (4.3 mL, 58.8 mmol)處理，且攪拌 18 小時邊回暖至室溫。溶液被濃縮，接著用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理(0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供(±)-中間體 **189** (6.1 g, 75% 共 3 步驟)，其為白色固體：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35 (m 5H), 5.15 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (br m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

¹⁹F NMR (CD₃OD, 377 MHz): δ -72.4.

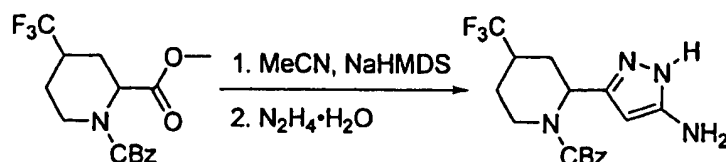
LC-MS (ESI) *m/z* 346 [M + H]⁺, *t_R* = 2.53 分鐘。

(±)-順式/(±)-反式中間體 190



(±)-中間體 189 (6.1 g, 17.6 mmol) 在 MeOH (100 mL) 中用 NaOMe (400 μ L) 處理，且攪拌 4 天。溶液用 EtOAc (50 mL) 稀釋，且用 1 N HCl (2 $\times$ 50 mL) 及飽和 NaCl (50 mL) 清洗。溶液被乾燥 (MgSO₄)，接著用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–50% EtOAc-己烷梯度)，以提供中間體 190 的 (±)-順式/(±)-反式混合物 (5.2 g, 85%)，其為白色固體。

(±)-中間體 191

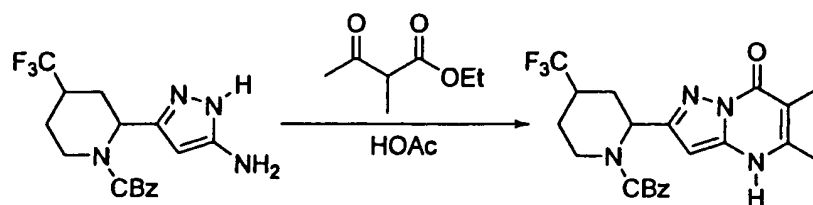


MeCN (2.4 mL, 45 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液被冷卻至 -78 $^{\circ}$ C，且用 NaHMDS (1.0 M 在 THF 中，30 mL, 30 mmol) 逐滴處理，歷經 30 分鐘。溶液被回暖至 -45 $^{\circ}$ C，且攪拌 30 分鐘。混合物被冷卻至 -78 $^{\circ}$ C，且逐滴加入 (±)-順式/(±)-反式中間體 190 (5.2 g, 15 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液，歷經 30 分鐘。溶液被回暖至 -45 $^{\circ}$ C，且攪拌 3 小時。溶液用 AcOH (5.1 mL, 90 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液處理，且被回暖。溶液用 EtOAc (100 mL) 稀釋，且用飽和

NaCl 清洗 (2×50 mL)。溶液被乾燥 (MgSO₄)，且被濃縮。固體溶於 EtOH (50 mL)，和用 N₂H₄·HOAc (1.66 g, 18 mmol)處理，且在 100°C 受熱 18 小時。溶液被濃縮，且用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–100% EtOAc-己烷梯度)，以提供較快速沖提的 (±)-異構物 A (2.8 g, 51%)，其為白色固體，和較慢沖提的 (±)-異構物 B (0.96 g, 17%)，其為白色固體 ((±)-異構物 A 的數據)：

LC-MS (ESI) m/z 369 [M + H]⁺, t_R = 2.22 分鐘。

HPLC t_R (分鐘)：4.07。

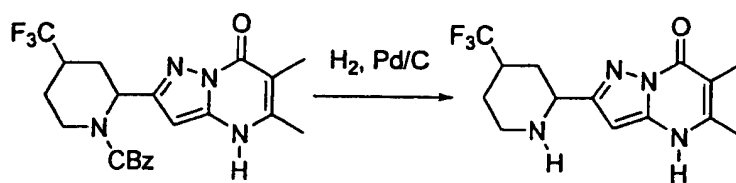


來自上面分離的 (±)-異構物 A (2.8 g, 7.6 mmol) 在 EtOH (70 mL) 中用 2-甲基乙酮基乙酸乙酯 (3.3 mL, 23 mmol) 和 HOAc (4.4 mL, 76 mmol) 處理，且在 80°C 攪拌 18 小時。溶液被濃縮，且用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–100% EtOAc-己烷梯度)，以提供 (±)-中間體 191 (2.7 g, 80%)，其為白色固體：

LC-MS (ESI) m/z 449 [M + H]⁺, t_R = 2.34 分鐘。

HPLC t_R (分鐘)：4.76。

(±)-中間體 192

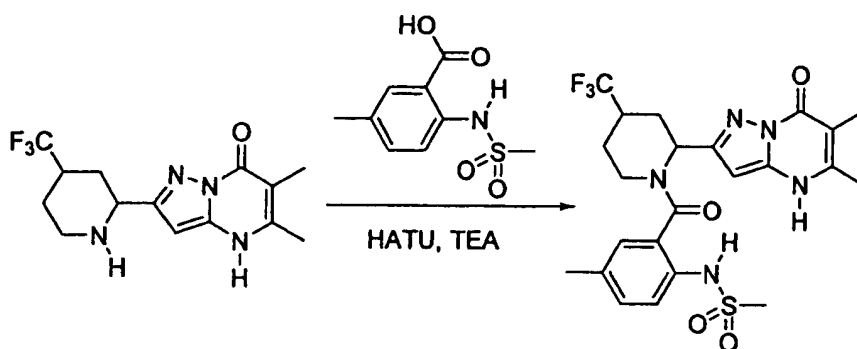


(±)-中間體 **191** (390 mg, 0.87 mmol) 在 EtOH (10 mL) 中用 10% Pd/C (40 mg) 處理，且置於 H₂ 氛圍下。混合物被攪拌 18 小時，接著過濾，和被濃縮，以提供 (±)-中間體 **192**，其為白色固體，其無需進一步純化即可使用：

LC-MS (ESI) m/z 315 $[M + H]^+$, $t_R = 1.29$ 分鐘。

HPLC t_R (分鐘) : 2.73.

(±)-化合物 **251**



5-甲基-2-(甲基磺醯胺基)苯甲酸 (90 mg, 0.37 mmol) 在 DMF (1.5 mL) 中用 HATU (165 mg, 0.43 mmol) 處理，且攪拌 2 小時。溶液用中間體 **192** (91 mg, 0.29 mmol) 在 DMF (1.5 mL) 和 *N*-甲基咪啉 (125 μ L, 0.87 mmol) 中的溶液處理，且攪拌 18 小時。溶液被濃縮且用製備型 RP-HPLC 處理 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供 (±)-化合物 **251** (14 mg, 9%)，其為白色固體：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.30 (m, 3H), 6.25 (m,

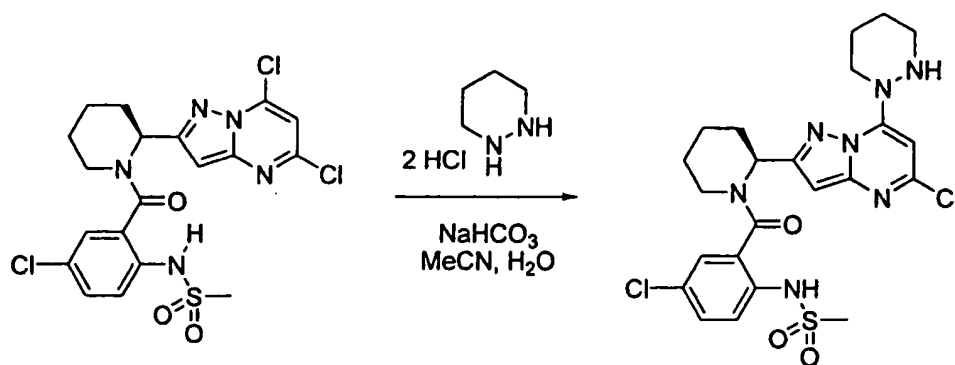
1H), 6.13 (br m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.25 (br s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.75 (m, 2H).

^{19}F NMR (CD_3OD , 377 MHz): δ -76.

LC-MS (ESI) m/z 524 $[\text{M} - \text{H}]^+$, $t_R = 2.01$ 分鐘.

HPLC t_R : 4.17 分鐘.

中間體 193



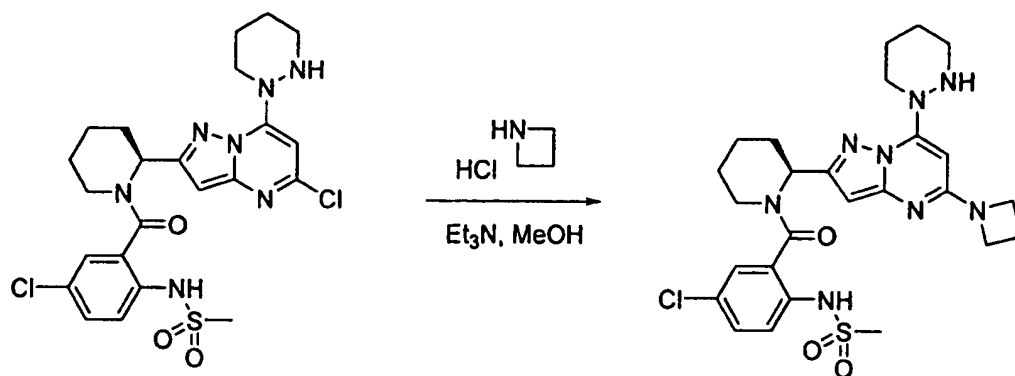
將六氫嗒咩二鹽酸鹽 (15.9 mg, 0.10 mmol) 和碳酸氫鈉 (16.8 mg, 0.20 mmol) 加至中間體 56 (50 mg, 0.10 mmol) 在乙腈 (0.50 mL) 和水 (0.50 mL) 中的溶液，且反應混合物在室溫攪拌。2 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 193 (52 mg, 78%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 552.40 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.99$ 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 %: 4.93, 99%.

$R_f = 0.68$ (EtOAc).

化合物 252



在室溫，於中間體 **193** (52.0 mg, 0.09 mmol) 的 MeOH (1.90 mL) 溶液中加入氮唑鹽酸鹽 (88.0 mg, 0.94 mmol) 和三乙胺 (262 μ L, 1.88 mmol)，且反應混合物受熱至 70 $^{\circ}$ C。25 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **252** (12.0 mg, 18%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

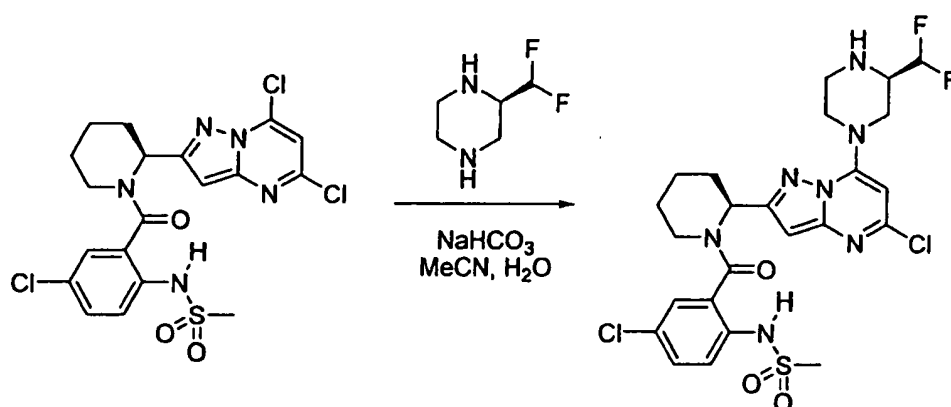
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.48 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.74 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.48 (br s, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.14–2.99 (m, 5H), 2.54 (quint, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45–2.28 (m, 1H), 2.28–1.98 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 2H), 1.82–1.49 (m, 5H).

LCMS (ESI) m/z 574.46 [$M + H$]⁺, t_R = 2.18 分鐘。

HPLC t_R (分鐘)，純度 %: 3.80, 99%.

R_f = 0.50 (10% 甲醇 / CH₂Cl₂).

中間體 **194**

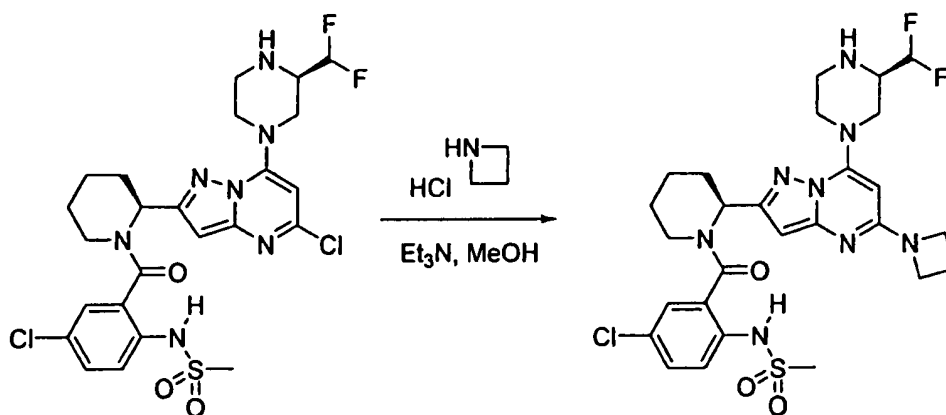


將 (R)-2-(二氟甲基)哌啶(關於合成參見

WO2004/112793 A1, 19.0 mg, 0.12 mmol)和碳酸氫鈉 (20.0 mg, 0.24 mmol)加到中間體 56 (60 mg, 0.12 mmol)的乙腈 (0.60 mL)和水 (0.60 mL)溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。17 小時之後，反應混合物經由製備型 HPLC 純化 (5-100% MeCN/H₂O, 0.1%三氟乙酸改質劑)，以提供中間體 194 (70.0 mg, 82%)，其為白色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 602.28 $[M + H]^+$, t_R = 2.41 分鐘。

化合物 253



在室溫，於中間體 194 (70 mg, 0.1 mmol)的 MeOH (0.60 mL)溶液中加入氮呋鹽酸鹽 (56.0 mg, 0.60 mmol)和

三乙胺 (0.17 mL, 1.20 mmol), 且反應混合物受熱至 70°C。16 小時之後, 反應混合物被冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑), 以提供化合物 **253** (18.5 mg, 26%), 其為白色固體三氟乙酸鹽。

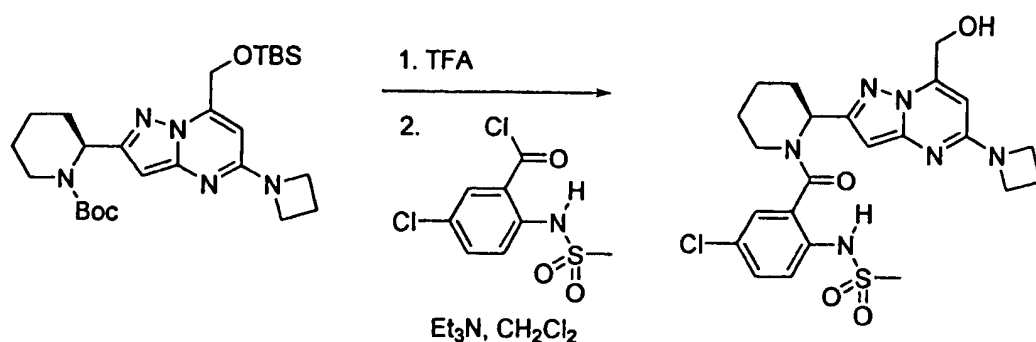
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.49 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 6.48–6.25 (m, 1H), 6.22–5.92 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.62–4.40 (m, 2H), 4.35 (br s, 4H), 4.22–4.04 (m, 1H), 3.69–3.34 (m, 7H), 3.01 (s, 3H), 2.56 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.46–2.05 (m, 2H), 1.85–1.50 (m, 4H).

LCMS (ESI) *m/z* 623.36 [*M* + *H*]⁺, *t_R* = 2.05 分鐘.

HPLC *t_R* (分鐘), 純度 %: 2.73, 99%.

R_f = 0.55 (10% 甲醇 / CH₂Cl₂).

化合物 254



在室溫, 將三氟甲烷磺酸 (4 mL) 加到中間體 **197** (340 mg, 0.67 mmol)。2 小時之後, 得到的混合物在減壓下濃縮。得到的殘留物溶於二氯甲烷 (5.65 mL), 且依序加入和三乙胺 (330 μl, 2.37 mmol) 和 5-氯-2-(甲基磺醯胺基) 苯

甲醯氯 (303 mg, 1.13 mmol)。反應混合物在室溫和氬氛圍下攪拌 6 小時，於此時反應混合物經由 SiO₂ 管柱層析法直接純化 (40 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供化合物 **254** (171 mg, 49%)，其為淺黃色固體。

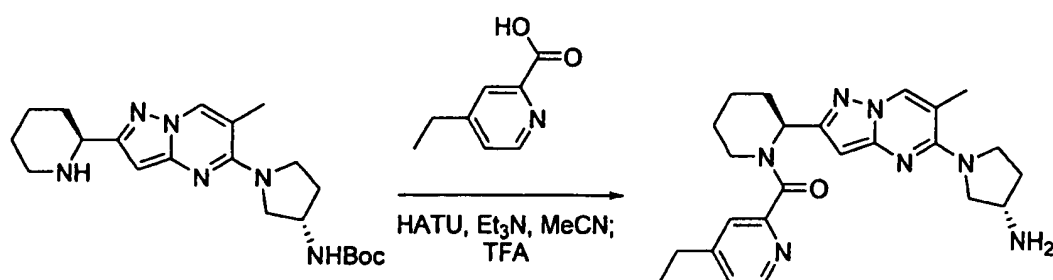
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.63–7.33 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.15–5.90 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.08 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.45 (br s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37–2.15 (m, 2H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.80–1.49 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z 519.36 [$M + H$]⁺, t_R = 2.51 分鐘.

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.16, 99%.

R_f = 0.50 (EtOAc).

化合物 255



將 HATU (19.0 mg, 50.0 μ mol) 加到 4-乙基 2-吡啶甲酸 (9.4 mg, 50 μ mol) 的乙腈 (250 μ L) 溶液中，且反應混合物在室溫攪拌。30 分鐘之後，依序加入中間體 **130** (20.0 mg, 50.0 μ mol) 和三乙胺 (10 μ L, 75 μ mol)，且反應混合物

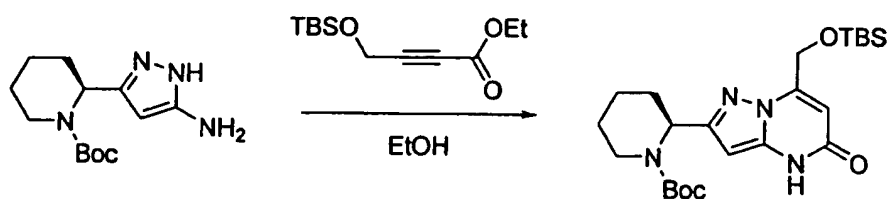
在室溫攪拌。18 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且在室溫加入三氟乙酸 (250 μ L)。30 分鐘之後，得到的混合物在減壓下濃縮，且粗製殘留物經由製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/H₂O, 0.1% 三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **255** (22 mg, 81%)，其為棕褐色固體三氟乙酸鹽。

LCMS (ESI) m/z 409.38 [$M + H$]⁺, t_R = 1.68 分鐘。

HPLC t_R (分鐘)，純度 %：2.27, 94%。

R_f = 0.10 (20% 甲醇 / CH₂Cl₂)。

中間體 195

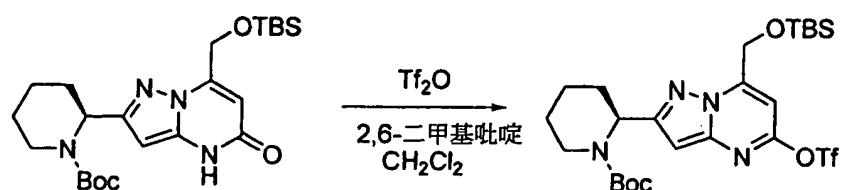


在室溫和氬氛圍下，將 4-(三級丁基二甲基矽基氧基)丁-2-炔酸乙酯 (Koppisch, A. T.; Blagg, B. S. J.; Poulter, C. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 215-217., 500 mg, 2.19 mmol) 加到中間體 **4** (549 mg, 1.82 mmol) 的乙醇 (9.10 mL) 溶液中，且反應混合物受熱至 80°C。20 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且被分配在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 之間。分離相，有機層用飽和氯化鈉溶液 (100 mL) 清洗、用 Na₂SO₄ 乾燥、且在減壓下濃縮。得到的殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (24 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0–100% 乙酸乙酯 / 己烷)，以提供中間體 **195** (520 mg, 62%)，其為淺黃色油狀物。

LCMS (ESI) m/z 463.33 $[M + H]^+$, $t_R = 2.76$ 分鐘.

$R_f = 0.20$ (50% EtOAc/己烷).

中間體 196

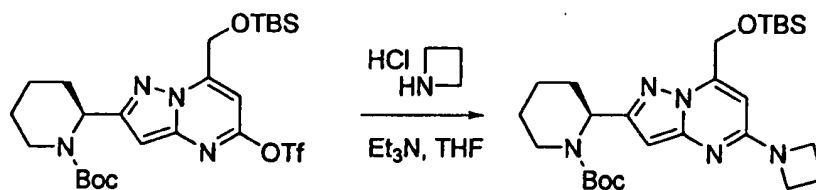


在 -78°C 和 氬 氛 圍 下，將 三 氟 甲 烷 磺 酸 酐 ($228\ \mu\text{L}$, $1.36\ \text{mmol}$) 緩 慢 加 到 中 間 體 **195** ($522\ \text{mg}$, $1.13\ \text{mmol}$) 和 2,6-二 甲 基 吡 啶 ($262\ \mu\text{L}$, $2.26\ \text{mmol}$) 的 二 氯 甲 烷 ($5.65\ \text{mL}$) 溶 液 中。10 分 鐘 之 後，使 反 應 混 合 物 回 暖 至 室 溫。1 小 時 之 後，反 應 混 合 物 被 分 配 在 乙 酸 乙 酯 ($100\ \text{mL}$) 及 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 ($100\ \text{mL}$) 之 間。分 離 相，有 機 層 用 飽 和 氯 化 鈉 溶 液 ($100\ \text{mL}$) 清 洗、用 Na_2SO_4 乾 燥、且 在 減 壓 下 濃 縮，以 提 供 中 間 體 **196** ($680\ \text{mg}$, $>100\%$)，其 為 淺 黃 色 油 狀 物。

LCMS (ESI) m/z 595.41 $[M + H]^+$, $t_R = 3.50$ 分鐘.

$R_f = 0.55$ (25% EtOAc/己烷).

中間體 197

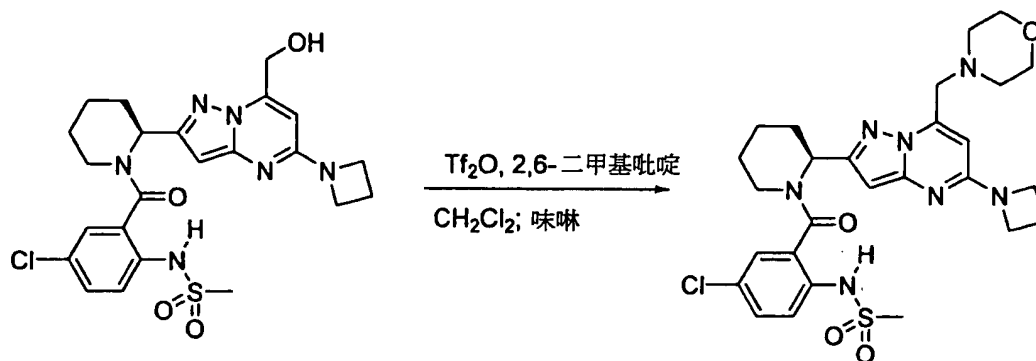


在 室 溫，於 中 間 體 **196** ($680\ \text{mg}$, $1.36\ \text{mmol}$) 的 四 氫 呋

喃 (5.65 mL) 溶液中加入氮呋鹽酸鹽 (528 mg, 5.65 mmol) 和三乙胺 (1.57 mL, 11.3 mmol)，且反應混合物受熱至 70℃。2.5 小時之後，反應混合物被冷卻至室溫，且被分配在乙酸乙酯 (100 mL) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 之間。分離相，且有機層用飽和氯化鈉溶液 (100 mL) 清洗、用 Na₂SO₄ 乾燥、和在減壓下濃縮。粗製殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (24 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，以提供中間體 **197** (340 mg, 60%)，其為淺黃色油狀物。

LCMS (ESI) m/z 502.5 $[M + H]^+$, t_R = 3.47 分鐘。

化合物 256



在 -78℃ 和氬氛圍下，將三氟甲烷磺酸酐 (18 μL, 0.11 mmol) 緩慢加到化合物 **254** (56 mg, 0.11 mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (25 μL, 0.22 mmol) 的二氯甲烷 (0.54 mL) 溶液中。30 分鐘之後，加入咪啉 (94 μL, 1.10 mmol)，且使反應回暖至室溫。2.5 小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，且粗製殘留物經由 SiO₂ 管柱層析法純化 (40 g SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)，

以提供化合物 **256** (17.5 mg, 28%), 其為白色固體。

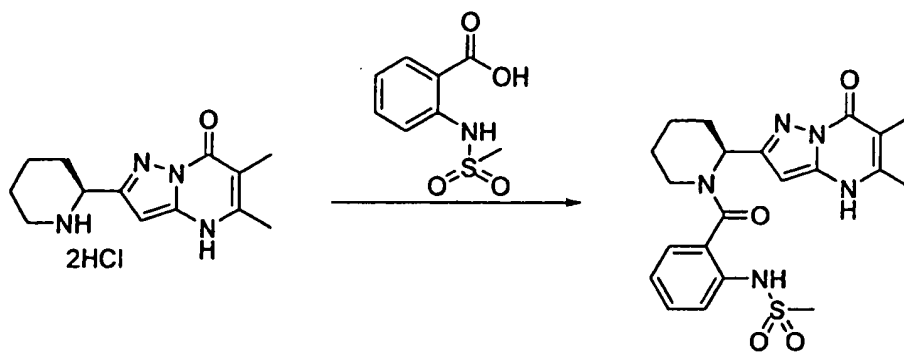
^1H NMR (CD_3CN , 400MHz): δ 7.87 (br s, 1H), 7.65–7.38 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.06–3.90 (m, 2H), 3.70 (br s, 4H), 3.55–3.35 (m, 1H), 2.94 (br s, 3H), 2.64 (br s, 4H), 2.39 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32–2.08 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 1H), 1.76–1.45 (m, 4H)。

LCMS (ESI) m/z 588.35 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.08 分鐘。

HPLC t_R (分鐘), 純度 % : 3.12, 99%.

R_f = 0.20 (EtOAc).

化合物 257



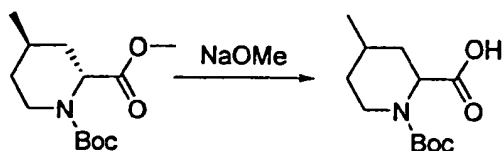
中間體 **6** (50 mg)懸浮於 DMF (2 ml)。加入 2 滴雙(三甲基矽基)乙醯胺，且得到透明溶液。加入酸磺醯胺 (90 mg)和 HATU (152 mg)的 DMF (2 ml)溶液，且用 Et_3N 調整 pH 至 >9 。攪拌此溶液 2 小時，移除揮發物，且用製備型 HPLC 純化 (5–100% MeCN/ H_2O , 0.1%三氟乙酸改質劑)，以提供化合物 **257** (22 mg, 81%)，其為無色固體三氟乙酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.0 (s, br, 1H), 7.67-2.1 (m, 5H), 6.1 (s, 0.5H), 5.75 (s, 0.5H), 3.4-3.2 (3H), 2.2 (s, 3H), 2.05-1.2 (m, 12H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 理論值: 443.16. 發現值 444.04

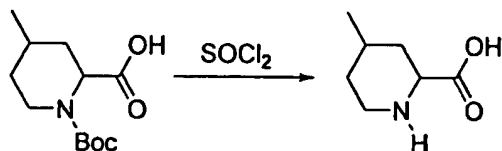
HPLC t_R (分鐘), 純度 %: 2.198, 99%.

(±)-順式/(±)-反式中間體 198

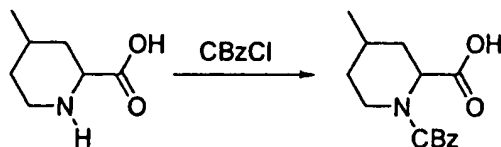


起始材料 (J&W PharmLab LLC, 9.0 g, 37 mmol) 的 MeOH (40 mL) 溶液用 NaOMe (10 mL, 44 mmol) 處理且攪拌 4 天。溶液被濃縮，以提供 (±)-順式/(±)-反式中間體 198，其無需進一步純化即可使用。

(±)-順式/(±)-反式中間體 199

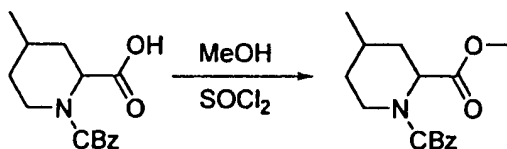


(±)-順式/(±)-反式中間體 198 (9.0 g, 37 mmol) 的 MeOH (200 mL) 溶液用 SOCl_2 (6.7 mL, 92 mmol) 處理且攪拌整夜。溶液被濃縮，以提供 (±)-順式/(±)-反式中間體 199，其無需進一步純化即可使用。

(±)-順式/(±)-反式中間體 200

(±)-順式/(±)-反式中間體 **199** (2.9 g, 18 mmol)的二噁呋(50 mL)溶液用 1 N NaOH (55 mL, 55 mmol)和 CbzCl (3.9 mL, 28 mmol)處理且攪拌整夜。溶液被濃縮且用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理(0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供(±)-順式/(±)-反式中間體 **200** (3.6 g, 65%)，其為白色固體：

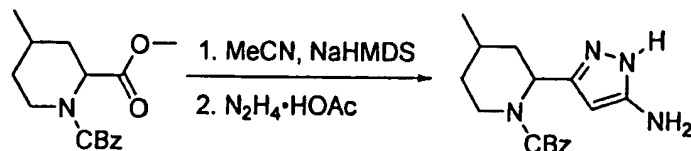
LC-MS (ESI) m/z 278 $[M + H]^+$, t_R = 2.27 分鐘。

(±)-順式/(±)-反式中間體 201

(±)-順式/(±)-反式中間體 **200** (3.6 g, 13 mmol)的 MeOH (50 mL)溶液用 SOCl₂ (2.4 mL, 33 mmol)處理且攪拌整夜。溶液被濃縮且用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理(0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供(±)-順式/(±)-反式中間體 **201** (3.1 g, 83%)，其為白色固體：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.69 (br s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.95 (m, 3H).

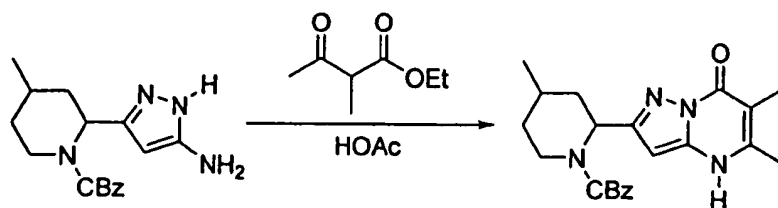
(±)-順式/(±)-反式中間體 202



MeCN (1.7 mL, 32 mmol)的 THF (13 mL)溶液被冷卻至 -78°C 且用 NaHMDS (1.0 M 在 THF 中, 22 mL, 22 mmol) 逐滴處理, 歷經 30 分鐘。溶液被回暖至 -45°C 且攪拌 30 分鐘。混合物被冷卻至 -78°C , 且逐滴加入 (±)-順式/(±)-反式中間體 201 (3.1 g, 11 mmol)的 THF (12 mL)溶液, 歷經 30 分鐘。溶液被回暖至 -45°C 且攪拌 3 小時。溶液用 AcOH (3.8 mL, 66 mmol)的 THF (20 mL)溶液處理且被回暖。溶液用 EtOAc (100 mL)稀釋且用飽和 NaCl 清洗 (2×50 mL)。溶液被乾燥 (MgSO_4)且被濃縮。固體溶於 EtOH (20 mL)且用 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HOAc}$ (1.2 g, 13 mmol)處理, 和在 100°C 受熱整夜。溶液被濃縮, 且用 120 g SiO_2 Combiflash HP Gold 管柱處理 (0–100% EtOAc-己烷梯度), 以提供 (±)-順式/(±)-反式中間體 202 (3.4 g, >99%), 其為白色固體:

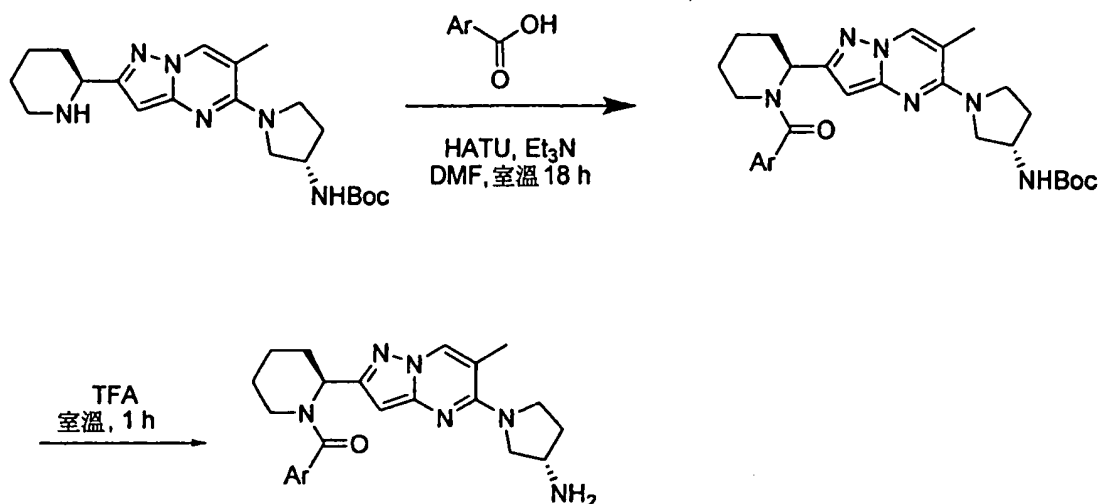
LC-MS (ESI) m/z 315 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.93$ 分鐘。

(±)-順式/(±)-反式中間體 203



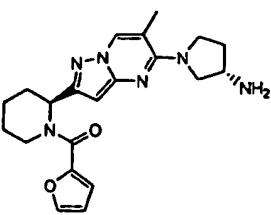
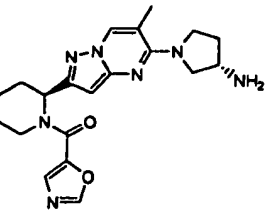
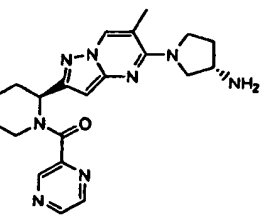
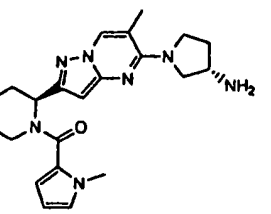
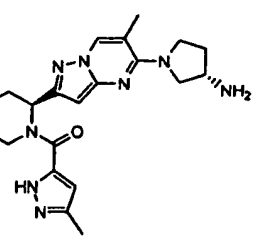
(±)-順式/(±)-反式中間體 **202** (3.4 g, 11 mmol) 的 EtOH (25 mL) 溶液用 2-甲基乙酮基乙酸乙酯 (4.7 mL, 33 mmol) 和 HOAc (6.2 mL, 108 mmol) 處理且在 80℃ 攪拌整夜。溶液被濃縮，且用 120 g SiO₂ Combiflash HP Gold 管柱處理 (0-100% EtOAc-己烷梯度)，以提供 (±)-順式/(±)-反式中間體 **203** (1.5 g, 36%)，其為白色固體：
LC-MS (ESI) m/z 395 $[M + H]^+$, t_R = 2.29 分鐘。
HPLC t_R (分鐘)：4.50。

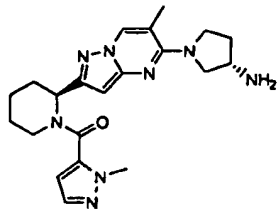
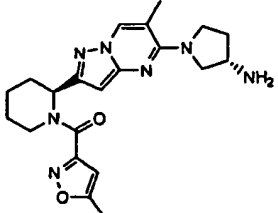
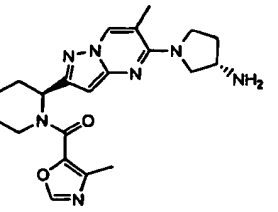
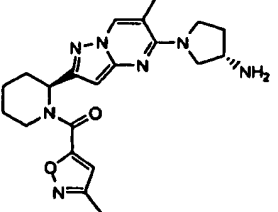
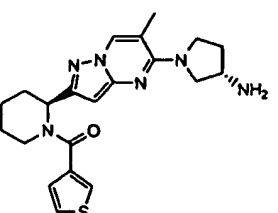
針對化合物 258-412 的一般程序

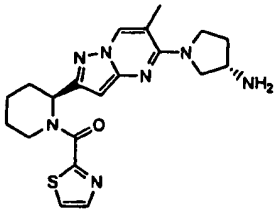
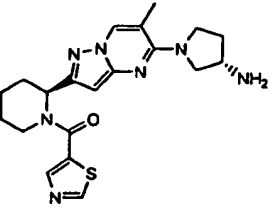
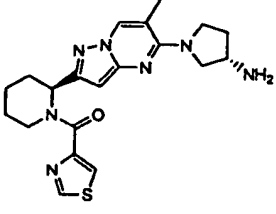
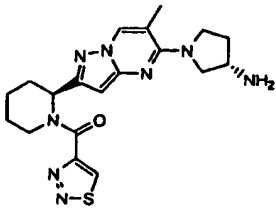
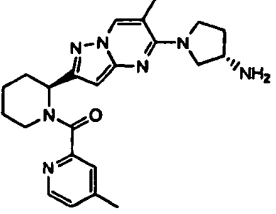


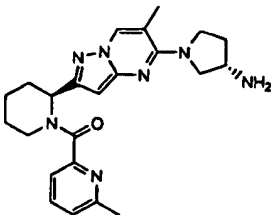
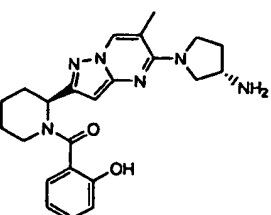
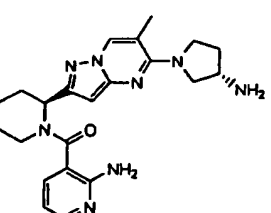
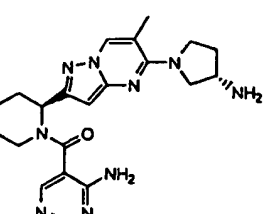
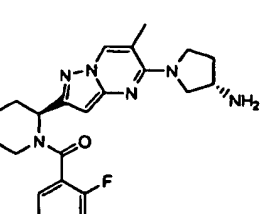
中間體 **130** (20.0 mg, 0.05 mmol)、代表性羧酸 (0.10 mmol)、和 HATU (21.0 mg, 0.06 mmol) 置於 2-mL 反應瓶中。依序加入二甲基甲醯胺 (250 μ L) 和三乙胺 (50.0 μ L, 0.35 mmol)。在室溫攪拌 18 小時之後，將反應瓶移至

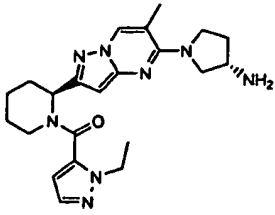
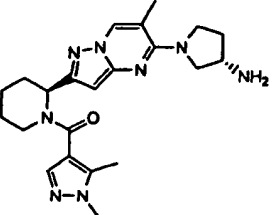
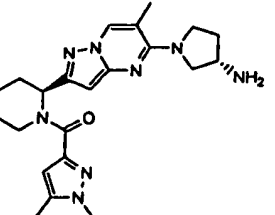
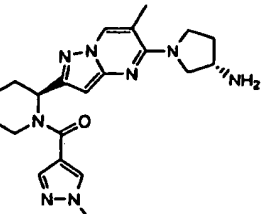
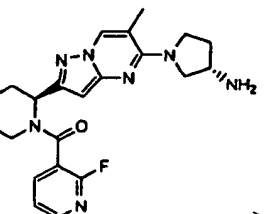
Genevac 且在 40℃ 受熱 2 小時，以移除大部分的溶劑。接著，加入 1 N NaOH (500 μ L) 溶液，且使混合物超音波震盪 1 分鐘。接著，使其離心，且排出得到的上層液。剩餘的固體在反應瓶中用 H₂O 清洗 (1 mL $\times$ 6)，且在 Genevac 於 40℃ 乾燥 2 小時。將三氟乙酸 (100 μ L) 和二氯甲烷 (100 μ L) 加至粗製產物中，且反應混合物在室溫攪拌 1 小時。接著，反應瓶被移至 Genevac 且在 40℃ 受熱 2 小時，以移除溶劑和大部分的三氟乙酸。得到的粗製產物用 MeOH : EtOAc (1 : 4, 1 mL) 稀釋，且裝載至 BCX 管柱。接著，其用 MeOH : EtOAc 清洗 (1 : 4, 3 $\times$ 3 mL)，以移除所有非鹼性之副產物。產物藉由用 2N NH₃ 的 MeOH : EtOAc (1 : 3, 3 mL) 溶液沖提而收集，且在減壓下濃縮，以提供下表中之標的化合物。

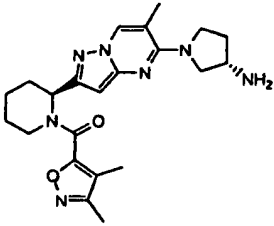
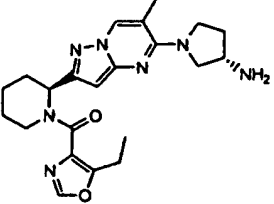
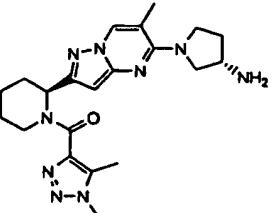
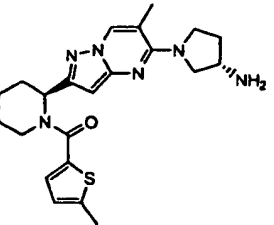
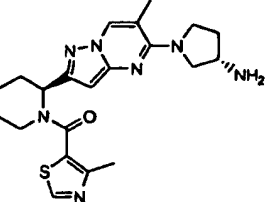
化合物	結構	計算的 MW	測量的MW
258		394.479	395.2
259		395.467	396.3
260		406.494	407.4
261		407.522	408.4
262		408.51	409.4

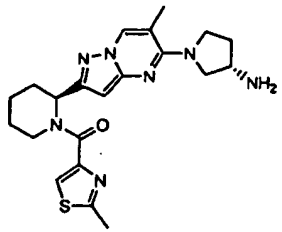
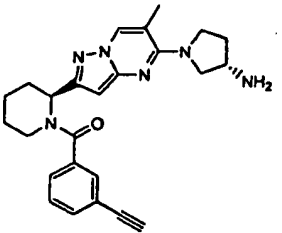
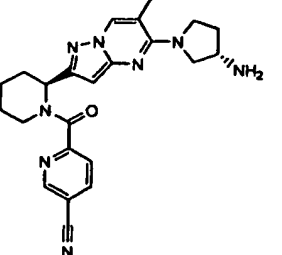
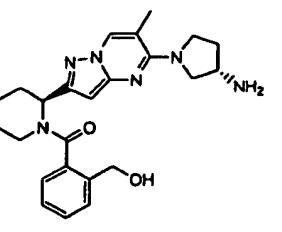
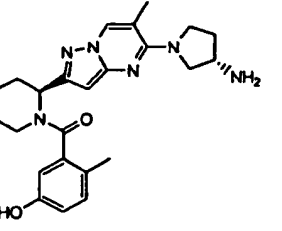
263		408.51	409.4
264		409.494	410.4
265		409.494	410.3
266		409.494	410.3
267		410.544	411.3

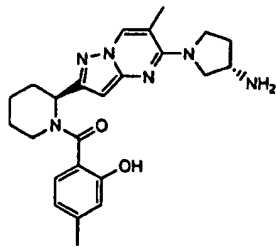
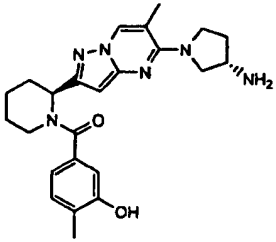
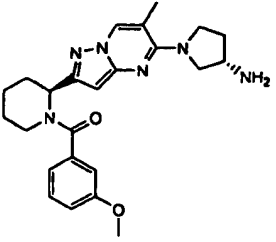
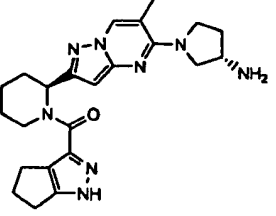
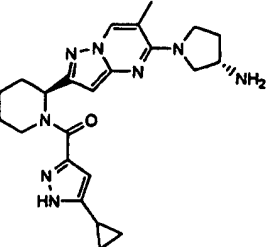
268		411.532	412.3
269		411.532	412.3
270		411.532	412.3
271		412.52	413.3
272		419.533	420.4

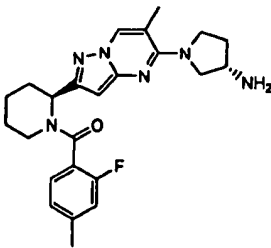
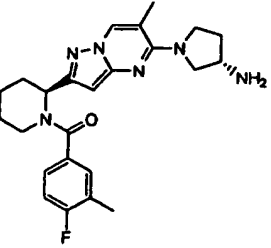
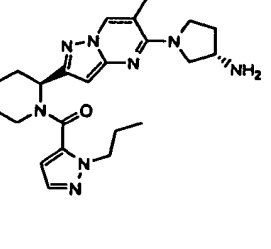
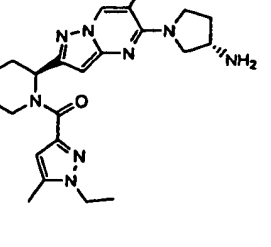
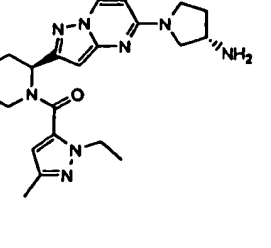
273		419.533	420.4
274		420.517	421.4
275		420.521	421.4
276		421.509	422.4
277		422.508	423.4

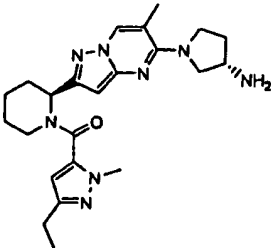
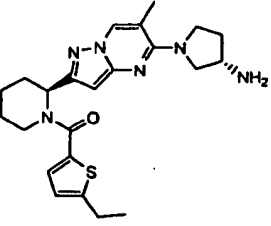
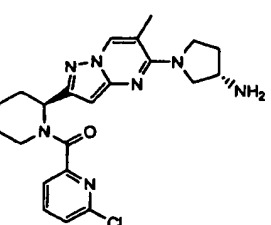
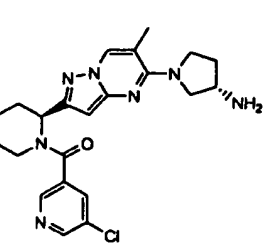
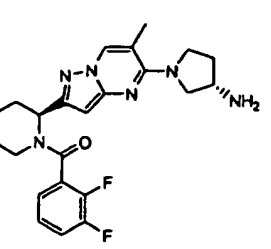
278		422.537	423.6
279		422.537	423.4
280		422.537	423.4
281		422.537	423.4
282		423.496	424.3

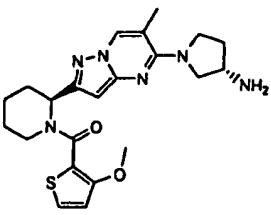
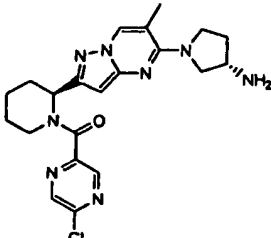
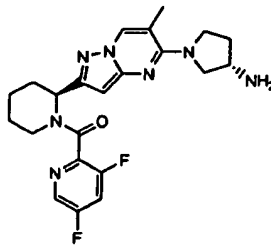
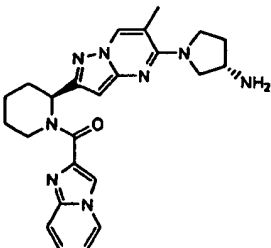
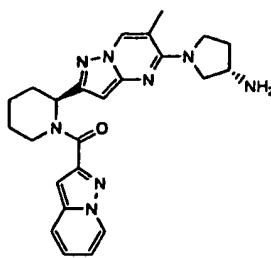
283		423.521	424.4
284		423.521	424.4
285		423.525	424.4
286		424.571	425.3
287		425.559	426.3

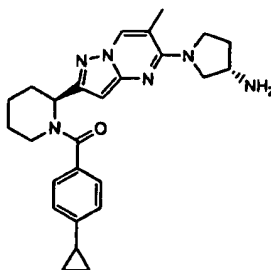
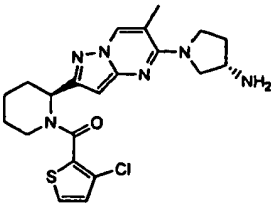
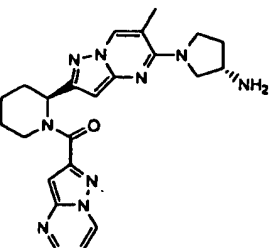
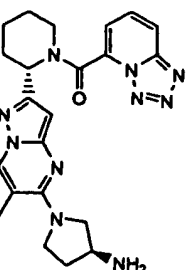
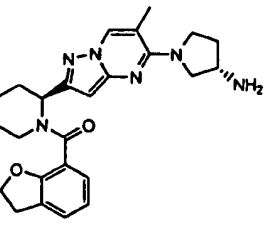
288		425.559	426.3
289		428.54	429.4
290		430.516	431.4
291		434.544	419.4
292		434.544	435.4

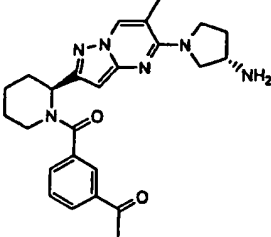
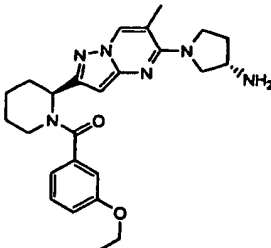
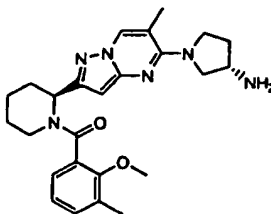
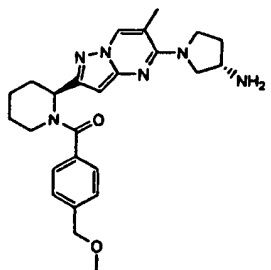
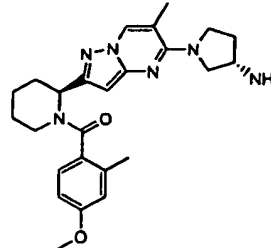
293		434.544	435.4
294		434.544	435.4
295		434.544	435.4
296		434.548	435.4
297		434.548	435.4

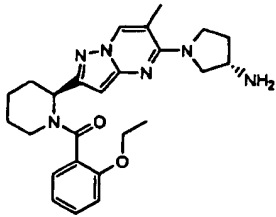
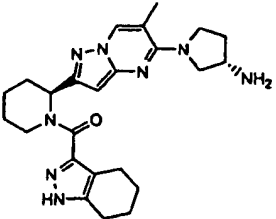
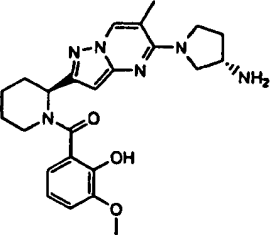
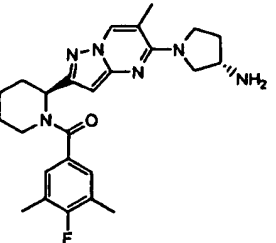
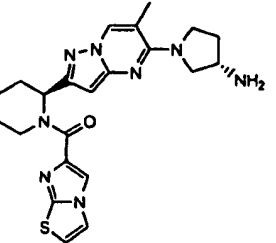
298		436.535	437.4
299		436.535	437.4
300		436.564	437.4
301		436.564	437.4
302		436.564	437.4

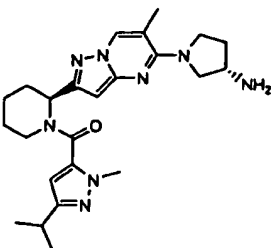
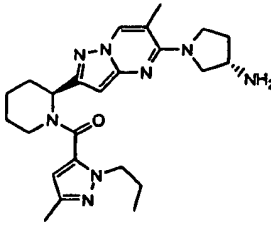
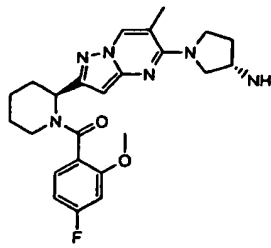
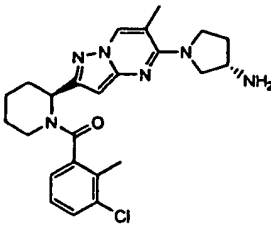
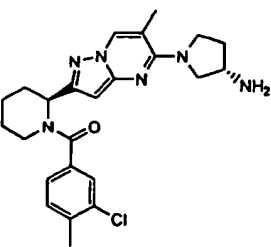
303		436.564	437.4
304		438.598	439.3
305		439.951	440.3
306		439.951	440.3
307		440.498	441.4

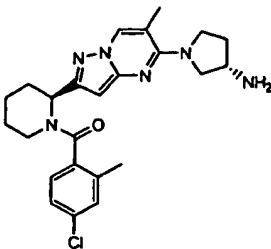
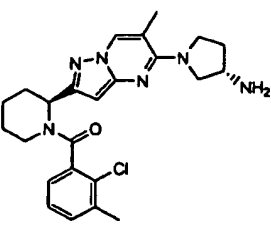
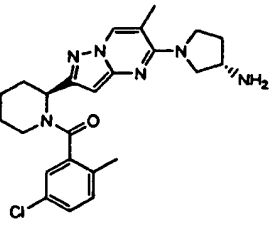
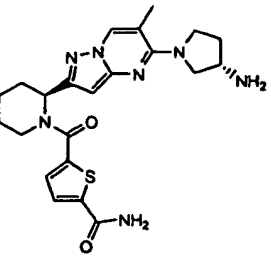
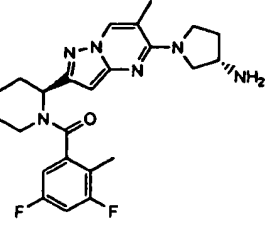
308		440.57	441.3
309		440.939	441.3
310		441.486	442.3
311		444.543	445.4
312		444.543	445.4

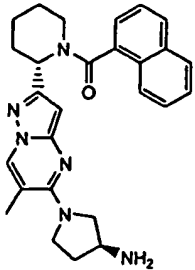
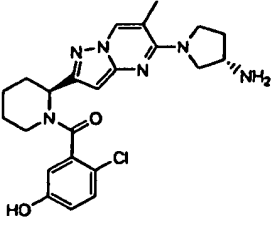
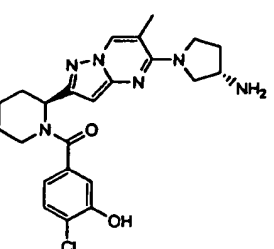
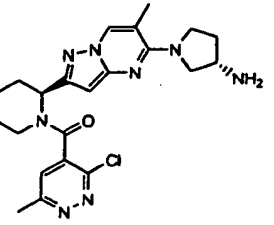
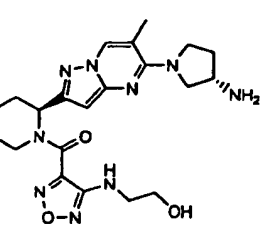
313		444.583	445.4
314		444.989	445.3
315		445.531	446.4
316		446.519	447.4
317		446.555	447.4

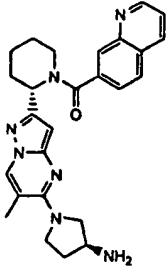
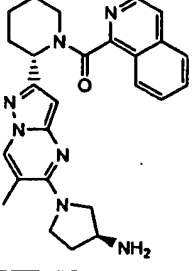
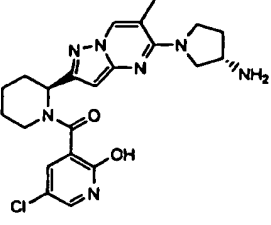
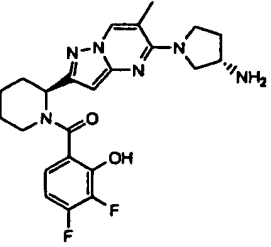
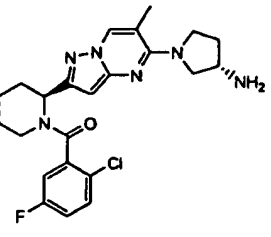
318		446.555	447.4
319		448.571	449.4
320		448.571	449.4
321		448.571	449.4
322		448.571	449.4

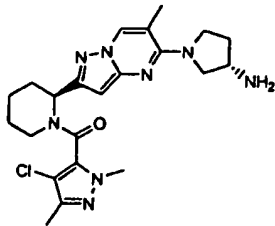
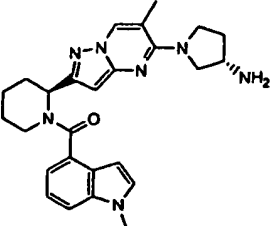
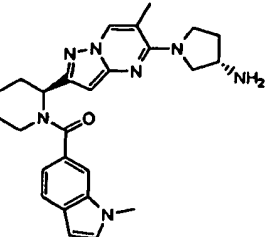
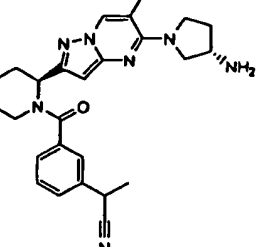
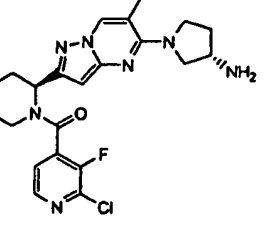
323		448.571	449.4
324		448.575	449.4
325		450.543	451.4
326		450.562	451.4
327		450.569	451.4

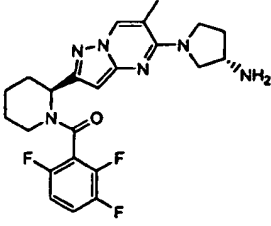
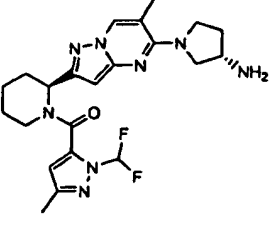
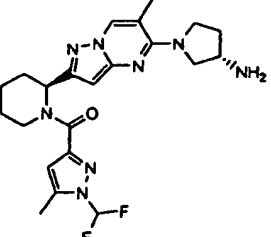
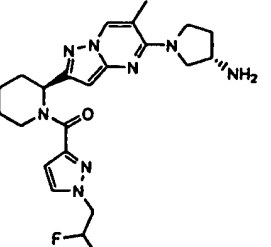
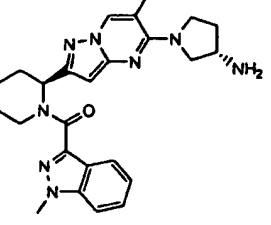
328		450.591	451.4
329		450.591	451.4
330		452.534	453.4
331		452.99	453.4
332		452.99	453.4

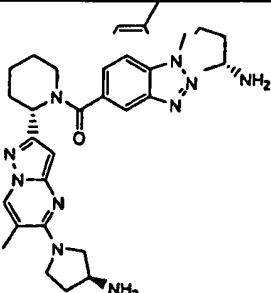
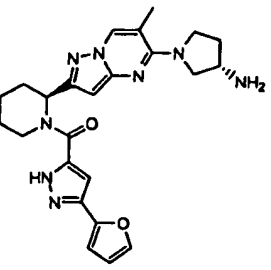
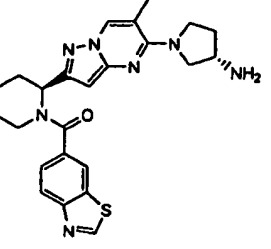
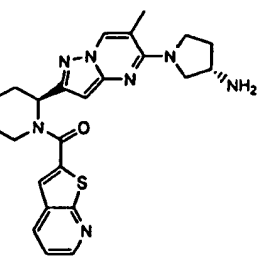
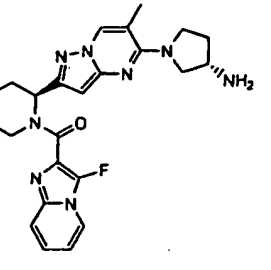
333		452.99	453.4
334		452.99	453.4
335		452.99	453.4
336		453.569	454.4
337		454.525	455.4

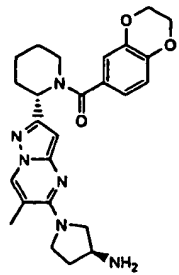
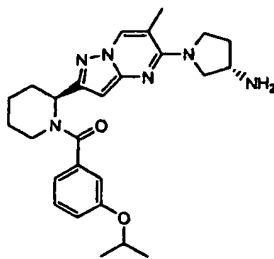
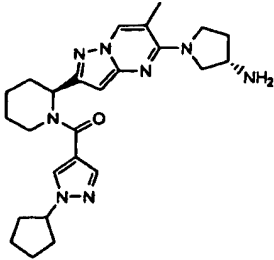
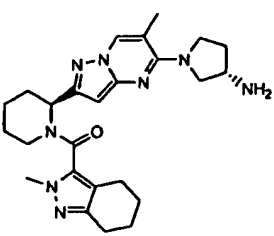
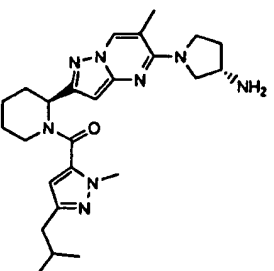
338		454.578	455.4
339		454.962	455.3
340		454.962	455.3
341		454.966	455.3
342		455.523	456.4

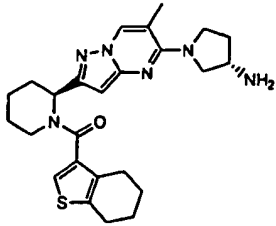
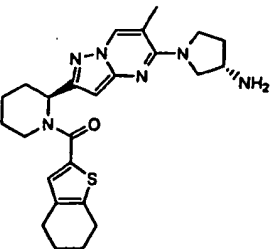
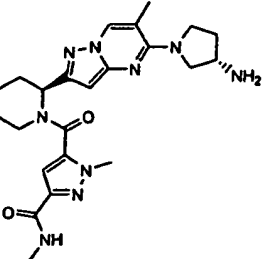
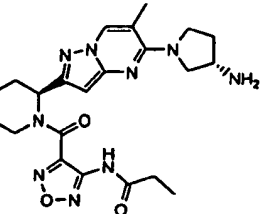
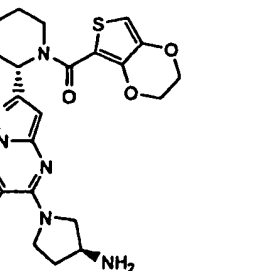
343		455.566	456.4
344		455.566	456.4
345		455.95	456.3
346		456.497	457.3
347		456.953	457.3

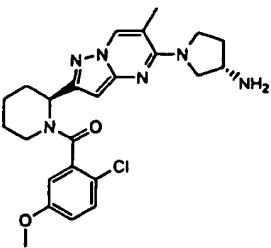
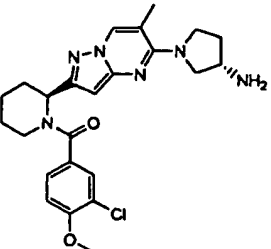
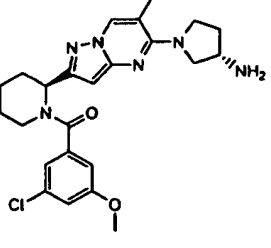
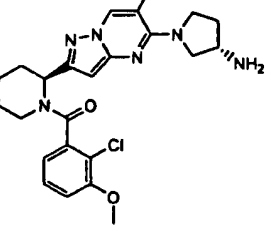
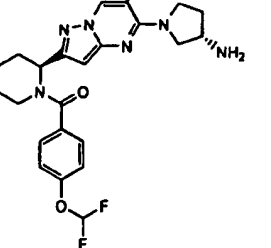
348		456.982	457.4
349		457.582	458.4
350		457.582	458.5
351		457.582	458.4
352		457.941	458.3

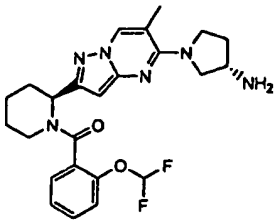
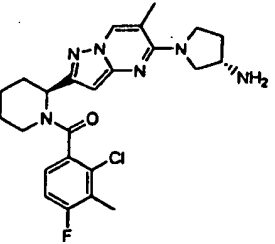
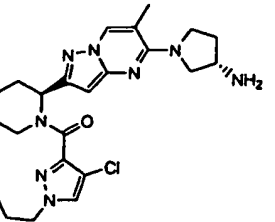
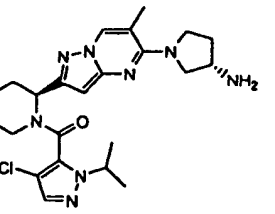
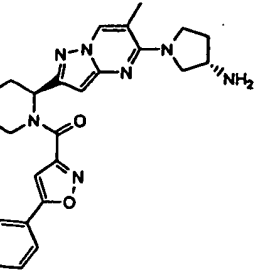
353		458.488	459.4
354		458.517	459.4
355		458.517	459.4
356		458.517	459.4
357		458.57	459.4

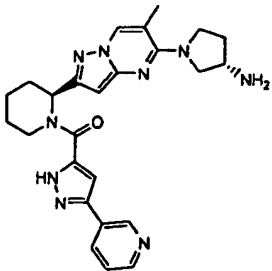
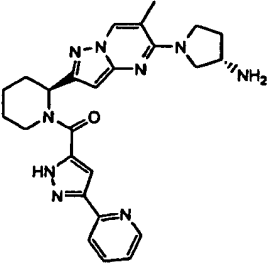
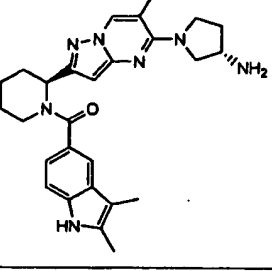
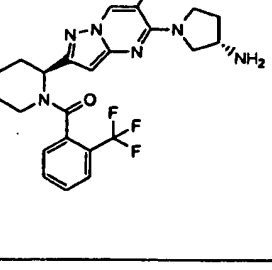
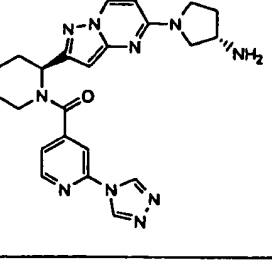
358		459.558	460.3
359		459.558	460.4
360		460.542	461.4
361		461.592	462.3
362		461.592	462.4
363		462.533	463.4

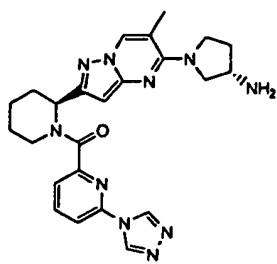
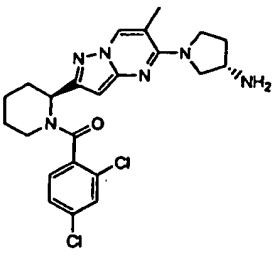
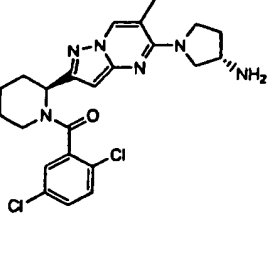
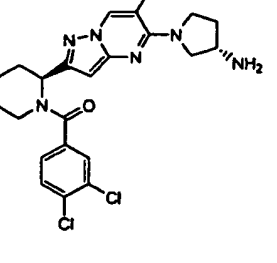
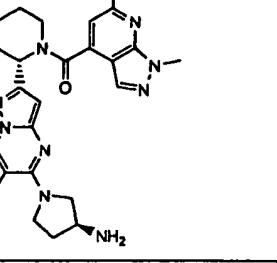
364		462.554	463.4
365		462.598	463.4
366		462.602	463.4
367		462.602	463.4
368		464.618	465.5

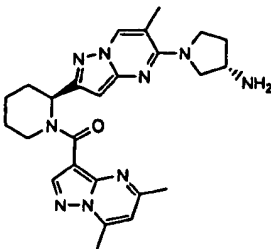
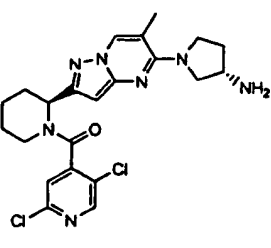
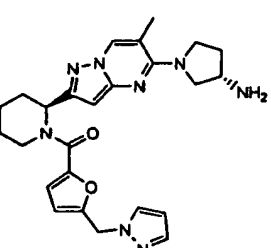
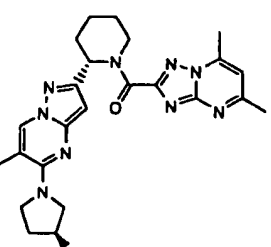
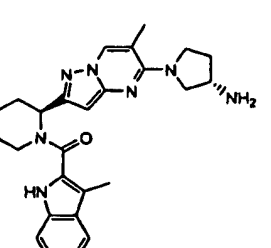
369		464.636	465.4
370		464.636	465.4
371		465.562	466.4
372		467.534	468.4
373		468.58	469.4

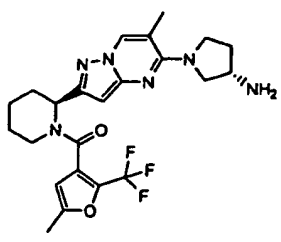
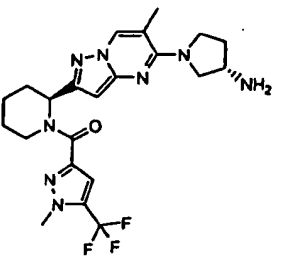
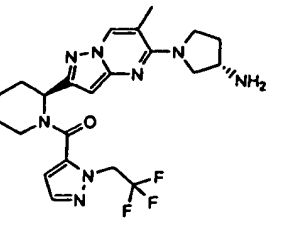
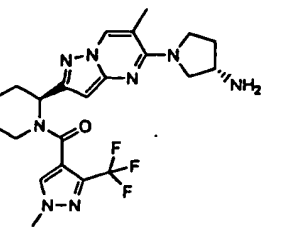
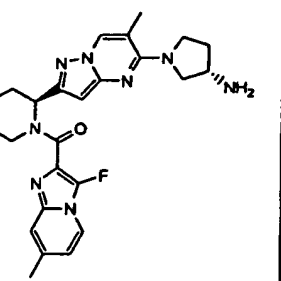
374		468.989	469.4
375		468.989	469.4
376		468.989	469.4
377		468.989	469.4
378		470.524	471.4

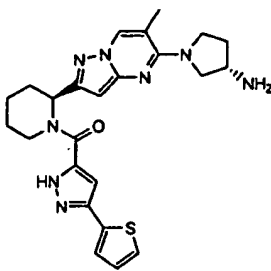
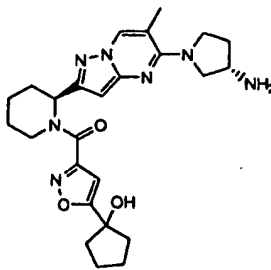
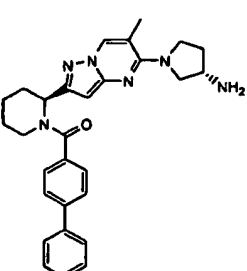
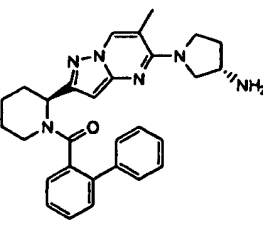
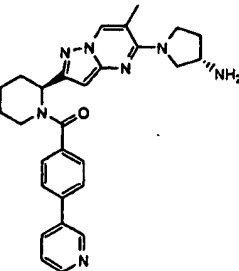
379		470.524	471.4
380		470.98	471.4
381		471.009	471.4
382		471.009	471.4
383		471.565	472.4

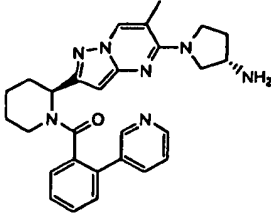
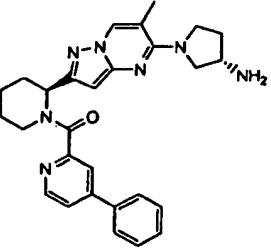
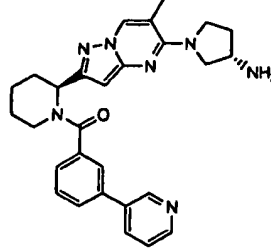
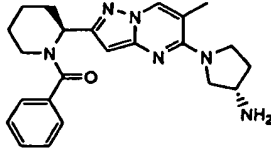
384		471.569	472.4
385		471.569	472.5
386		471.609	472.5
387		472.515	473.4
388		472.557	473.4

389		472.557	473.4
390		473.408	473.2
391		473.408	473.3
392		473.408	473.3
393		473.585	474.4

394		473.585	474.4
395		474.396	474.3
396		474.569	475.4
397		474.573	475.4
398		475.572	476.4

399		476.503	477.4
400		476.507	477.5
401		476.507	477.4
402		476.507	477.5
403		476.56	477.4

404		476.607	477.3
405		479.585	480.4
406		480.616	481.4
407		480.616	481.5
408		481.604	482.4

409		481.604	482.4
410		481.604	482.4
411		481.604	482.4
412		404.5	405.4

抗病毒活性

本發明的另一方面係關於抑制病毒感染的方法，其包括用本發明之組成物治療疑需要此抑制之樣品或受試者之步驟。

在本發明之上下文內，疑含有病毒之樣品包括天然或人工製造材料如活有機體；組織或細胞培養物；生物樣品如生物材料樣品（血液、血清、尿、腦脊髓液、眼淚、痰、唾液、組織樣品、和諸如此類者）；實驗試樣品；食物、水、或空氣樣品；生物產物樣品如細胞的萃取物，特別是合成所欲之糖蛋白類的重組細胞；和諸如此類者。典型地，樣品將被疑含有引起病毒感染之有機體，常常為病原生物如腫瘤病毒。樣品可被包含於任何介質中，該介質包括水和有機溶劑\水混合物。樣品包括活有機體如人類、和人工製造的材料如細胞培養物。

若想要，施用組成物之後，可藉由任何方法觀察到本發明化合物的抗病毒活性，該方法包括偵測此活性之直接和間接方法。偵測此活性之定量、定性、和半定量方法皆被預期。典型地，應用一種上述篩選方法，然而，亦可應用任何其他方法如觀察活有機體的生理特性。

可使用已知的標準篩選實驗方案測量本發明化合物的抗病毒活性。例如，可使用下面一般實驗方案測量化合物的抗病毒活性。

呼吸道合胞病毒(RSV)抗病毒活性和細胞毒性試驗

抗-RSV 活性

使用試管內細胞保護試驗於 Hep2 細胞內測量抵抗 RSV 之抗病毒活性。於此試驗中，抑制病毒複製之化合物展現抵抗病毒引起的細胞死亡之細胞保護效果，使用細胞存活試劑定量該化合物。所使用之方法類似於前面公開文獻所述之方法 (Chapman et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, 51(9): 3346-53.)。

Hep2 細胞得自 ATCC (Manassas, VI)且保持在有補充 10%胎牛血清和盤尼西林/鏈黴素之 MEM 培養基中。細胞一星期繼代培養 2 次，且保持在次匯合(subconfluent)階段。滴定 RSV 菌株 A2 的市售貯存液 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD)，之後測試化合物以測定在 Hep2 細胞內產生所欲之細胞病變效果的病毒貯存液之適當稀釋液。

關於抗病毒試驗，在試驗之前，將 Hep2 細胞播種在 96-井盤 24 小時，其密度為 3,000 細胞/井。在個別的 96-井盤，待測試之化合物連續地稀釋於細胞培養基中。每一測試化合物係以 3 倍連續稀釋增加方式製備 8 種濃度，且將每一稀釋液以 100 μ L/井和以一式兩份方式移至有播種 Hep2 細胞的盤。隨後，以細胞培養基製備前面滴定所測定之病毒貯存液的適當稀釋液，且以 100 μ L/井加到含有細胞和經連續稀釋的化合物之試驗盤。每一盤包括 3 井的受感染未經處理之細胞和 3 井未受感染的細胞，其分別充當 0%和 100%病毒抑制對照組。在用 RSV 感染之後，試

驗盤在組織培養培育箱內培育 4 天。培育之後，使用細胞 TiterGlo 試劑 (Promega, Madison, WI) 測定 RSV 引起的細胞病變效果，接著用和冷光讀出裝置讀取數據。計算每一測試化合物相對於 0% 和 100% 抑制對照組的抑制百分比，且藉由非線性迴歸測定每一化合物的 EC₅₀ 值，係為抑制 50% 的 RSV 引起的細胞病變效果的濃度。使用立貝維爾 (Ribavirin) (購自 Sigma, St. Louis, MO) 作為抗病毒活性之陽性對照組。

亦使用 384 井格式測試化合物抵抗 Hep2 細胞內 RSV 的抗病毒活性。化合物稀釋於 DMSO，係以 3 倍增加方式使用 10 步驟連續稀釋方式，每一稀釋液經由自動化 4 個相鄰複製。每一稀釋盤測試 8 種化合物。0.4 μL 的經稀釋化合物經由 Biomek 加到 384-井盤 (Nunc 142761 or 164730 w/lid 264616)，該井盤含有 20 μL 培養基 (Mediatech Inc. MEM 有補充麩胺酸、10% FBS 和 Pen/Strep)。DMSO 和適當的陽性對照組化合物，例如 80 μM GS-329467 或 10 μM 427346，分別用於 100% 和 0% 細胞死亡對照組。

Hep2 細胞 (1.0×10^5 細胞/ml) 係以批次方式如上地予以製備至至少 40 ml，其超過樣品盤的數目 (8 ml 細胞混合/盤)，且用供應商 (ABI) 所提供之 RSV 菌株 A2 感染至 MOI 感染復數為 1:1000 (病毒:細胞 #) 或 1:3000 (體積病毒:細胞體積)。添加病毒之後，立即使用 uFlow 分配器將經 RSV 感染之 Hep2 細胞懸浮液以 20 μl/井方式加到每一上段所述 384-井盤，得到最終體積為 40 μL/井，每一

并有 2000 個受感染的細胞。盤接著在 37°C 和 5% CO₂ 培育 5 天。培育之後，盤在生物安全櫃內平衡至室溫達 1.5 小時，且將 40 µL Cell-Titer Glo 存活試劑 (Promega) 經由 uFlow 加到每一井中。在 10-20 分鐘培育之後，使用 EnVision 或 Victor Luminescence 盤讀取機 (Perkin-Elmer) 讀取盤。數據接著在 Bioinformatics 入口網站在 RSV Cell Infectivity 和 8-盤 EC50-Hep2-384 或 8-盤 EC50-Hep2-Envisiong 實驗方案下上載和分析。

使用 Pipeline Pilot (Accelrys, Inc., Version 7.0) 分析試驗中所產生之多點數據，以產生基於最小平方擬合 4-參數曲線之劑量反應曲線。所產生之曲線方程式接著用於計算在特定濃度的 % 抑制作用。基於曲線 % 抑制作用的底值和頂值分別標準化成 0% 和 100%，調整表內所記載之 % 抑制作用。

式 I-IX 之化合物抵抗 RSV 引起的細胞病變效果的代表性活性顯示於下表，其中 A = 0.1-100 nM 之 EC₅₀，B = 101-1000 nM 之 EC₅₀，和 C = 1001-10,000 nM 之 EC₅₀。

化合物#	%抑制作用在1uM	%抑制作用在 0.5uM	EC50 / nM
1	34	70	B
2	46	36	B
3	70	40	B
4	99	66	B
5	79	66	B
6	99	96	A
7	98	93	A
8	94	81	B
9	63	49	B
10	99	94	A
11	99	98	A
12	90	64	B
13	97	91	A
14	98	96	A
15	42	30	B
16	97	89	A
17	97	75	B
18	89	94	B
19	84	67	B
20	53	7	C
21	10	4	C
22	99	95	A
23	100	94	A
24	25	11	C
25	96	92	A
26	99	95	A
27	63	35	B
28	95	73	B
29	100	100	A
30		99	B
31	99	65	A
32		99	A
33		98	A
34		91	A
35		96	A
36		90	A
37		100	A
38		3	>10000

39		100	A
40		100	A
41		95	A
42		100	A
43		100	A
44		100	A
45		100	A
46		100	A
47		100	A
48		99	A
49		98	A
50		100	A
51		98	A
52		100	A
53		98	A
54		100	A
55		100	A
56		100	A
57		100	A
58		99	A
59		100	A
60		100	A
61		100	A
62		100	A
63		98	A
64		98	A
65		100	A
66		99	A
67		100	A
68		100	A
69		100	A
70		99	A
71		95	A
72		98	A
73		99	A
74		100	A
75		100	A
76		100	A
77		100	A
78		98	A
79		100	A
80		100	A
81		100	A
82		100	A

83		98	A
84		100	A
85		100	A
86		99	A
87		84	B
88		98	A
89		100	A
90		99	A
91		100	A
92		100	A
93		100	A
94		100	A
95		100	A
96		97	A
97		100	A
98		98	A
99		99	A
100		96	A
101		100	A
102		98	A
103		98	A
104		100	A
105		100	A
106		100	A
107		100	A
108		100	A
109		100	A
110		100	A
111		95	A
112		97	A
113		100	A
114		100	A
115		100	A
116		98	A
117		99	A
118		99	A
119		98	A
120		100	A
121		97	A
122		99	A
123		99	A
124		100	A
125		100	A
126		100	A

127		99	A
128		98	A
129		100	A
130		100	A
131		100	A
132		97	A
133		96	A
134		98	A
135		100	A
136		100	A
137		100	A
138		100	A
139		99	A
140		100	A
141		95	A
142		100	A
143		100	A
144		99	A
145		99	A
146		99	A
147		98	A
148		100	A
149		98	A
150		97	A
151		99	A
152		100	A
153		100	A
154		100	A
155		100	A
156		100	A
157		100	A
158		100	A
159		100	A
160		100	A
161		100	A
162		100	A
163		100	A
164		100	A
165		100	A
166		100	A
167		100	A
168		100	A
169		100	A
170		100	A

171		100	A
172		100	A
173		100	A
174		100	A
175		100	A
176		100	A
177		99	A
178		100	A
179		100	A
180		100	A
181		100	A
182		87	A
183		100	A
184		100	A
185		100	A
186		100	A
187		100	A
188		100	A
189		100	A
190		100	A
191		100	A
192		100	A
193		100	A
194		100	A
195		100	A
196		100	A
197		100	A
198		95	A
199		89	A
200		95	A
201		64	B
202		100	A
203		86	B
204		98	A
205		91	A
206		99	A
207		96	A
208		95	A
209		88	B
210		81	B
211		100	A
212		88	A
213		99	A
214		100	A

215		99	A
216		100	A
217		89	B
218		72	B
219		100	A
220		100	A
221		100	A
222		100	A
223		100	A
224		100	A
225		100	A
226		100	A
227		100	A
228		100	A
229		100	A
230		100	A
231		98	A
232		100	A
233		100	A
234		100	A
235		99	A
236		98	A
237		99	A
238		100	B
239		36	B
240		71	B
241		99	A
242		72	B
243		95	B
244		88	A
245		92	B
246		98	A
247		94	B
248		100	A
249		86	A
250		90	A
251		73	B
252		92	A
253		88	B
254		90	B
255		96	A
256		87	A
257		93	A
258		100.0	A

259		28.0	C
260		99.0	A
261		81.0	B
262		100.0	A
263		99.0	A
264		53.0	B
265		100.0	A
266		100.0	A
267		99.0	A
268		76.0	B
269		90.0	A
270		82.0	B
271		97.0	A
272		100.0	A
273		100.0	A
274		100.0	A
275		100.0	A
276		90.0	B
277		98.0	A
278		99.0	A
279		63.0	B
280		60.0	B
281		37.0	B
282		100.0	A
283		99.8	A
284		97.8	A
285		100.0	A
286		100.0	A
287		n.d.	C
288		100.0	A
289		100.0	A
290		993.0	A
291		88.0	A
292		59.0	B
293		64.0	B
294		14.0	C
295		97.0	B
296		49.0	B
297		95.0	A
298		21.0	B
299		n.d.	n.d.
300		99.0	A
301		100.0	A
302		100.0	A

303		100.0	A
304		100.0	A
305		100.0	A
306		100.0	A
307		100.0	A
308		100.0	A
309		100.0	A
310		100.0	A
311		100.0	A
312		100.0	A
313		100.0	A
314		100.0	A
315		100.0	A
316		100.0	A
317		100.0	A
318		100.0	A
319		100.0	A
320		100.0	A
321		100.0	A
322		100.0	A
323		100.0	A
324		n.d.	n.d.
325		98.0	A
326		100.0	A
327		100.0	A
328		99.0	A
329		98.0	A
330		68.0	B
331		99.0	A
332		100.0	A
333		99.0	A
334		100.0	A
335		99.0	A
336		78.0	B
337		n.d.	n.d.
338		72.0	B
339		99.0	A
340		100.0	A
341		75.0	A
342		79.0	B
343		60.0	B
344		100.0	A
345		100.0	A
346		100.0	A

347		100.0	A
348		99.0	A
349		100.0	A
350		83.6	B
351		100.0	A
352		100.0	A
353		100.0	A
354		87.0	B
355		96.0	A
356		100.0	A
357		82.0	B
358		100.0	A
359		100.0	A
360		66.0	B
361		88.0	A
362		100.0	A
363		99.0	A
364		99.0	A
365		100.0	A
366		100.0	A
367		94.0	A
368		58.0	B
369		91.0	A
370		99.0	A
371		100.0	A
372		38.0	B
373		99.0	A
374		100.0	A
375		99.0	A
376		100.0	A
377		99.0	A
378		48.0	B
379		100.0	A
380		80.0	B
381		100.0	A
382		99.0	A
383		99.0	A
384		48.0	B
385		n.d.	n.d.
386		97.0	A
387		77.0	B
388		100.0	A
389		98.0	A
390		86.0	B

391		99.0	A
392		95.0	A
393		99.0	A
394		100.0	A
395		100.0	A
396		99.0	A
397		3.0	C
398		99.0	A
399		100.0	A
400		100.0	A
401		100.0	A
402		99.0	A
403		100.0	A
404		100.0	A
405		99.0	A
406		98.0	A
407		92.0	A
408		59.0	B
409		99.0	A
410		n.d.	C
411		95.0	B
412		100.0	A

(n.d.未測試)

細胞毒性

以如以前針對其他細胞種類所述之類似方式 (Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008,52(2): 655-65.)，使用細胞存活試劑測定測試化合物在未受感染的 Hep2 細胞的細胞毒性和在受感染細胞的抗病毒活性。關於測定抗病毒活性，相同的實驗方案用於測量化合物細胞毒性，除了細胞未被 RSV 感染。作為替代，將無病毒之新鮮細胞培養基 (100 μ L/井) 加到有細胞和經預稀釋之化合物的試驗盤。細胞之後被培育 4 天，接著使用 CellTiter Glo 試劑和冷光讀出裝置進行細胞存活試驗。未經處理的細胞和用 50 μ g/mL 嘌呤黴素 (Sigma, St. Louis, MO) 處理的細胞分別作為 100% 和 0% 細胞存活對照組。計算每一試

驗化合物濃度相對於 0%和 100%對照組之細胞存活百分比，且藉由非線性迴歸測定 CC50 值作為減少 50%細胞存活之化合物濃度。

為了使用 384 井格式測試 Hep2 細胞內的化合物細胞毒性，化合物稀釋於 DMSO，係以 3 倍增加方式使用 10 步驟連續稀釋方式，每一稀釋液經由自動化 4 個相鄰複製。每一稀釋盤測試 8 種化合物。0.4uL 的經稀釋化合物經由 Biomek 加到 384-井盤(Nunc 142761 or 164730 w/lid 264616)，該井盤含有 20μL 培養基(Mediatech Inc. MEM 有補充麩胺酸、10% FBS 和 Pen/Strep)。50 μg/mL 嘌呤黴素和 DMSO 分別用於 100%和 0%細胞毒性對照組。

Hep2 細胞 (1.0×10^5 細胞/ml)係以 20 μl/井方式加到每一上段所述盤中，以提供總量為 2000 細胞/井，且最終體積為 40 μL/井。通常，細胞被批次式預稀釋至 1.0×10^5 細胞/mL，超過樣品盤的數目，且使用 uFlow 分配器以 20 ul/井方式加到每一試驗盤。盤接著在 37°C 和 5% CO₂ 培育 4 天。培育之後，盤在生物安全櫃內平衡至室溫達 1.5 小時，且將 40μL Cell-Titer Glo 存活試劑(Promega)經由 uFlow 加到每一井。在 10-20 分鐘培育之後，使用 EnVision 或 Victor Luminescence 盤讀取機(Perkin-Elmer)讀取盤。數據接著在 Bioinformatics 入口網站(Pipeline Pilot) 細胞毒性試驗下使用 8-盤 CC50-Hep2 或 8-盤 CC50-Hep2 Envision 實驗方案上載和分析。

上文所引用之所有出版物、專利案和專利文件皆以引

用方式納入本文中，彷彿單獨引用納入。

已描述本發明之各種特定和較佳的實施態樣和技術。
然而，熟習該技術者將理解，許多變化和修改可能被完成
且保持在本發明的精神和範圍內。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100122237

※申請日：100 年 06 月 24 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

抗病毒治療用的吡唑並[1,5-a]嘧啶類

Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines for antiviral treatment

C07D 487/04 (2006.01)

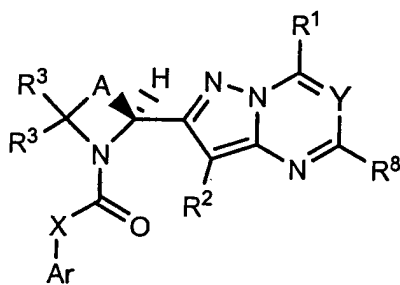
A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

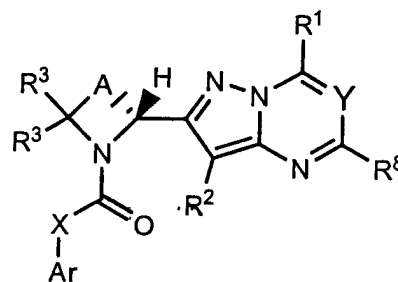
A61P 31/16 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供式 I 或式 II 之化合物：



式 I

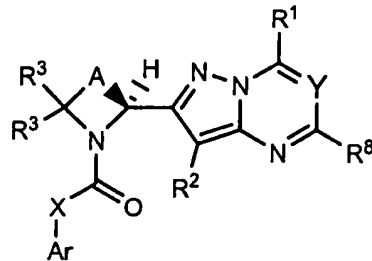


式 II

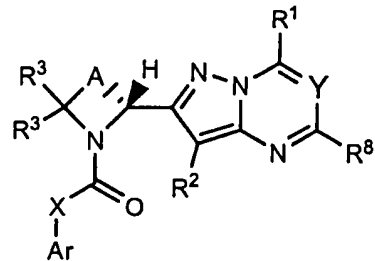
或其藥學上可接受之鹽或酯，如文中所述。化合物和其組成物係用於治療肺炎病毒亞科 (Pneumovirinae) 病毒感染。所提供之化合物、組成、和方法特別用於治療人類呼吸道合胞病毒感染。

三、英文發明摘要：

The invention provides compounds of Formula I or Formula II:



Formula I

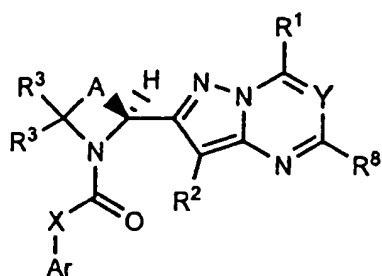


Formula II

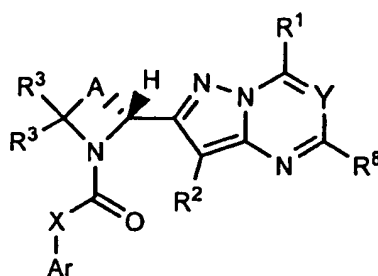
or a pharmaceutically acceptable salt or ester, thereof, as described herein. The compounds and compositions thereof are useful for treating *Pneumovirinae* virus infections. The compounds, compositions, and methods provided are particularly useful for the treatment of Human respiratory syncytial virus infections.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 或式 II 之化合物，



式 I



式 II

或其藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中該 C_2-C_{20} 雜環基或該 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

$-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、
 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20}
 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

與該 Ar 的必要(obligate)羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m$ -基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或

(C₂-C₈)炔基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基或(C₁-C₈)烷基；

R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基、(C₄-C₈)碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基(C₁-C₈)烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-；

R¹³ 為 H 或 (C₁-C₈)烷基；

R¹⁴ 為 H 或 (C₁-C₈)烷基、NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)R¹¹、NR¹¹C(O)OR¹¹、NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、NR¹¹S(O)_pR^a、-NR¹¹S(O)_p(OR¹¹)或 NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²；且

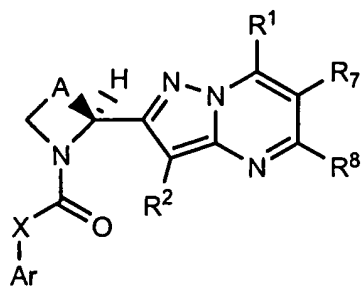
其中每個 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹ 或 R¹² 的 (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、NHR^a、SH、SR^a、S(O)_pR^a、OR^a、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、NHS(O)_pR^a

、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

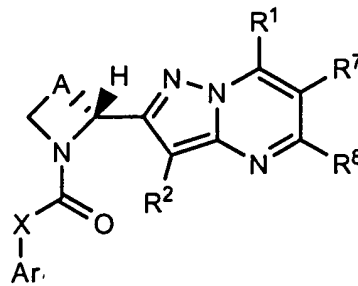
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為式 I 化合物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 各自為 H。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為式 VII 化合物或式 VIII 化合物：



式 VII



式 VIII

或其藥學上可接受之鹽或酯。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其為式 VII 化合物。

6. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^2 為 H。

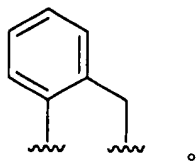
7. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其

中 R^7 為 H、鹵素或 (C_1-C_8) 烷基。

8. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 n 為 3 或 4。

9. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^4 各自獨立地為 H 或任意地經取代之 (C_1-C_8) 烷基，或在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環。

10. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 A 為 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 或結構：



11. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 A 為 $-(CH_2)_3-$ 。

12. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 X 為 $-CR^{13}(NR^{11}C(O)OR^{11})-$ 、 $-CR^{13}(NR^{11}R^{12})-$ 、 $-CR^{13}(NR^{11}S(O)_pR^a)-$ ，或 X 不存在。

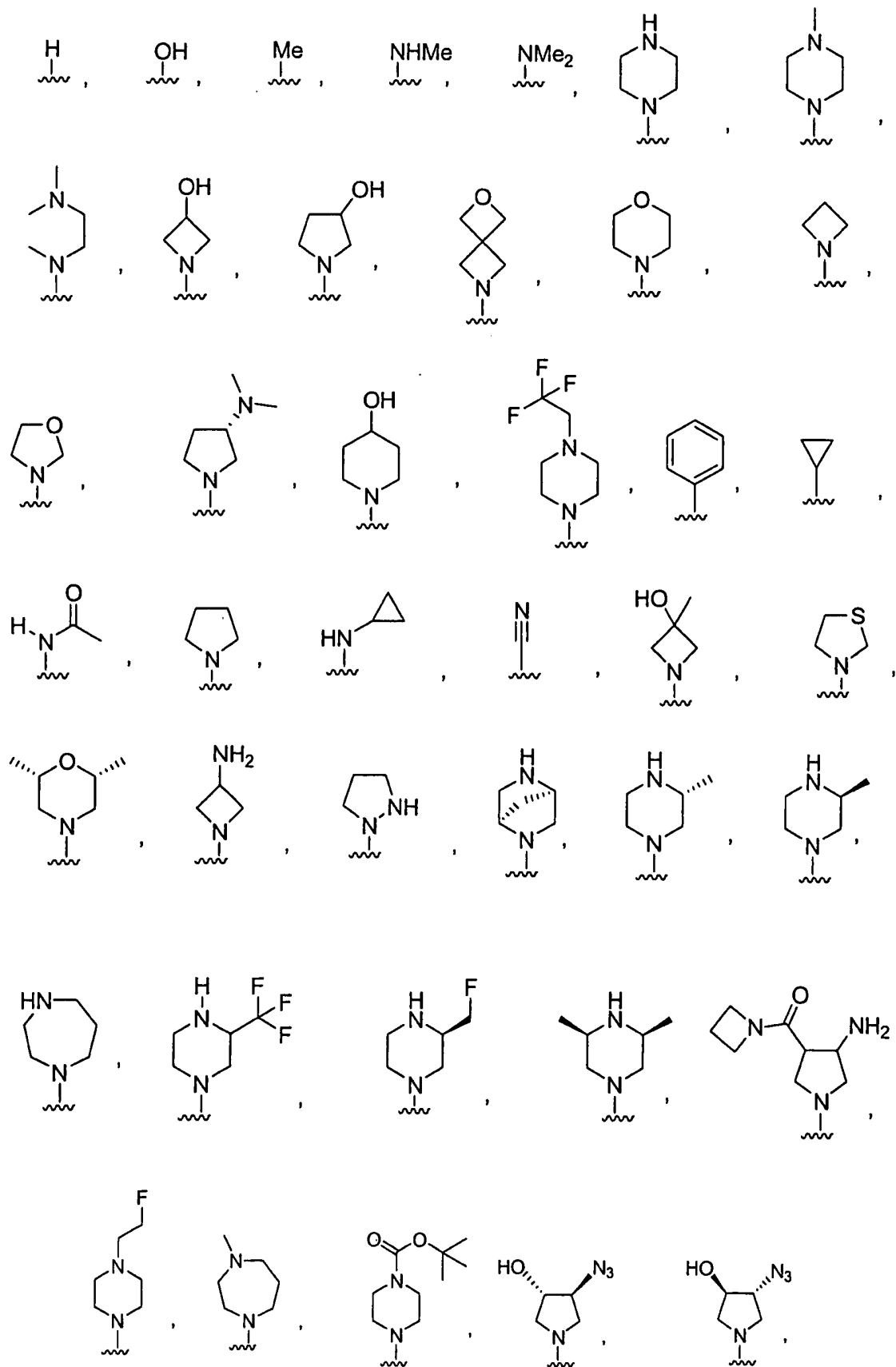
13. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 X 不存在。

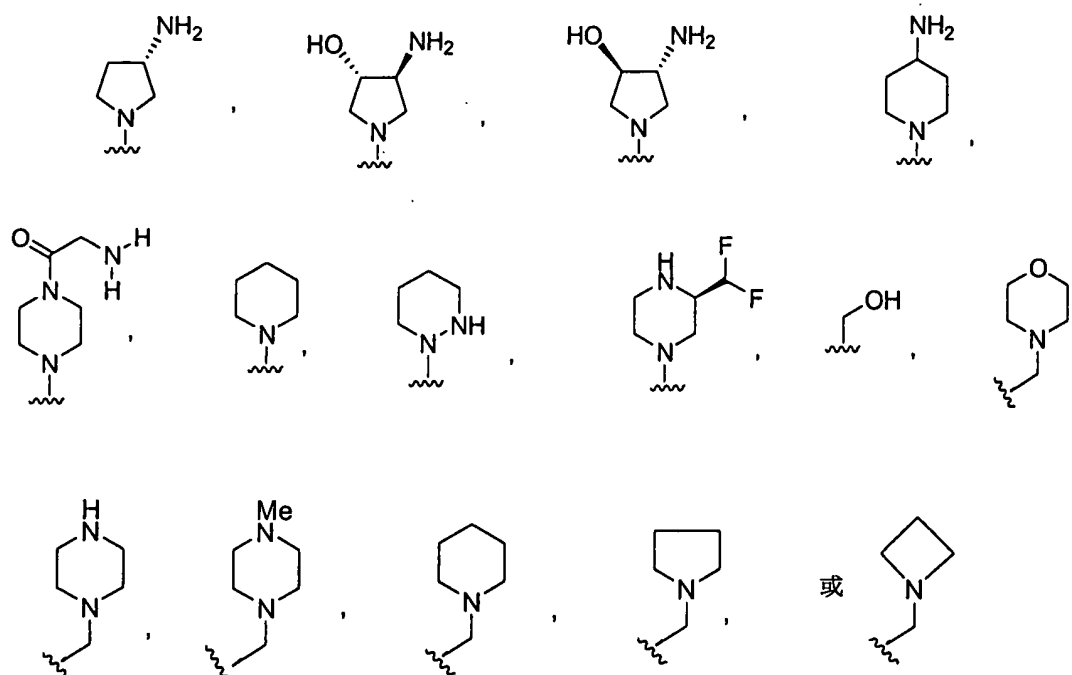
14. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^1 為 H、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、CN、 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^1 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_3-C_7) 環烷

基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

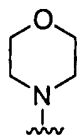
15. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^1 為 H 或 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基，其中 R^1 的任何 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

16. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^1 係選自：





17. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^1 為 H 或：



18. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 Ar 為 C_6-C_{20} 芳基，其中該 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代。

19. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 Ar 為任意地經 1 至 5 個 R^6 取代之苯基。

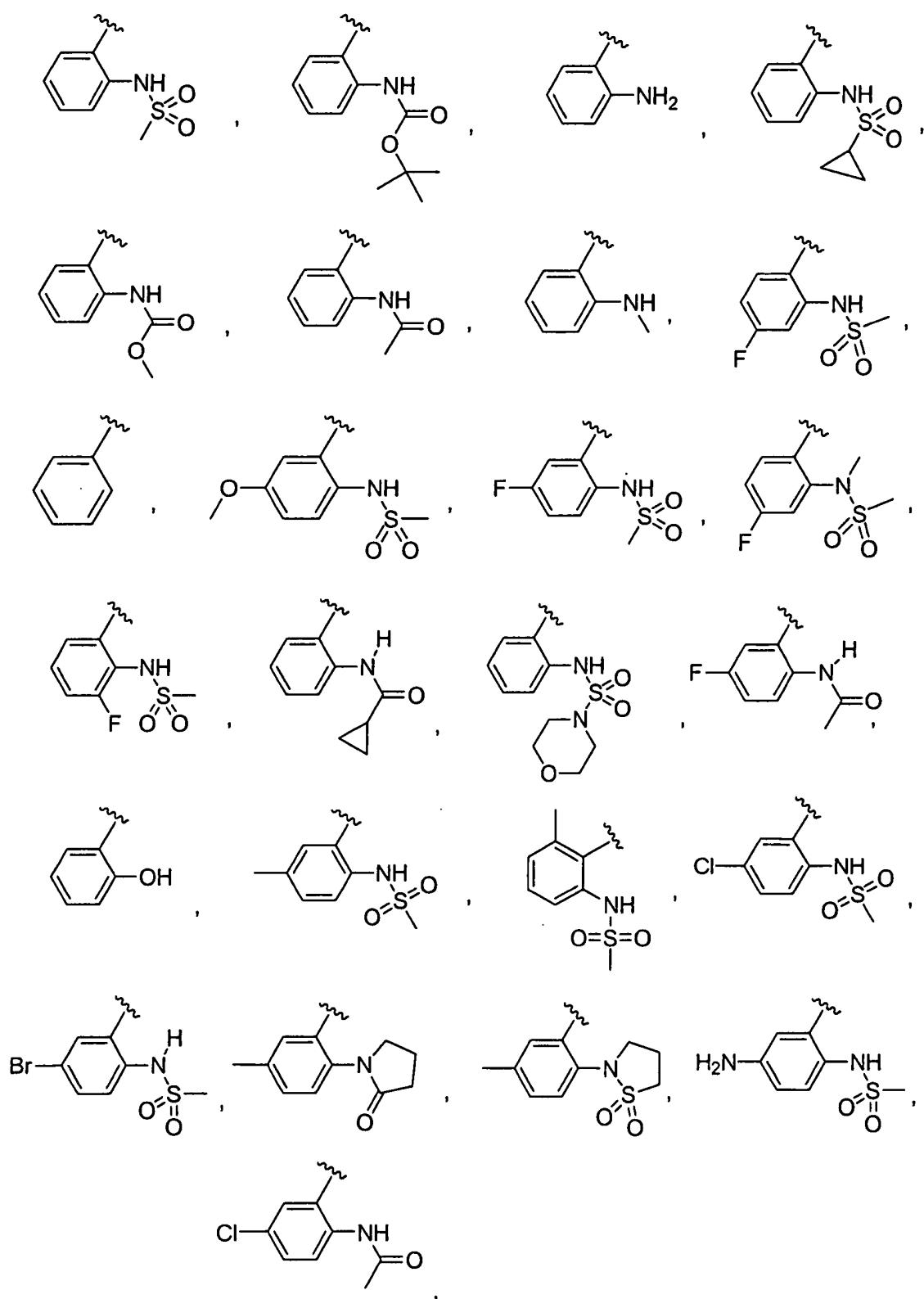
20. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^6 各自獨立地選自： OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、CN、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基和 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^6 的

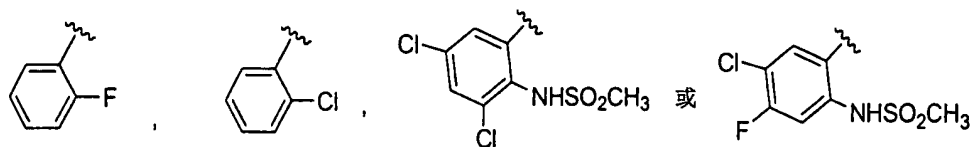
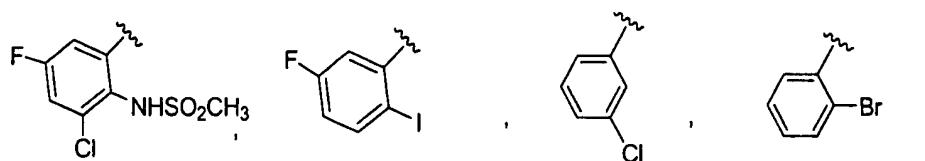
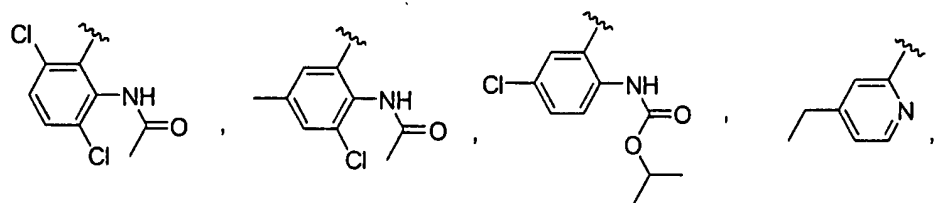
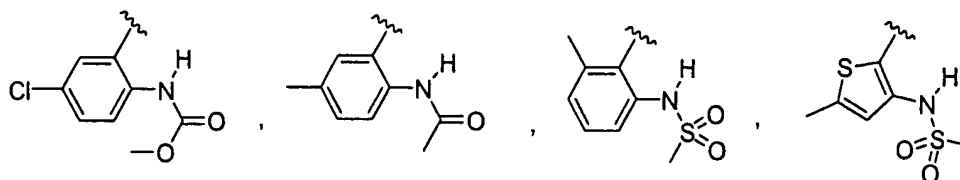
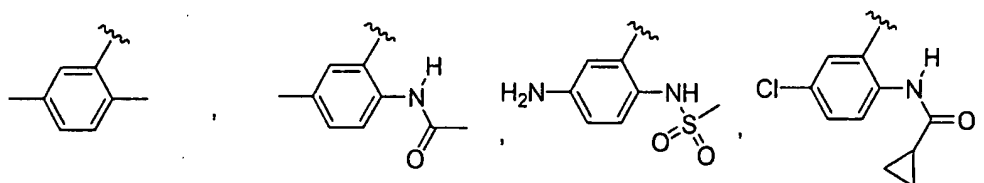
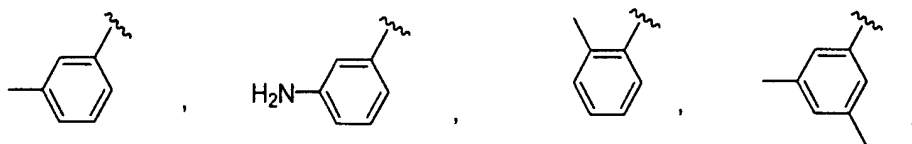
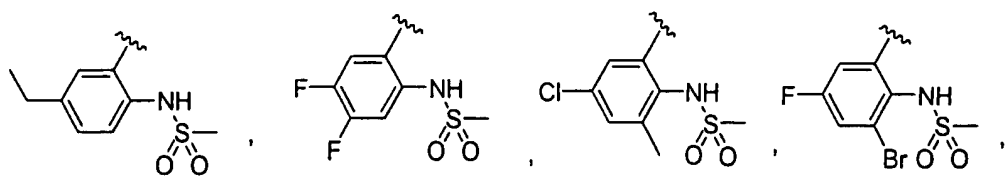
任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基和 (C_3-C_7) 環烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：

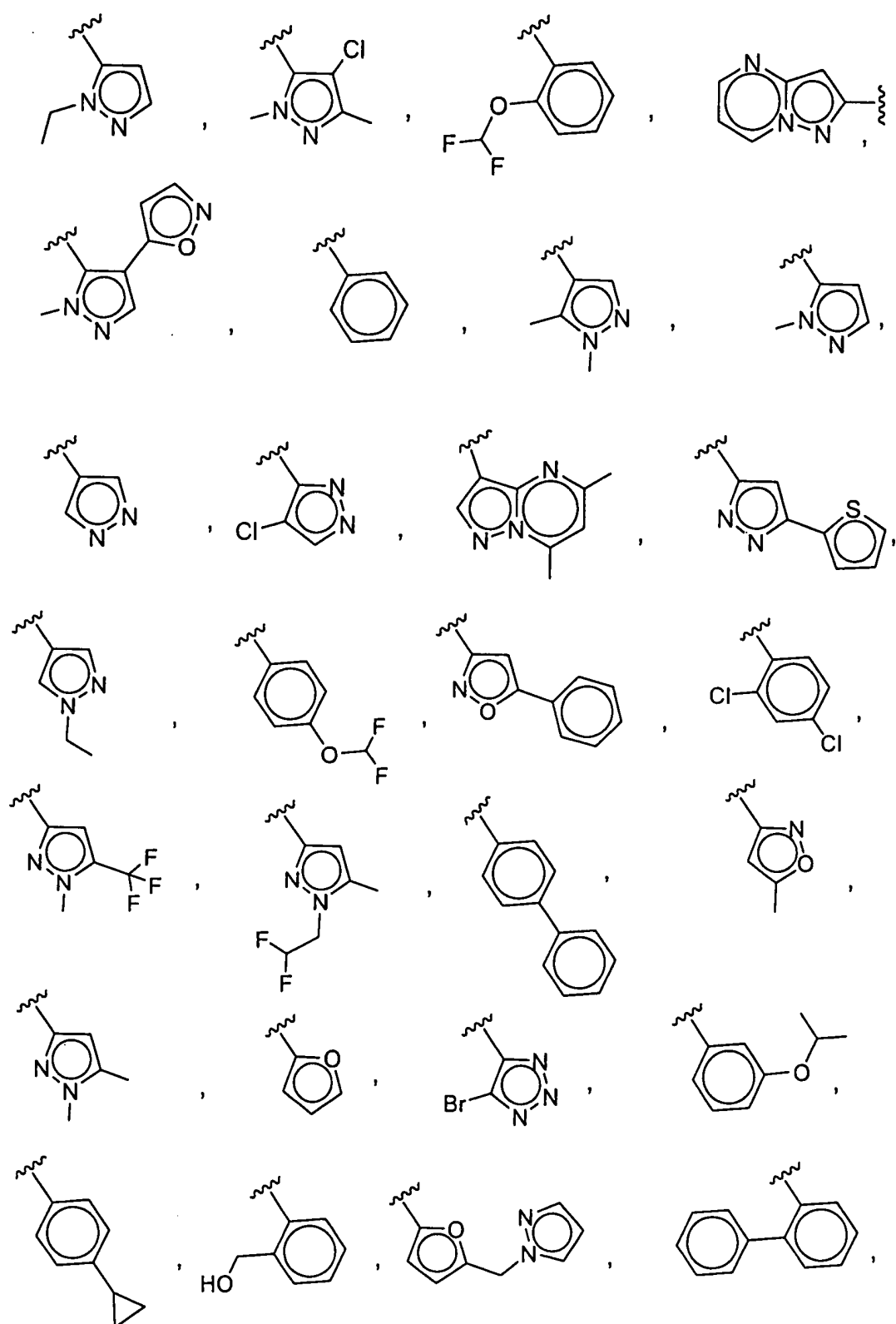
側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

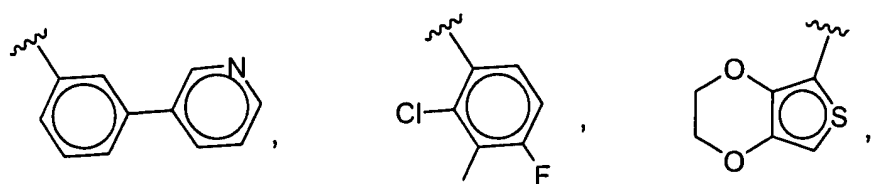
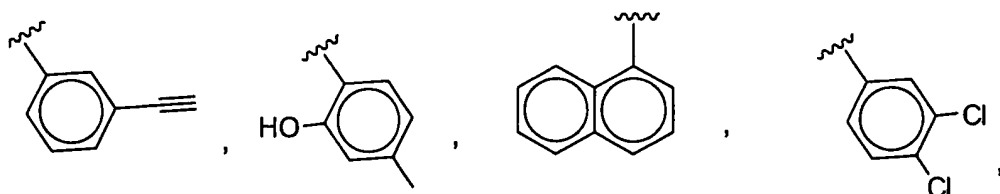
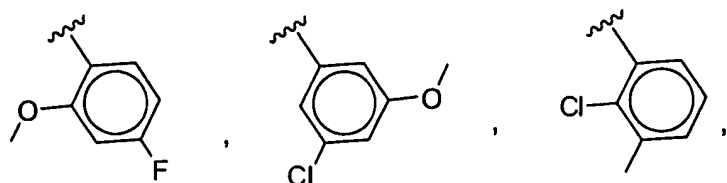
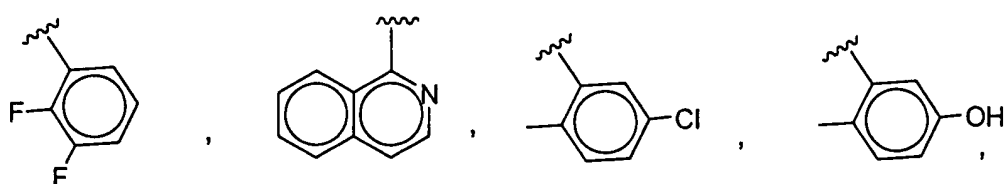
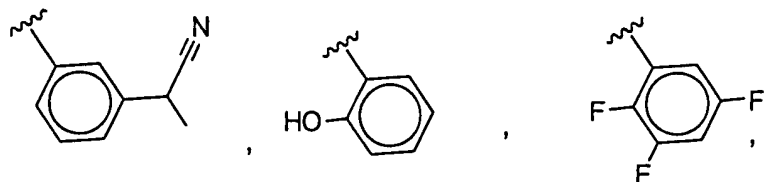
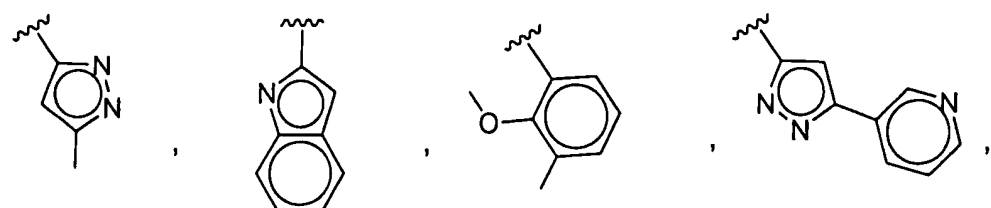
21. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^6 各自獨立地選自： $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 (C_1-C_8) 烷基和鹵素。

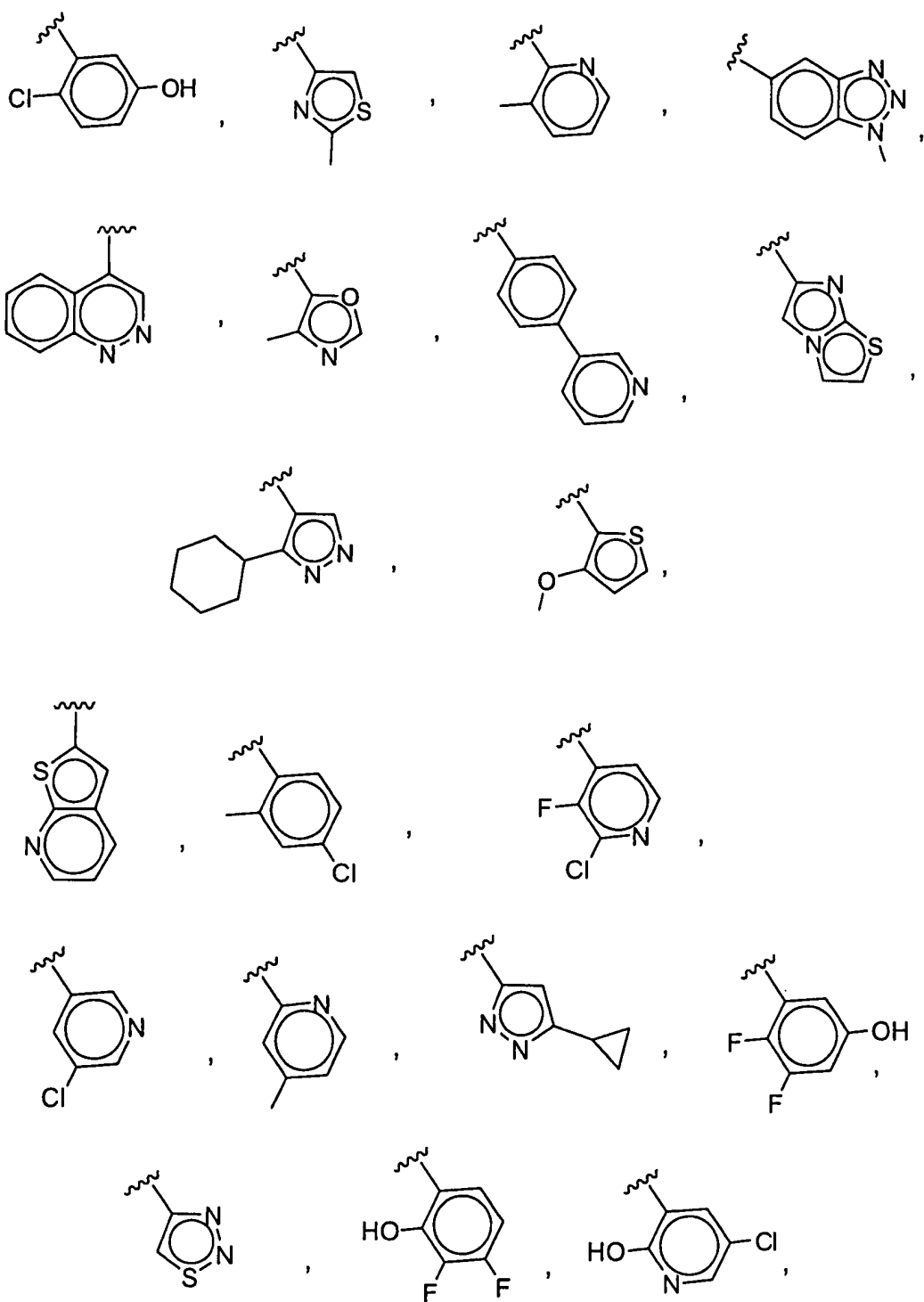
22. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 Ar 為：

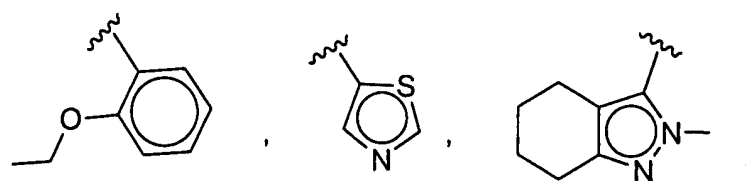
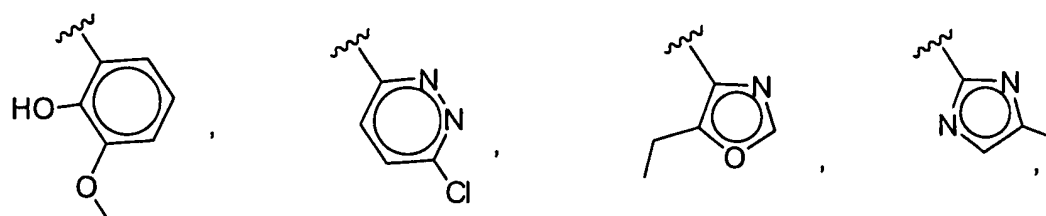
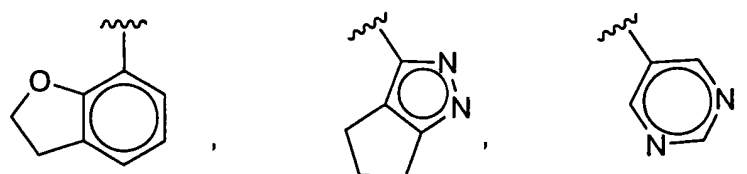
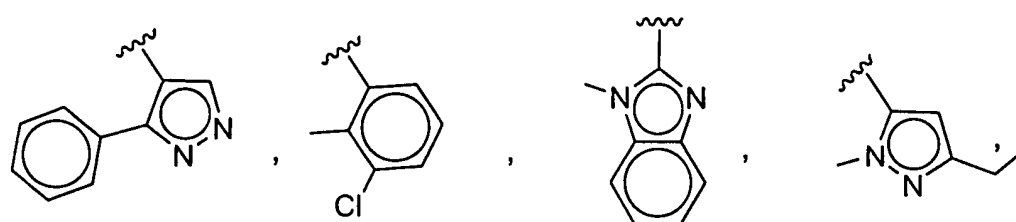
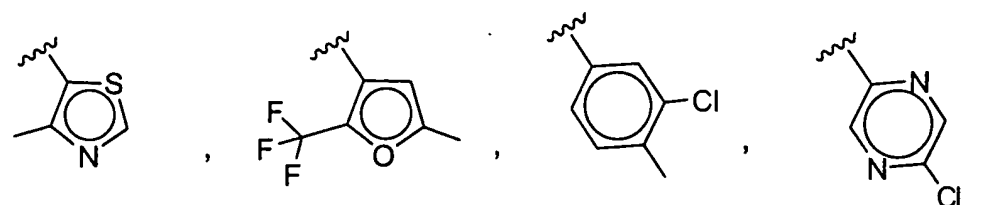
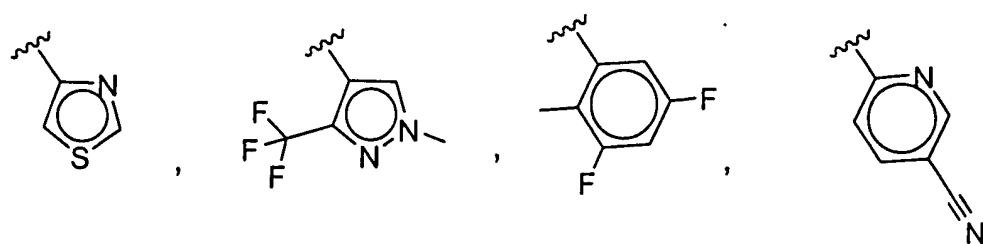


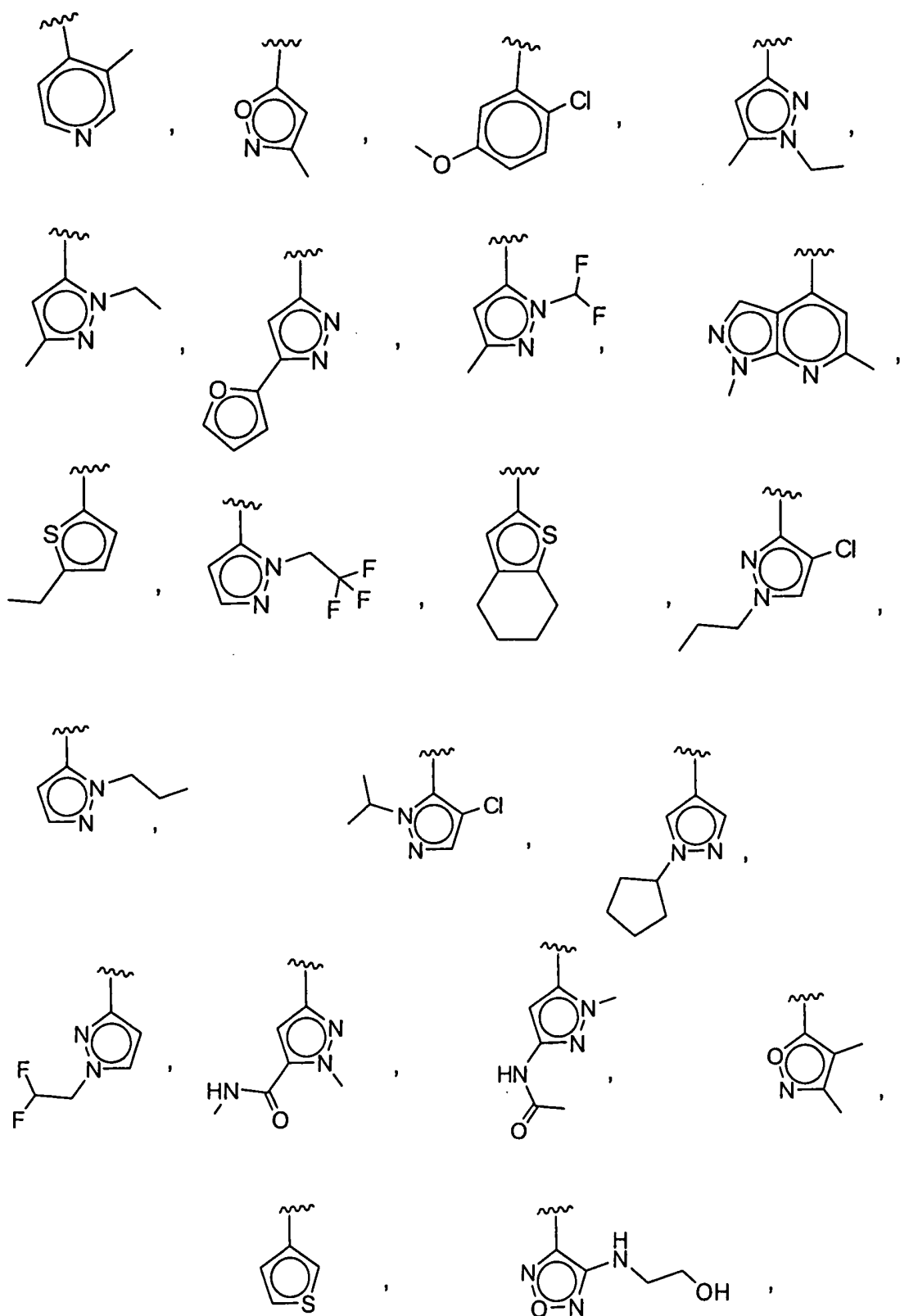


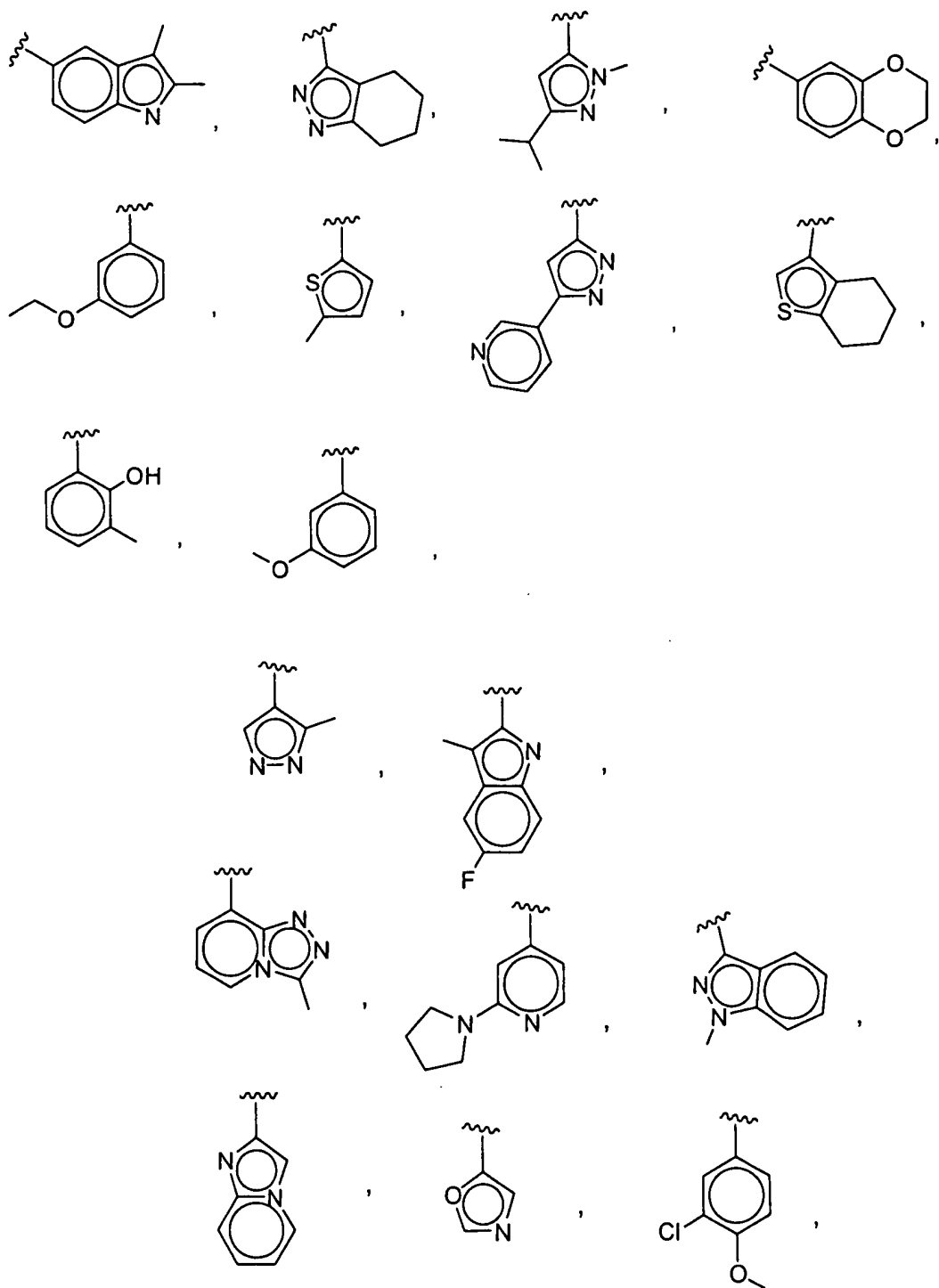


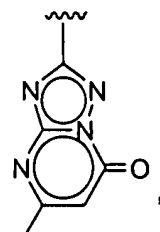
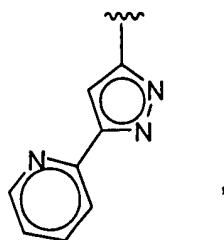
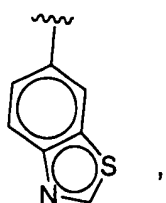
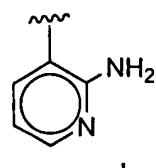
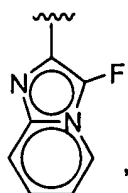
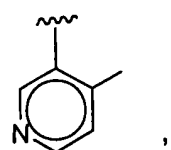
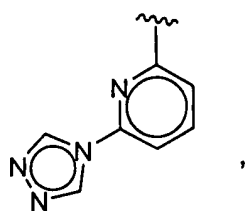
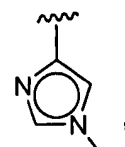
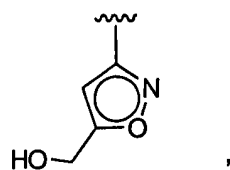
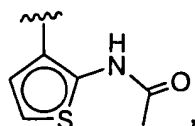
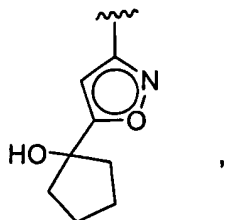
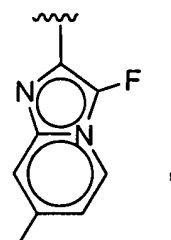
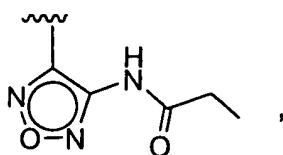
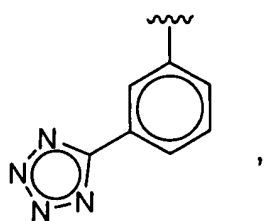
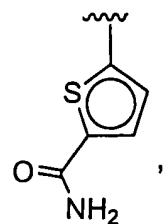
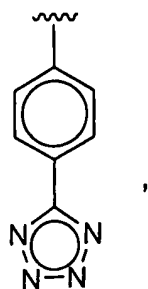
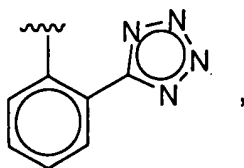
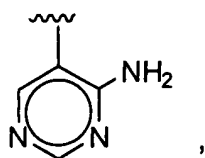
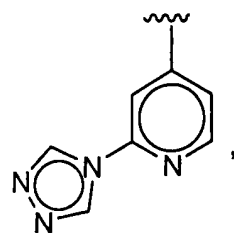
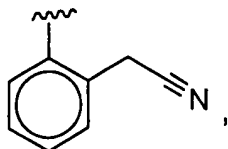
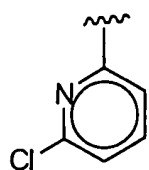


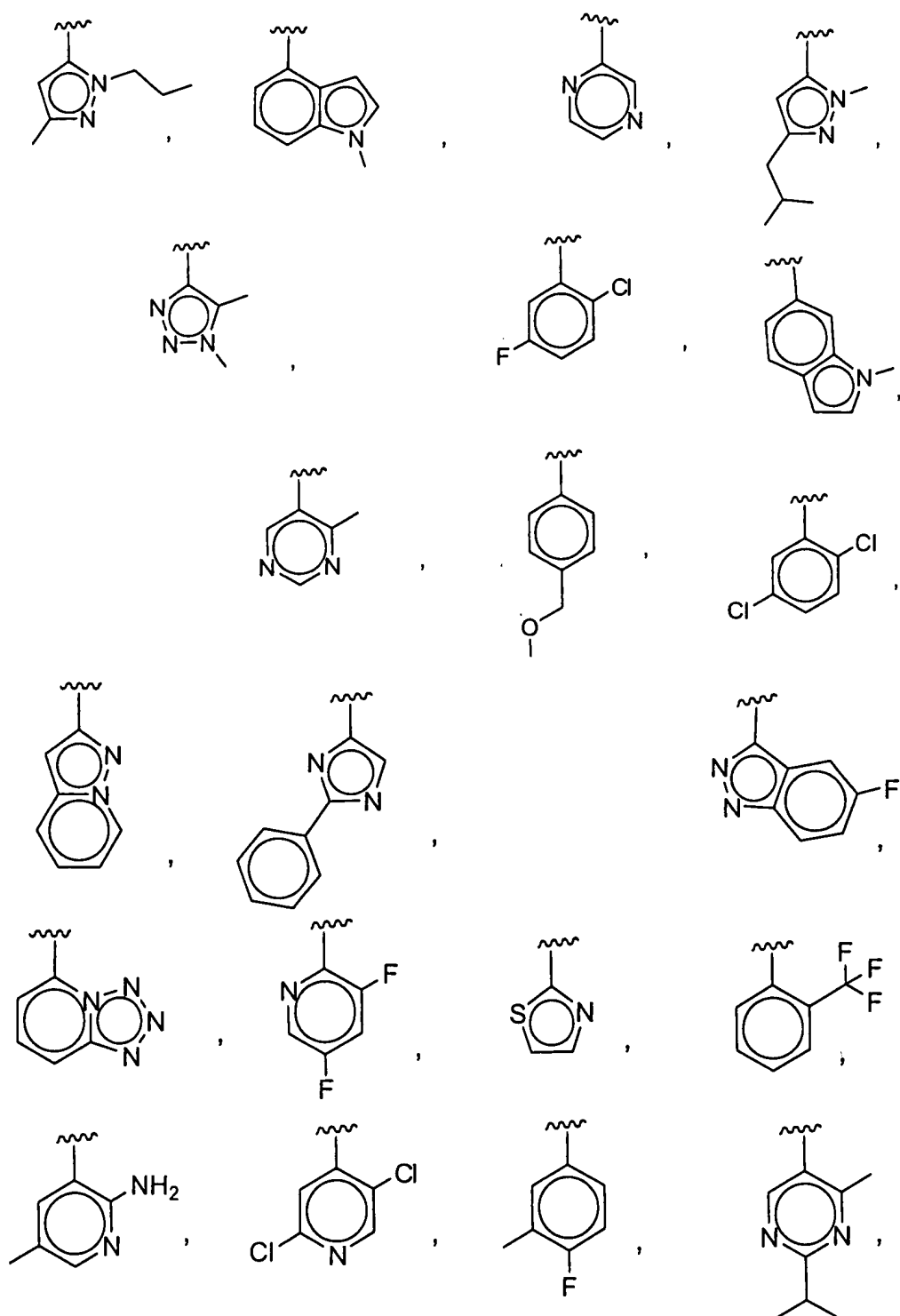


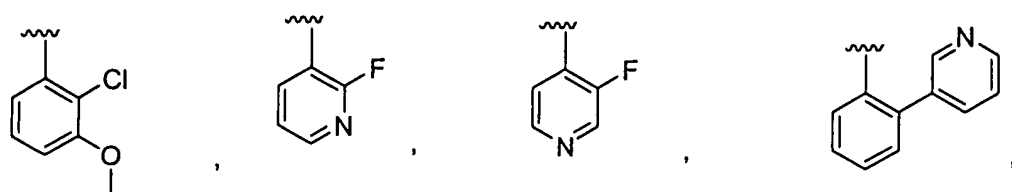
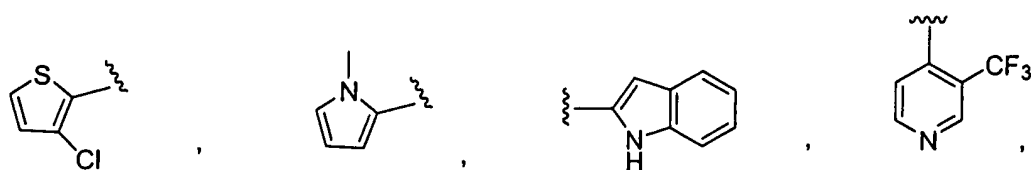
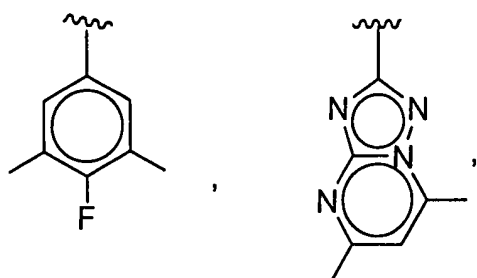


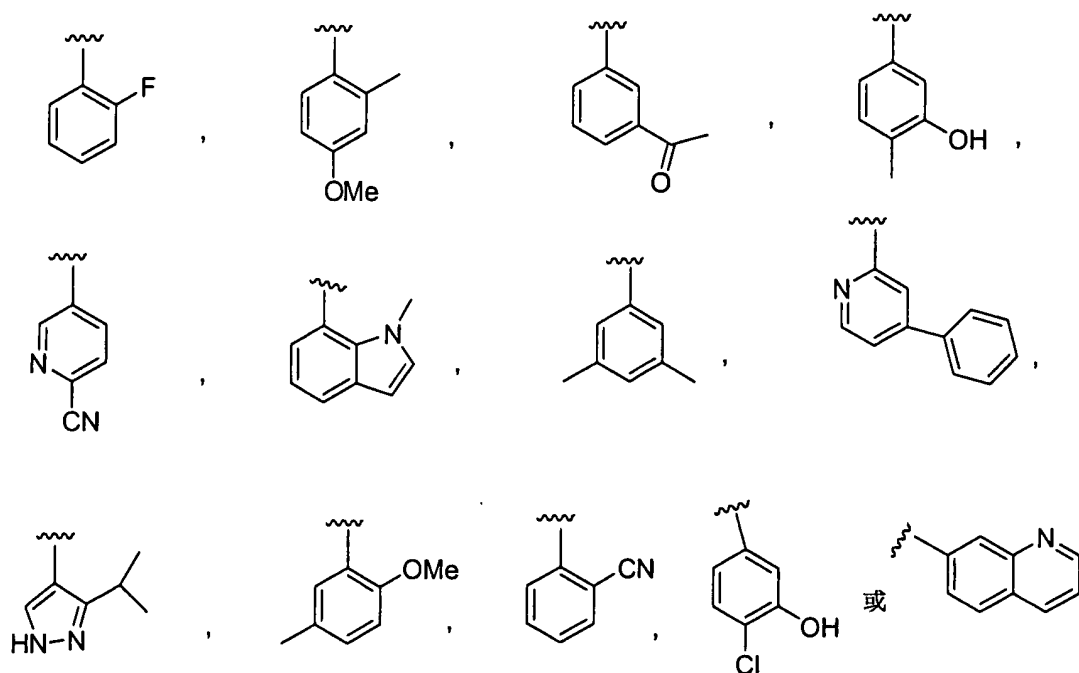




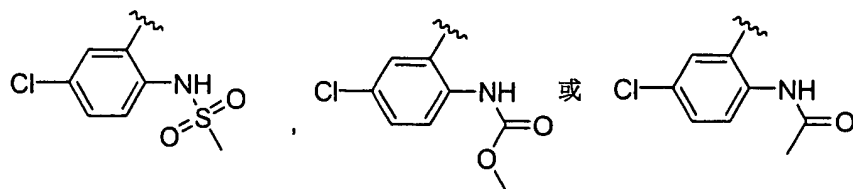








23. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 Ar 為：



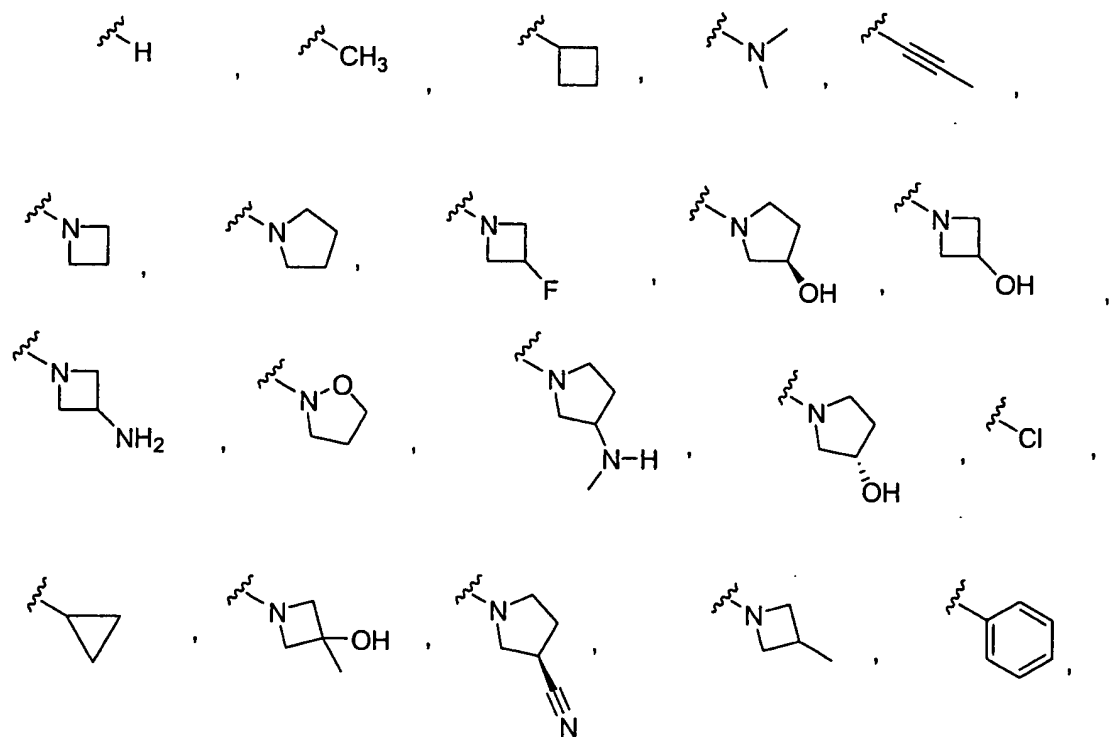
24. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^8 為 H、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_3-C_7) 環烷基，其中 R^8 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、或 (C_3-C_7) 環烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、SH、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、

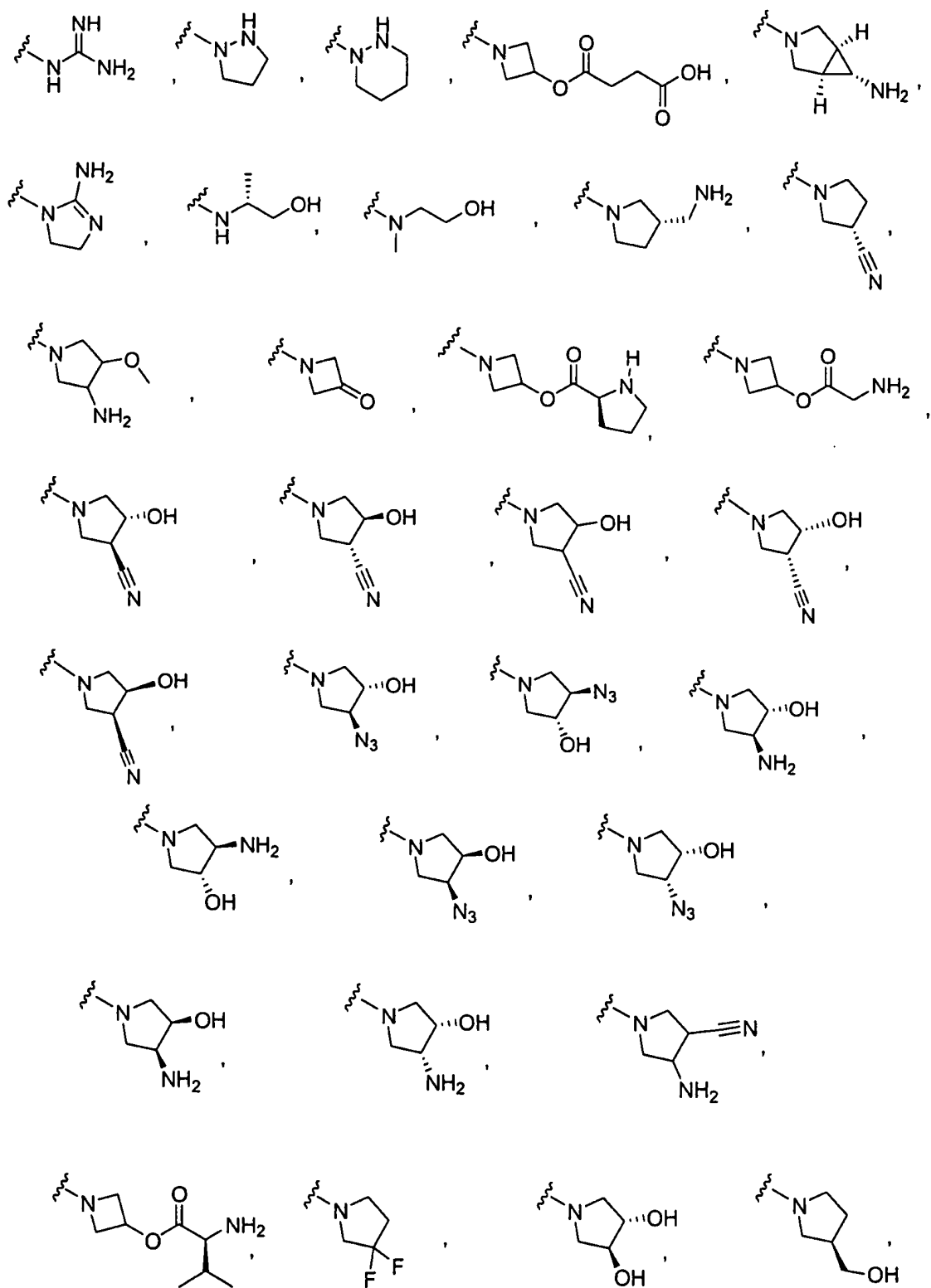
$\text{NHS(O)}_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^a$ 、
 $\text{NHC(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC(O)}\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NHC(O)}\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NHC(O)}\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NH}_2$ 、
 $\text{NHS(O)}_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{NH}_2$ 、
 $-\text{OC(=O)}\text{R}^a$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

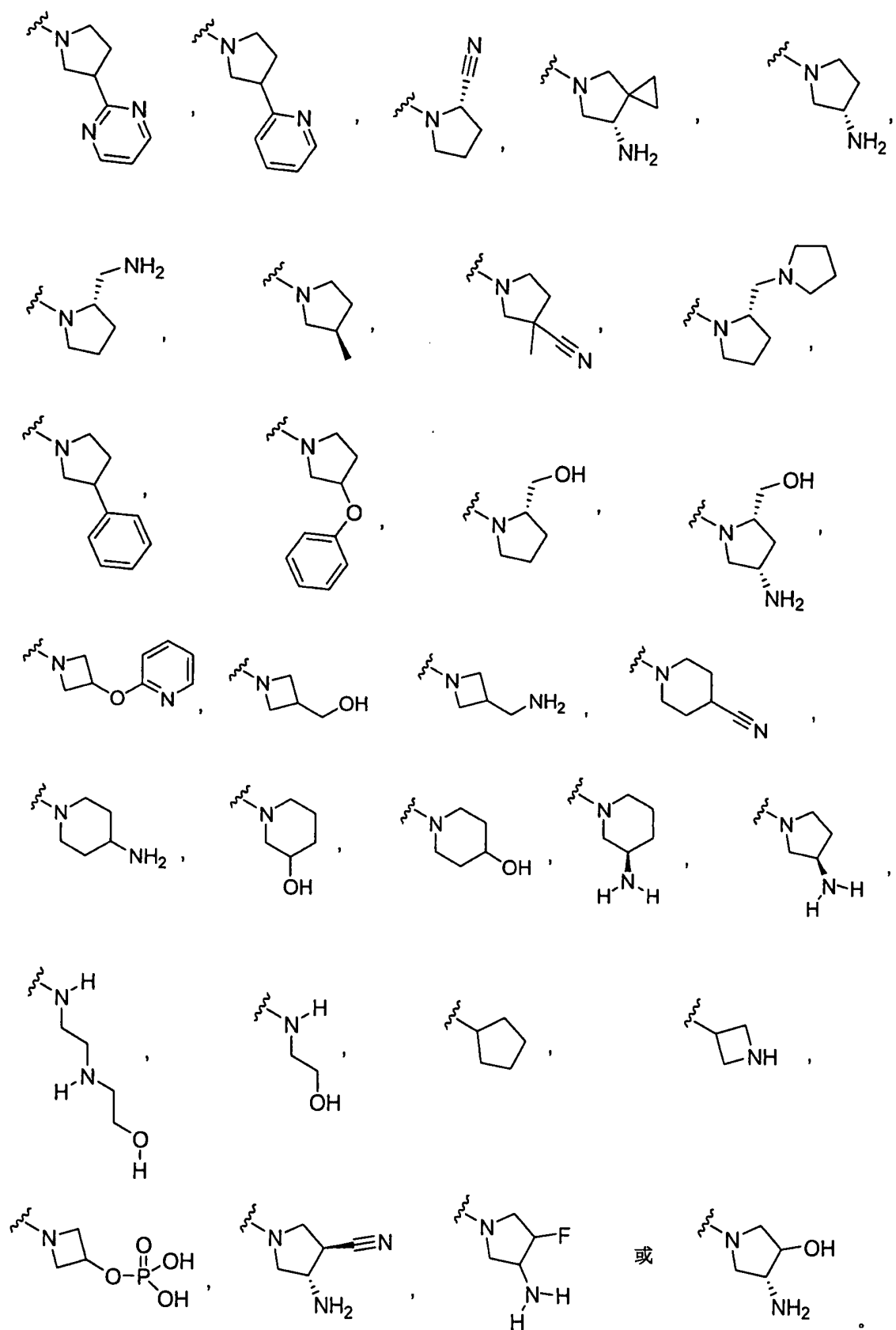
25. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^8 為 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基，其中 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 雜環基任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N(R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S(O)}_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $-\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $-\text{C(O)}\text{H}$ 、 $-\text{C(=O)}\text{OR}^a$ 、 $-\text{C(=O)}\text{OH}$ 、 $-\text{C(=O)}\text{N(R}^a)_2$ 、 $-\text{C(=O)}\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C(=O)}\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NHC(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC(O)}\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC(O)}\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NHC(O)}\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{N(R}^a)_2$ 、 $\text{NHS(O)}_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC(=O)}\text{R}^a$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

26. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^8 為吡咯啉基或四氫氮唉基，其中吡咯啉基或四氫氮唉基任意地經 1 或多個下列基團取代：羥基、 NH_2 、 CN 或 $-\text{OP(O)}(\text{OH})_2$ 。

27. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R^8 為：

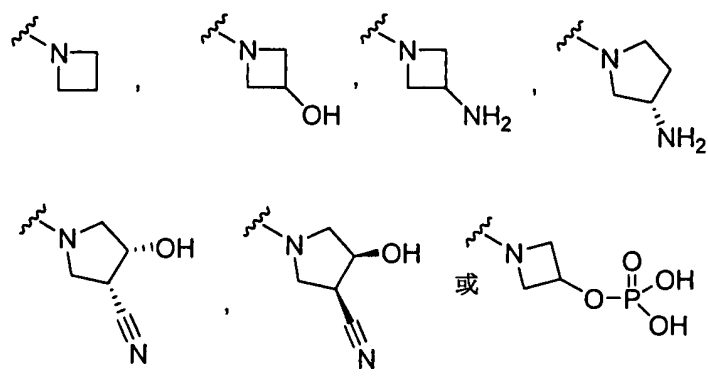




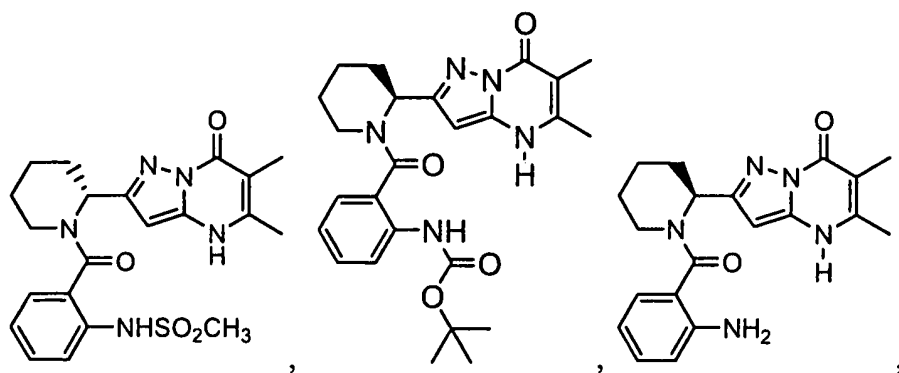


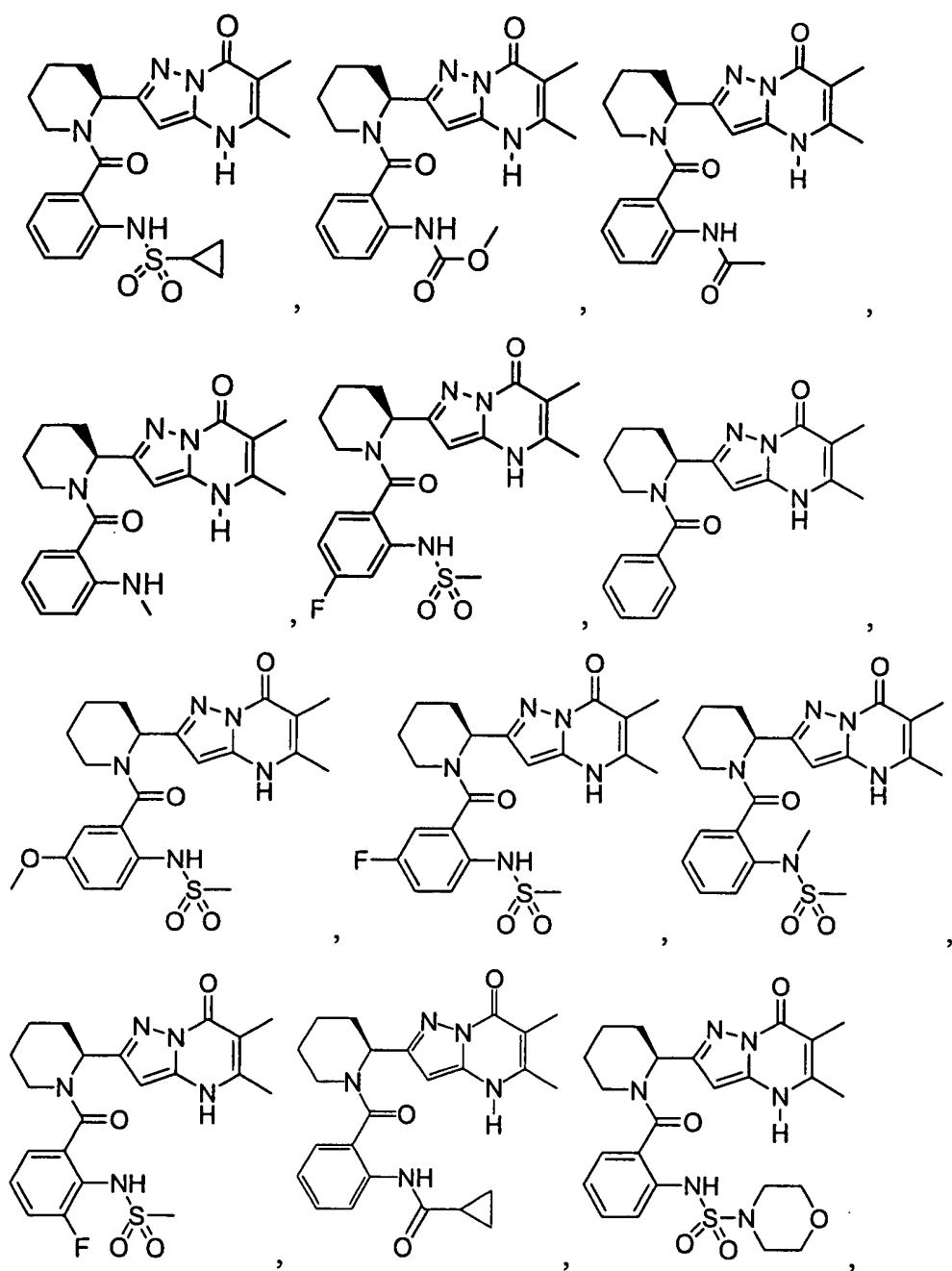
28. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其

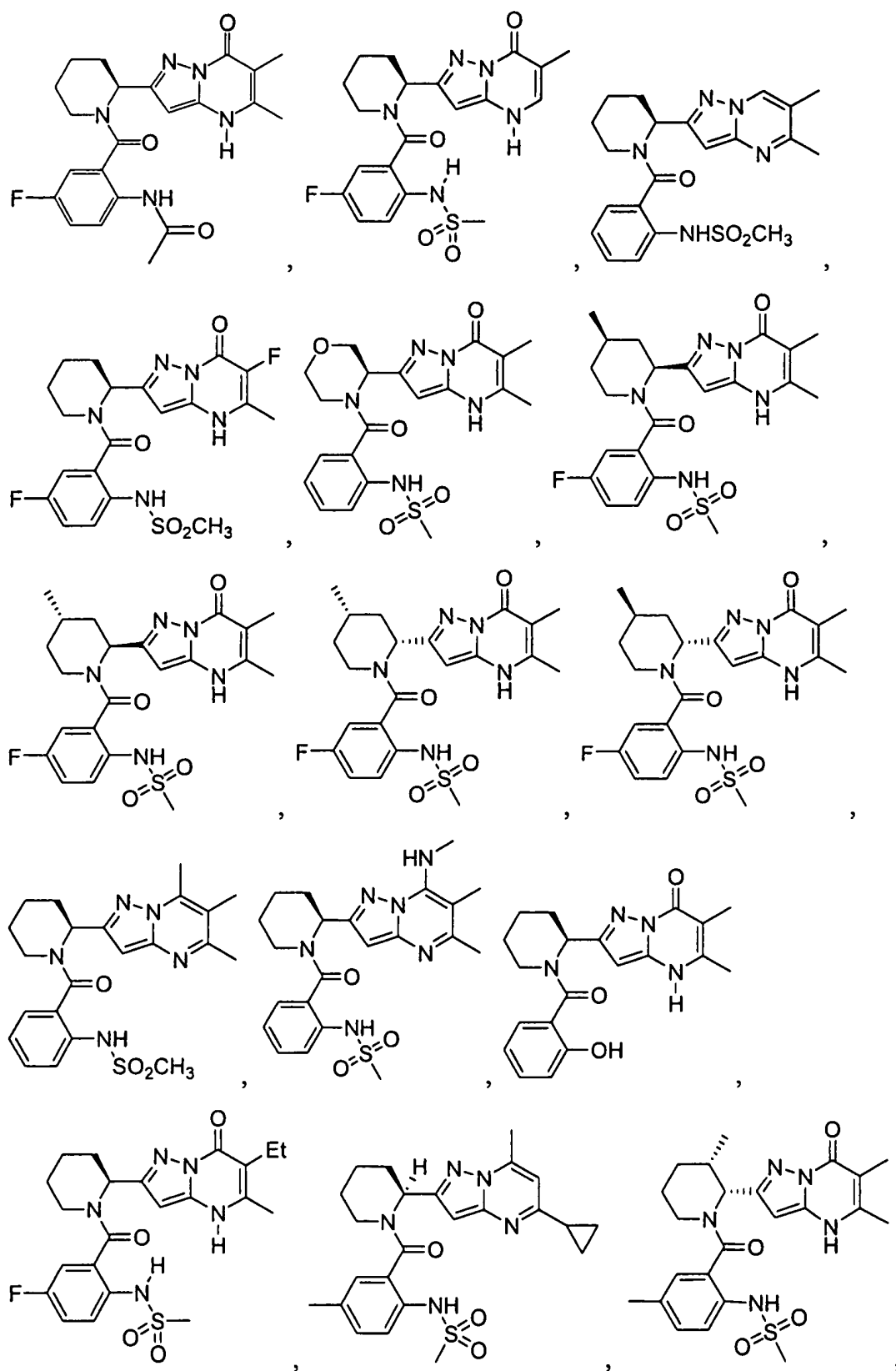
中 R^8 爲：

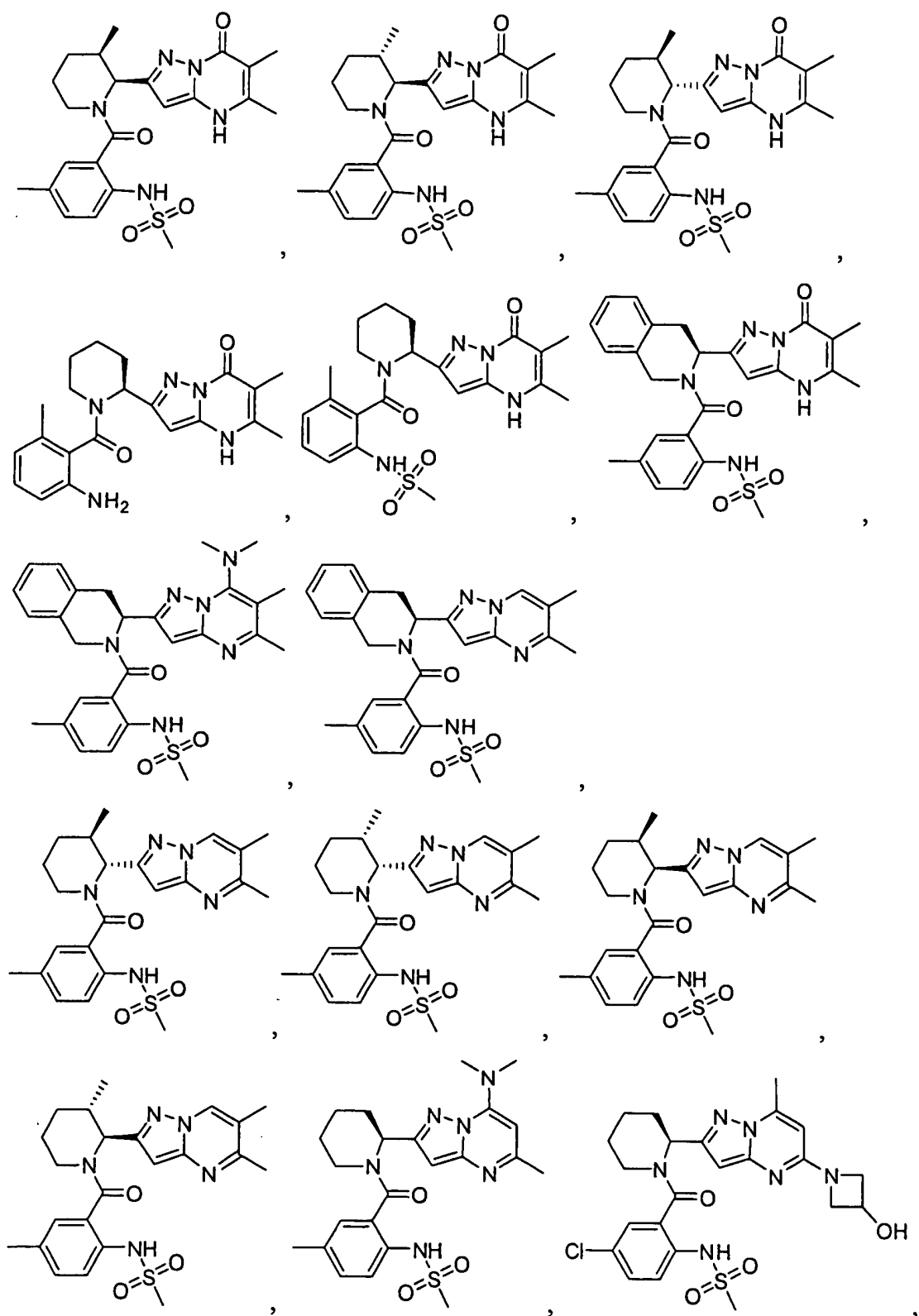


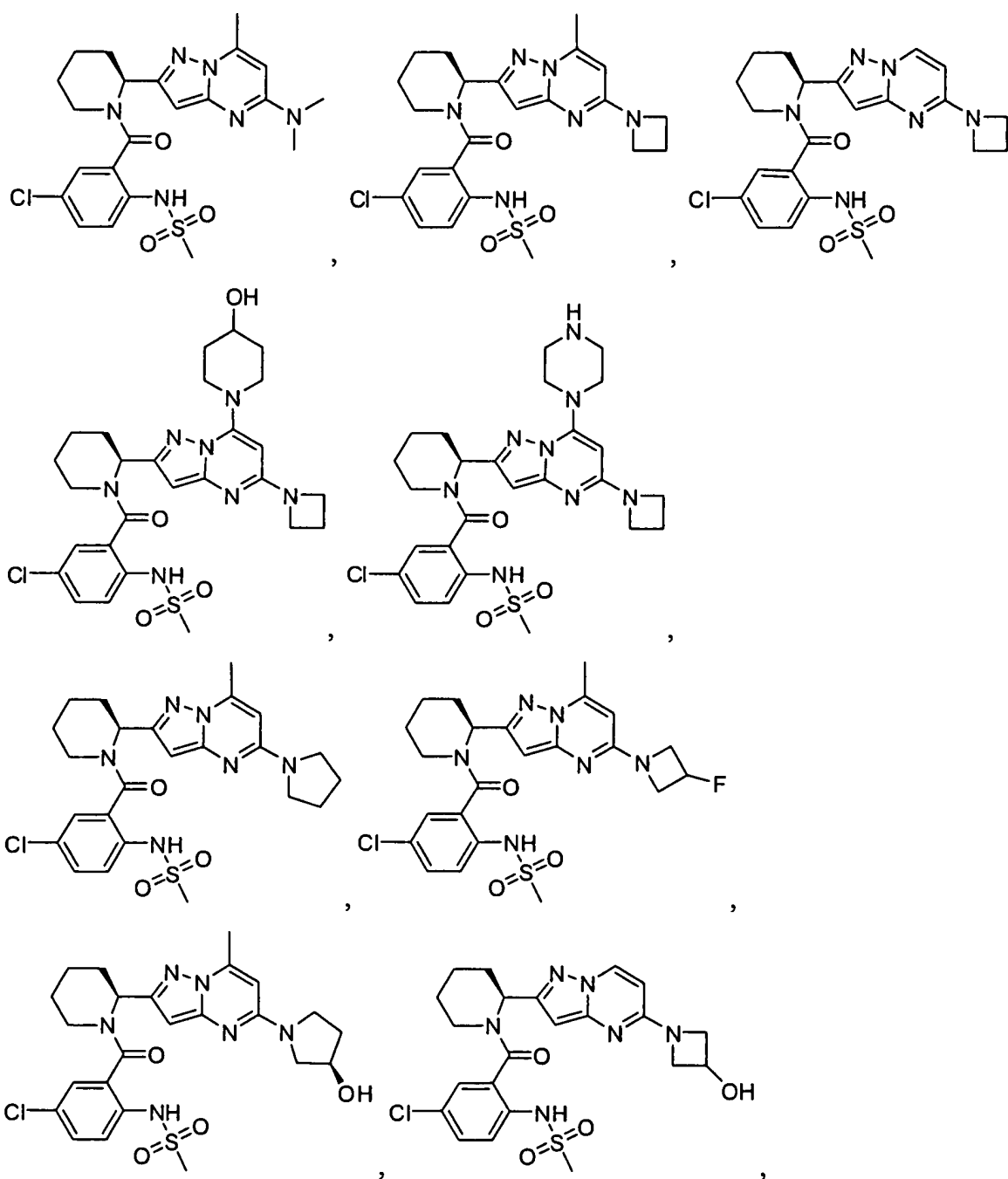
29. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

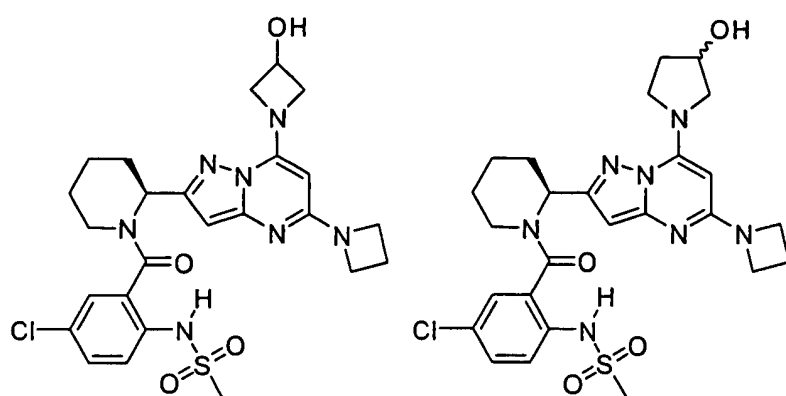
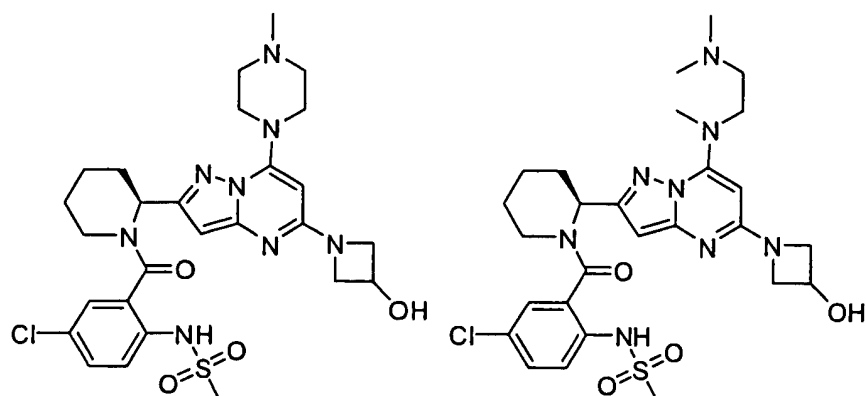
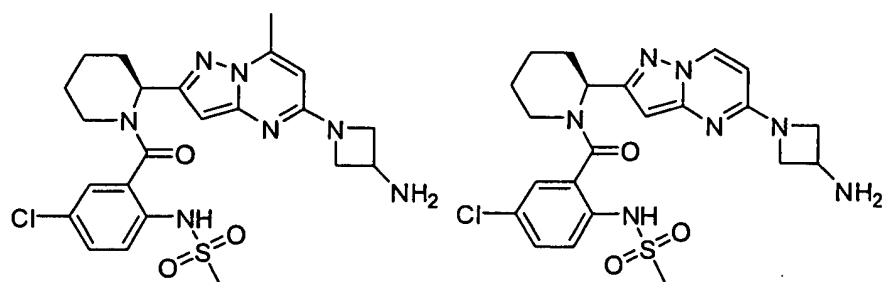
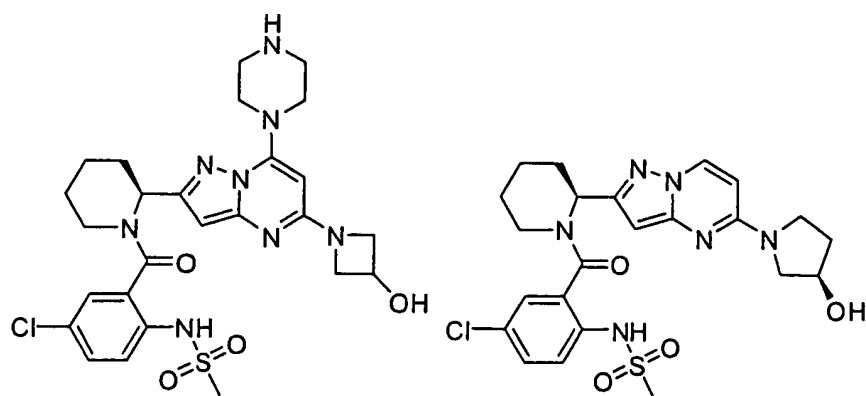


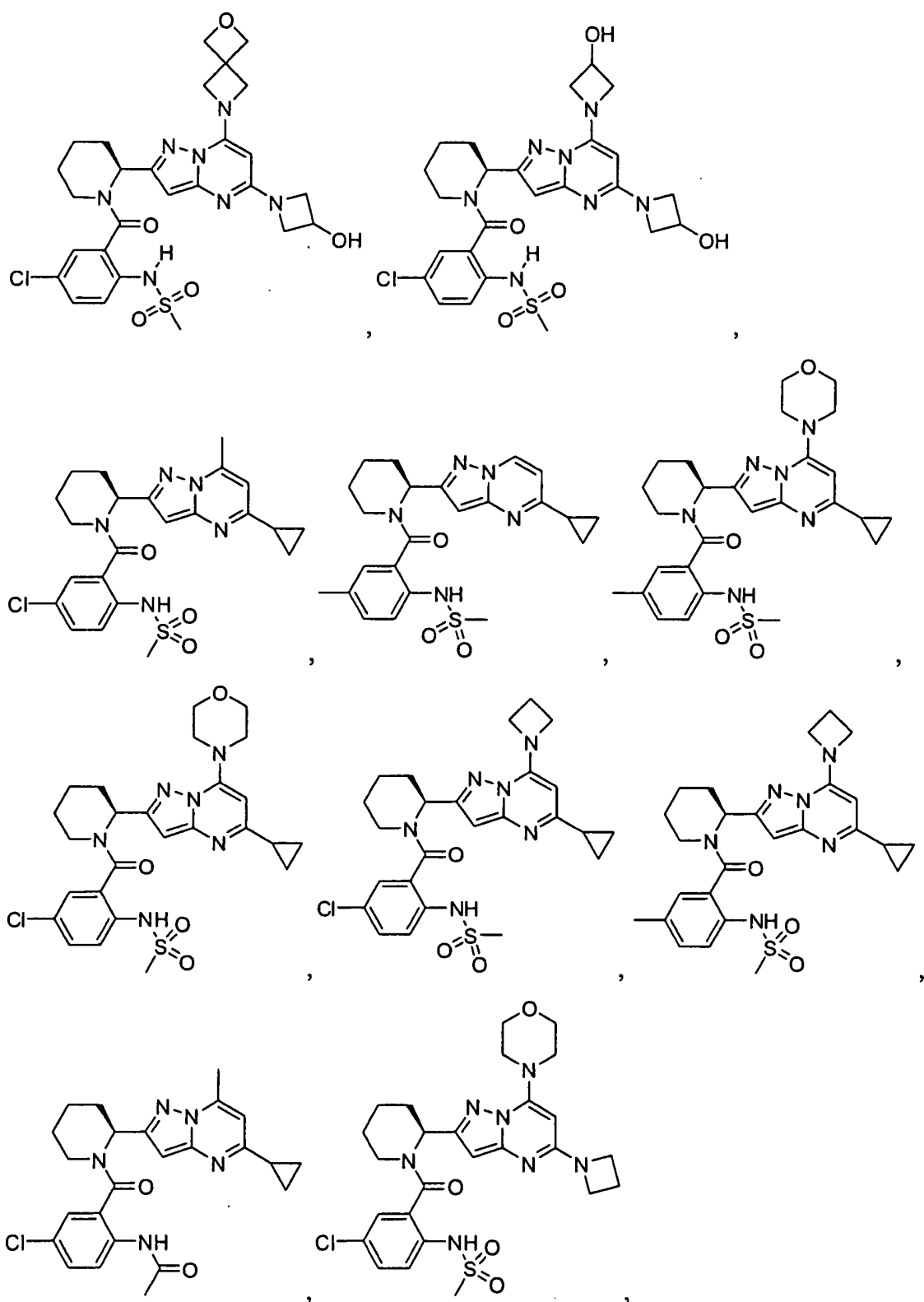


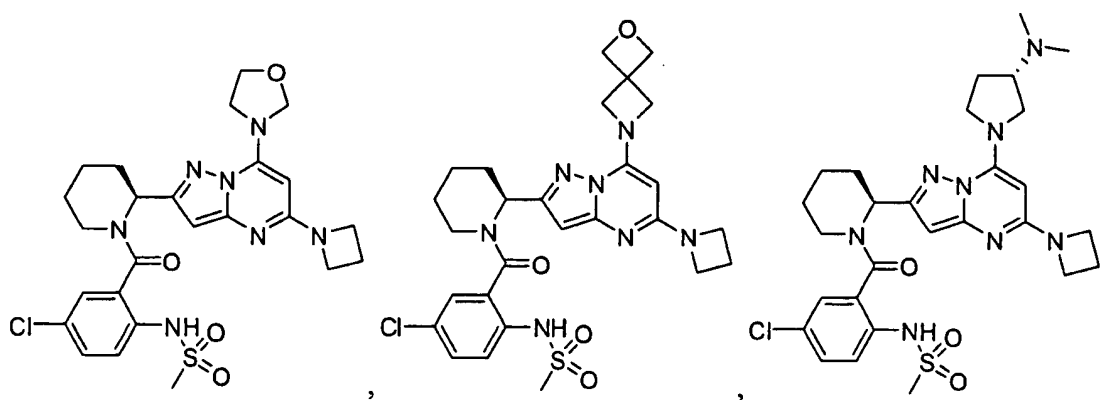
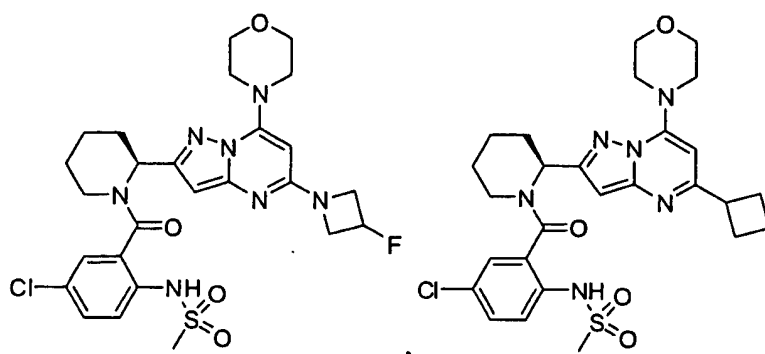
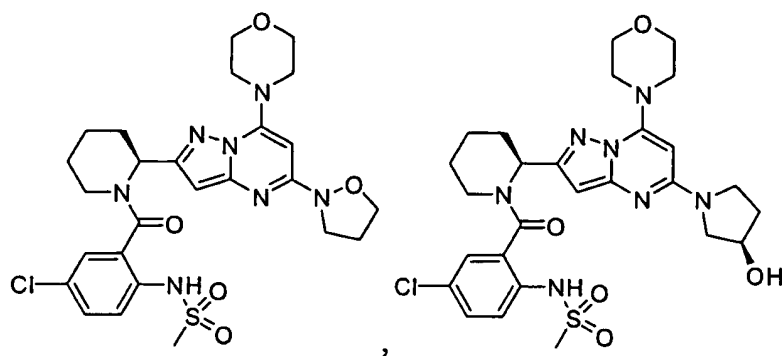
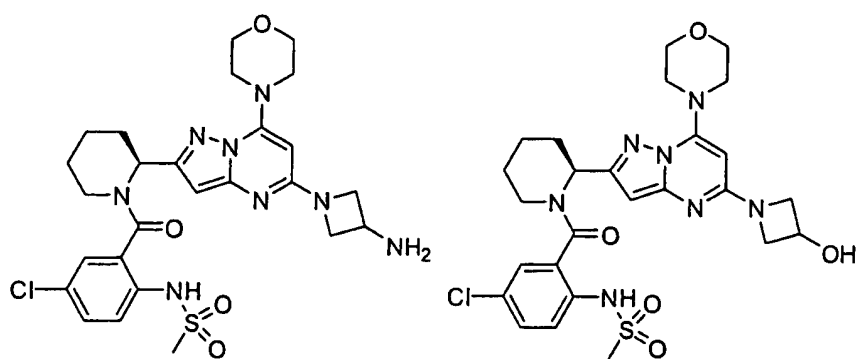


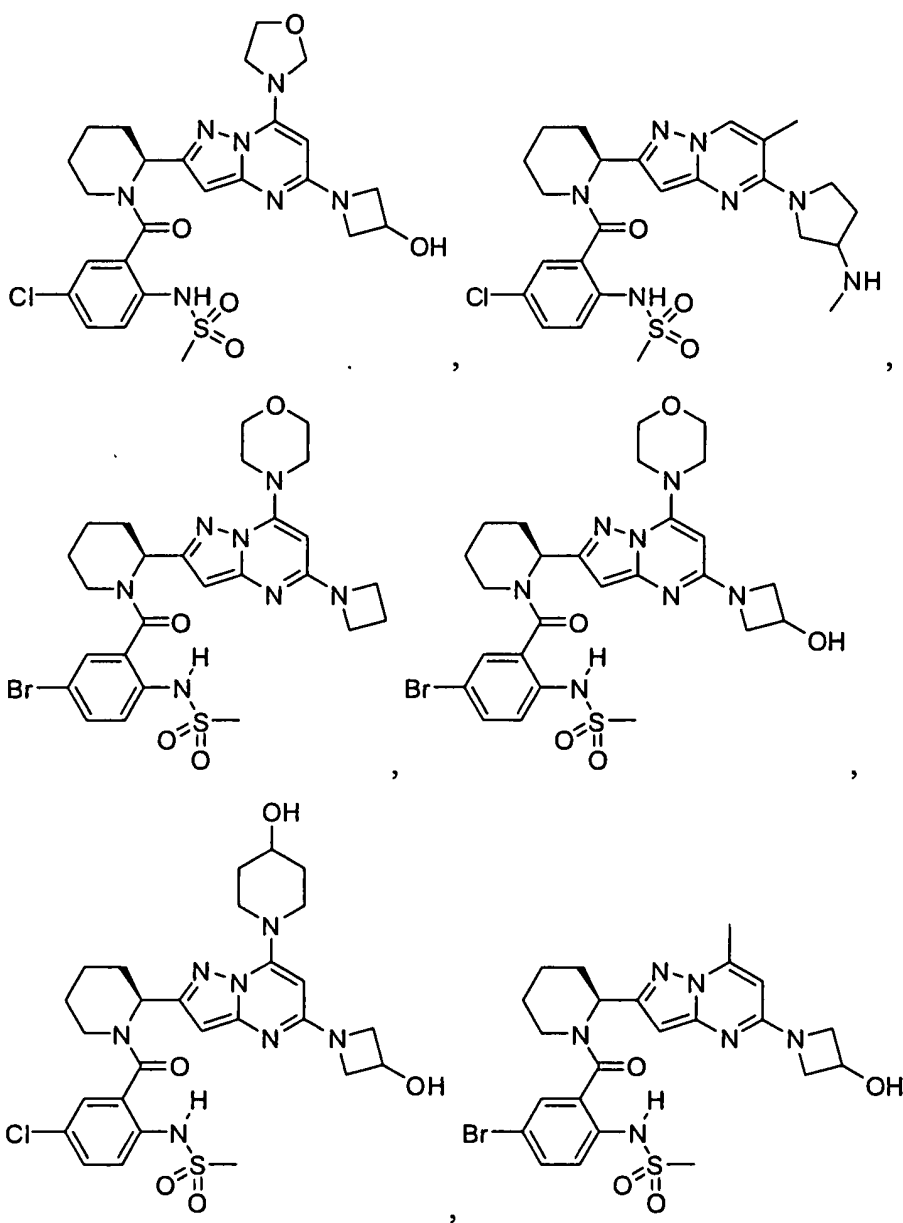


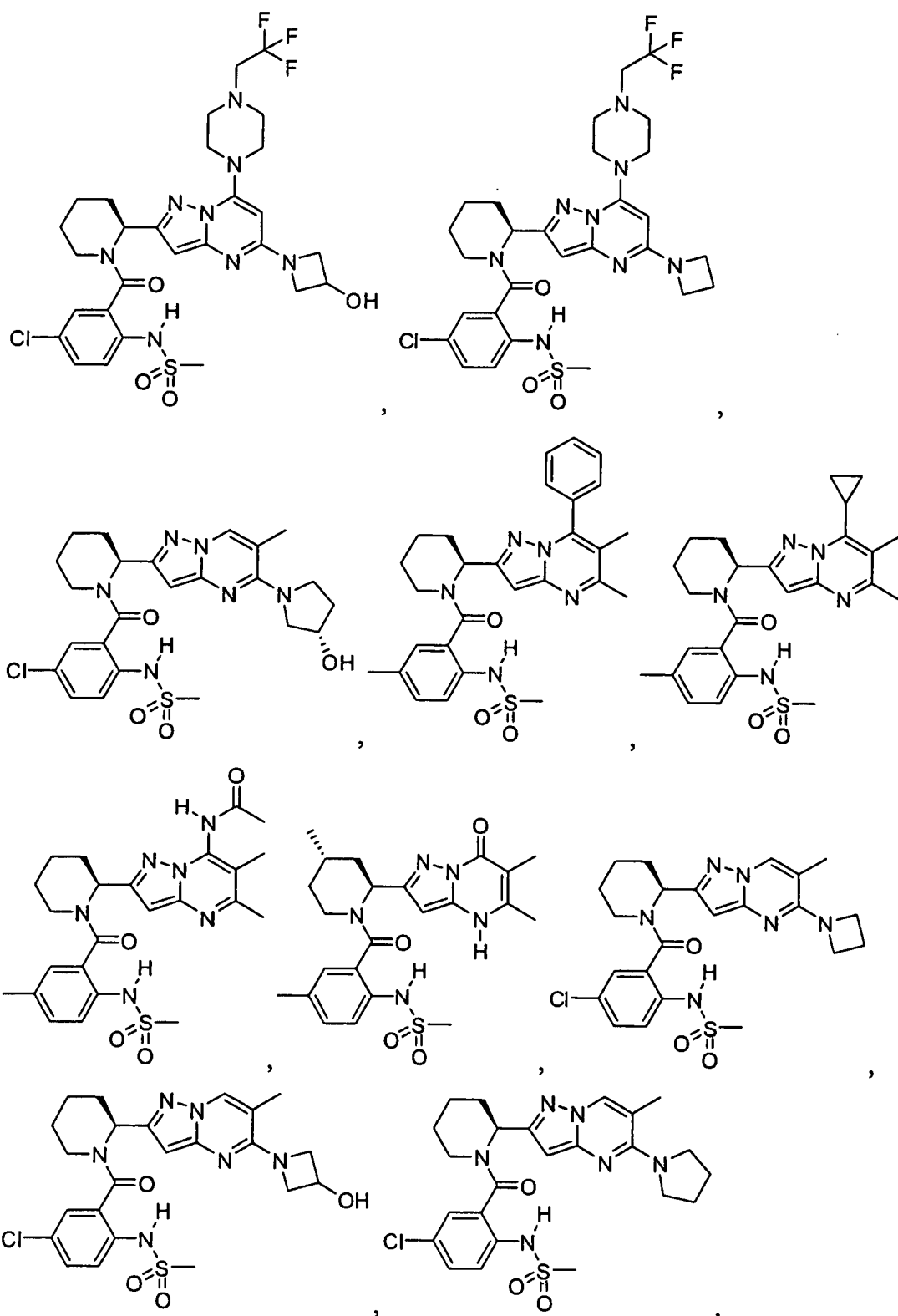


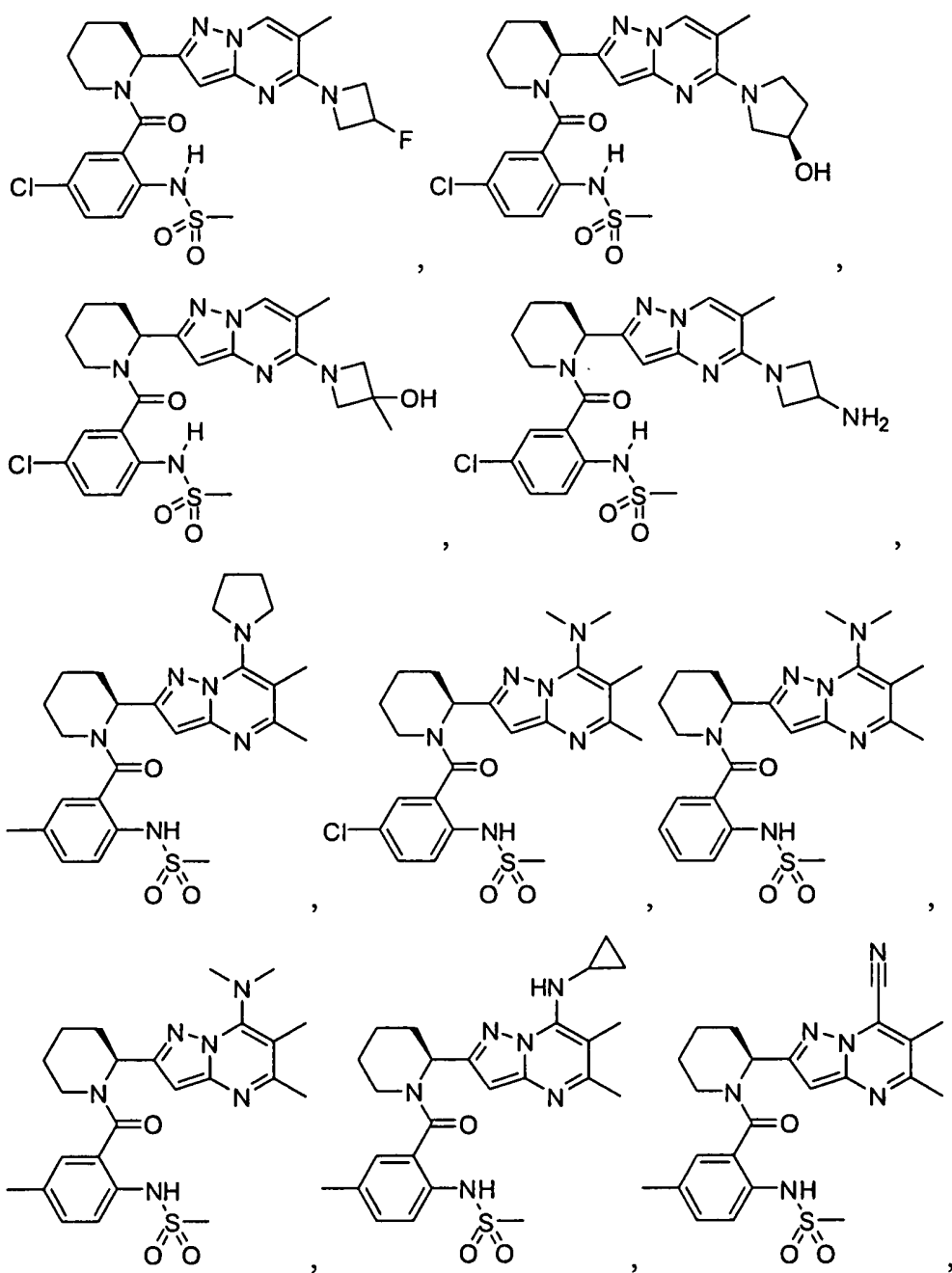


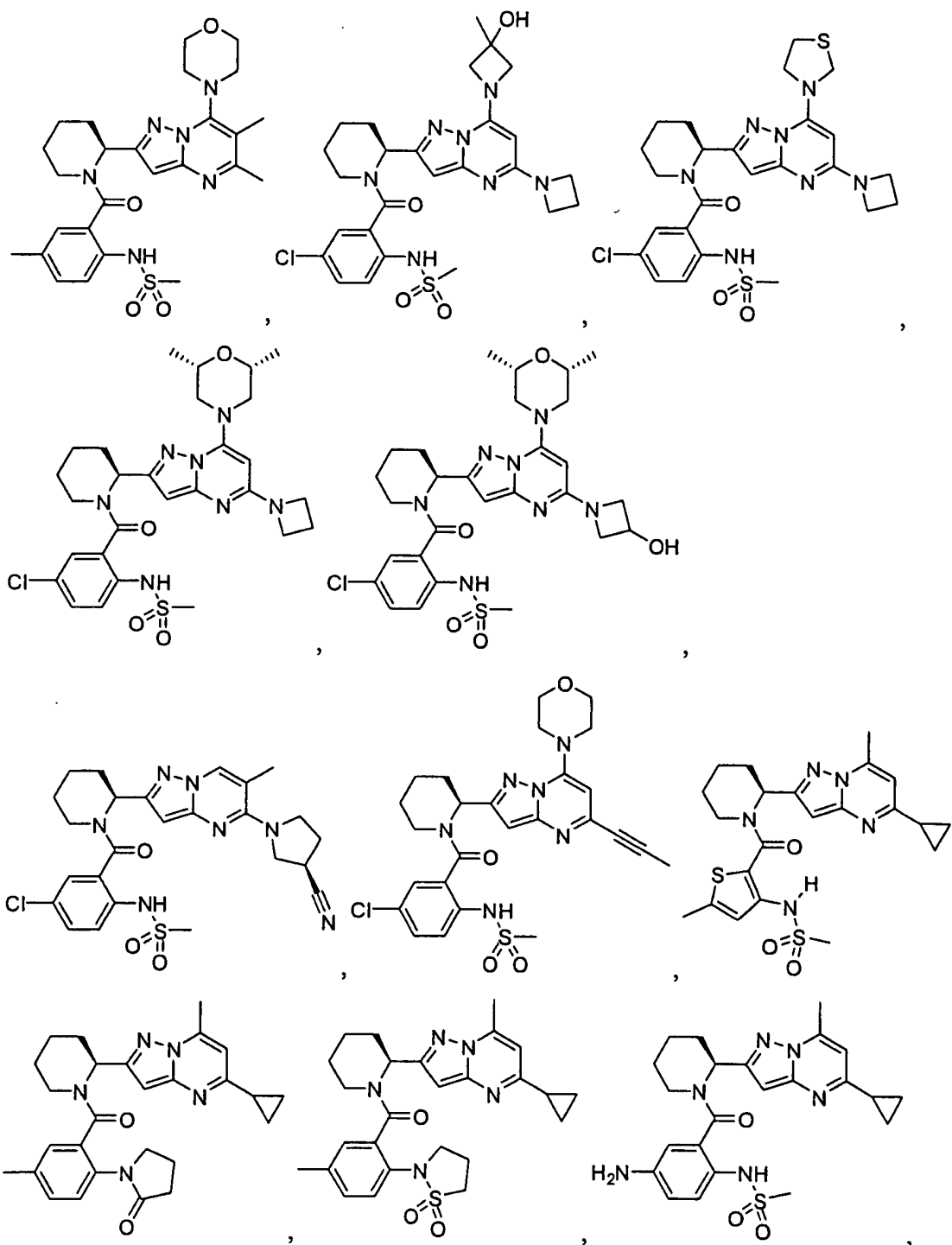


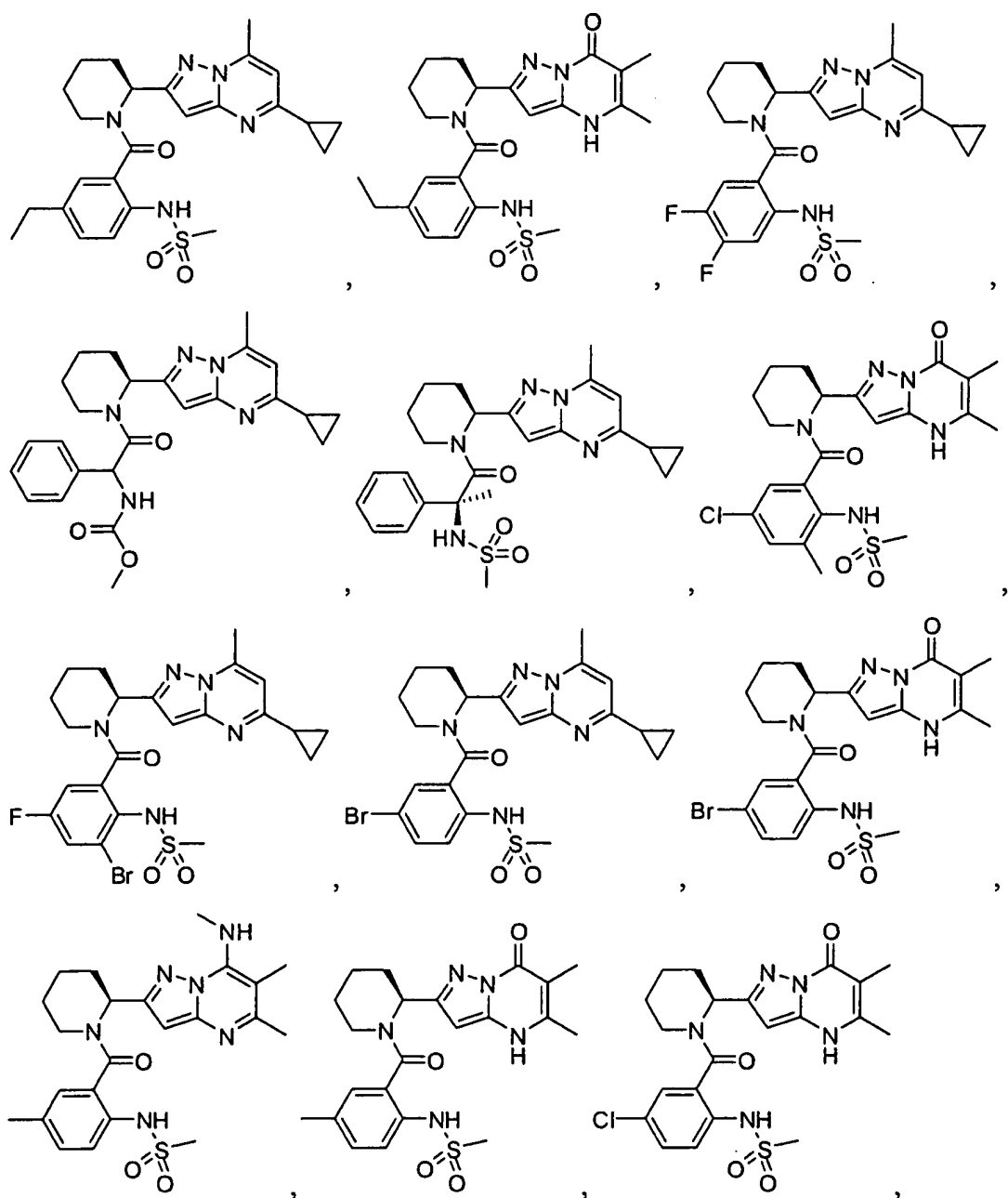


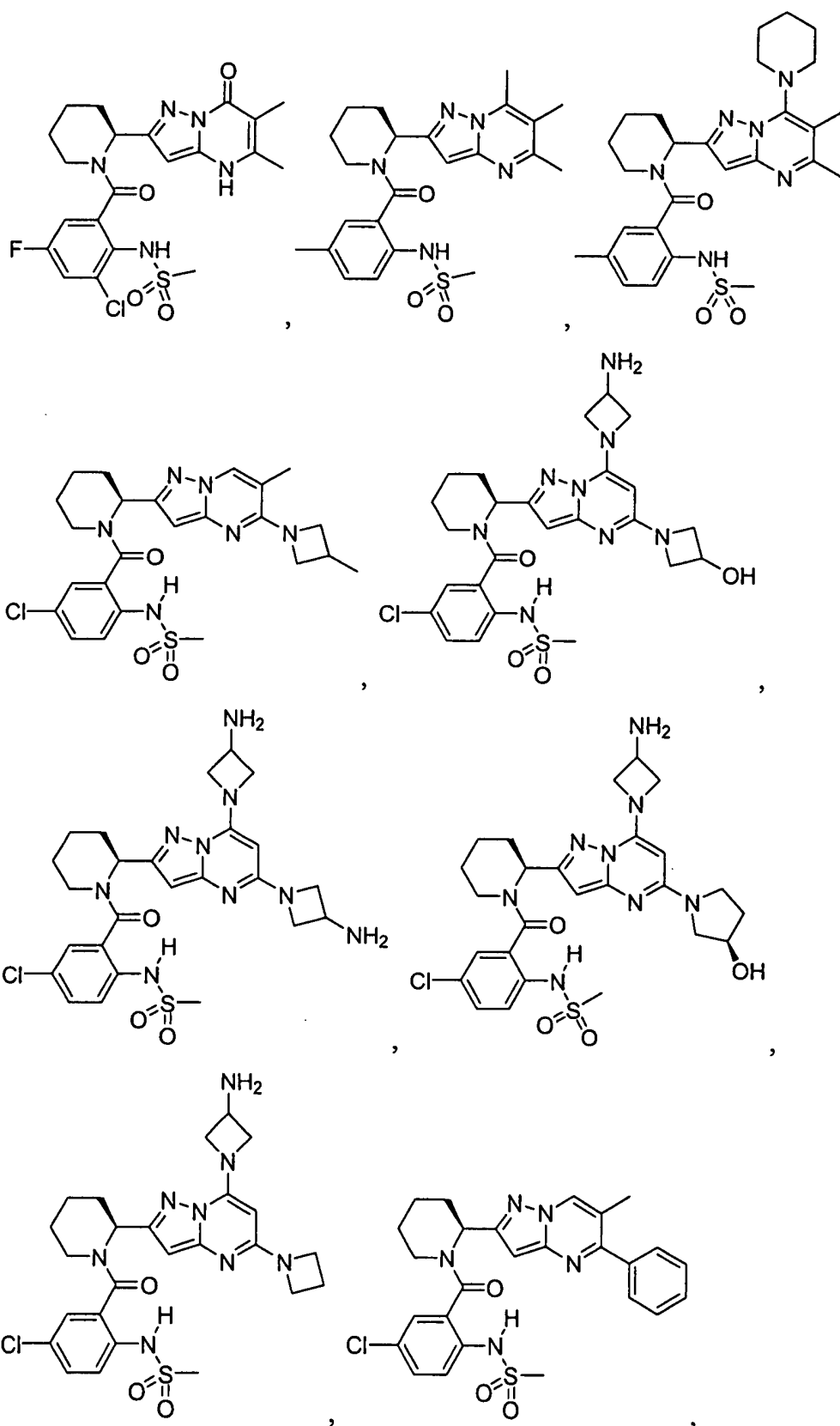


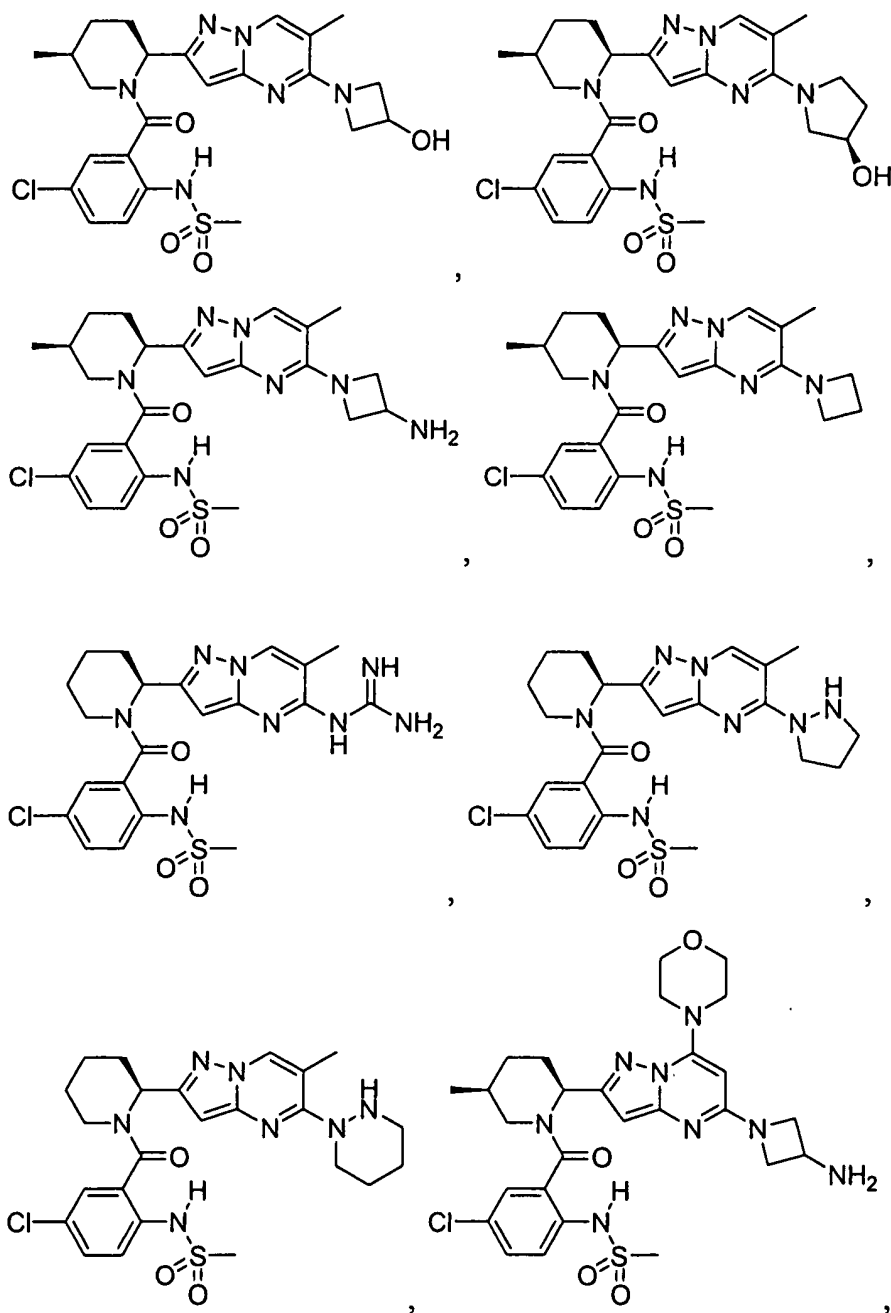


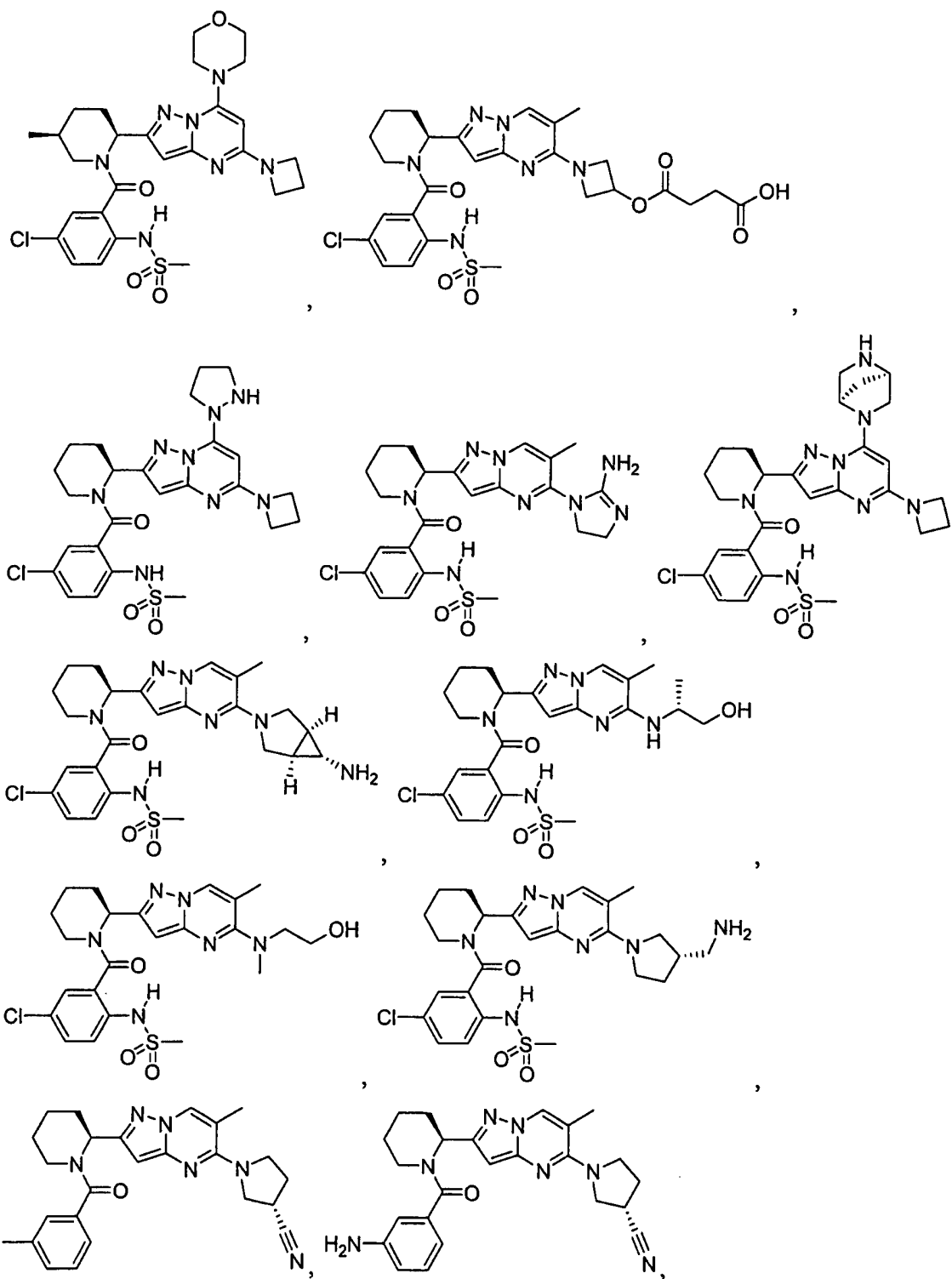


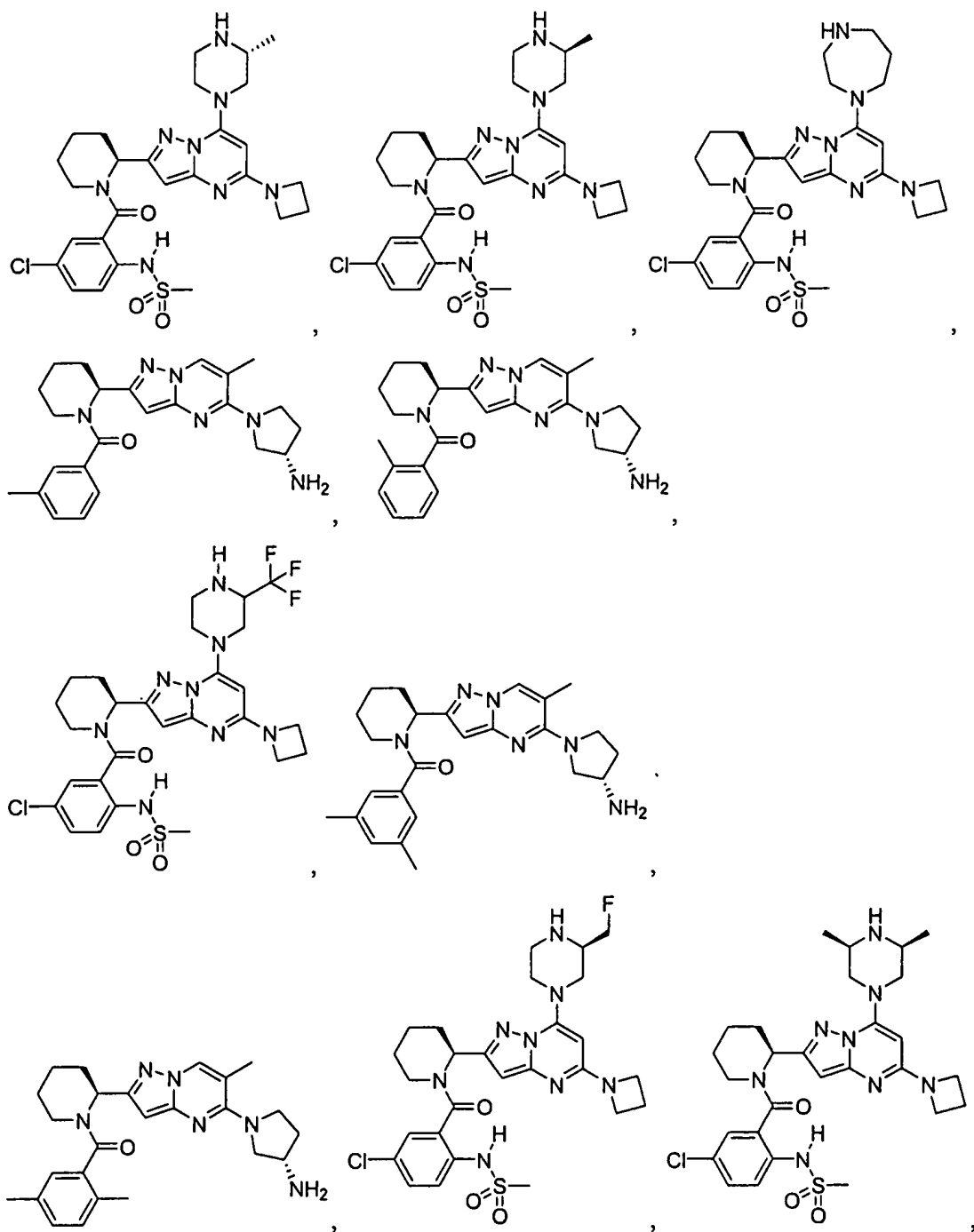


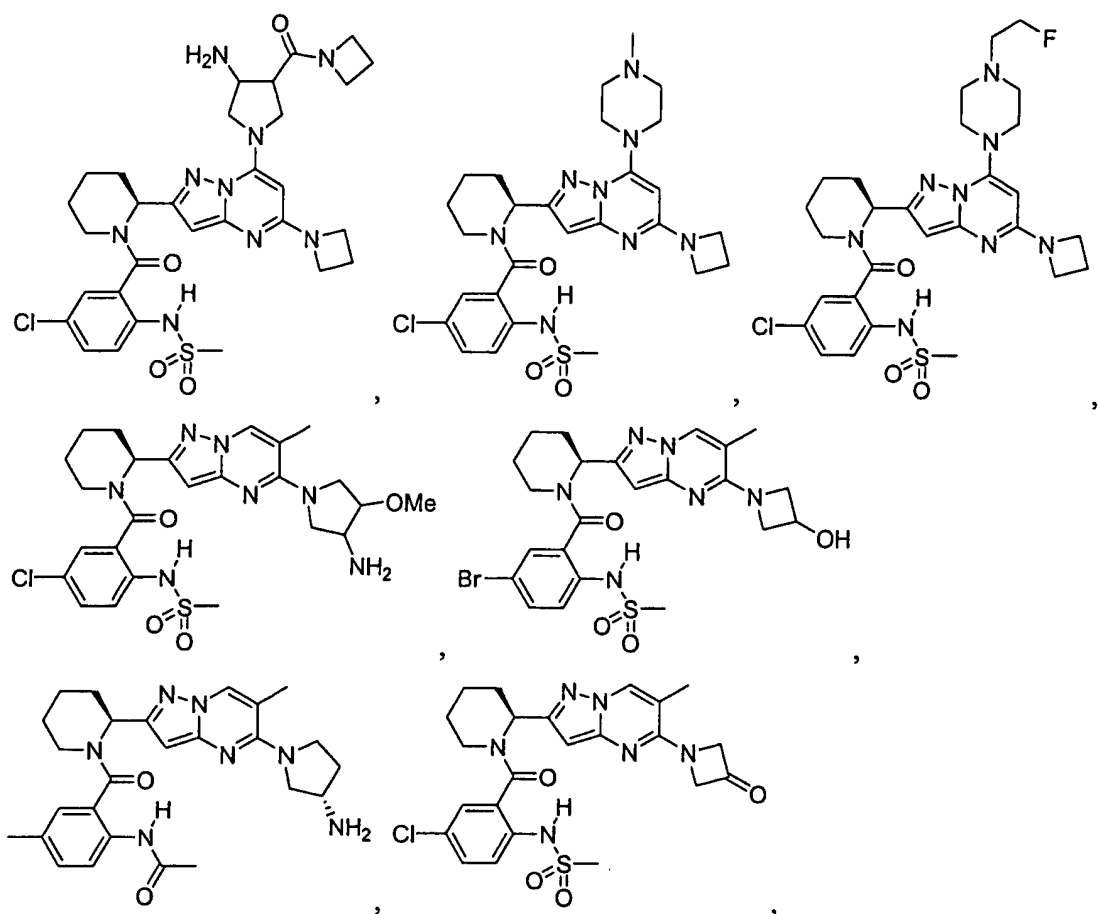


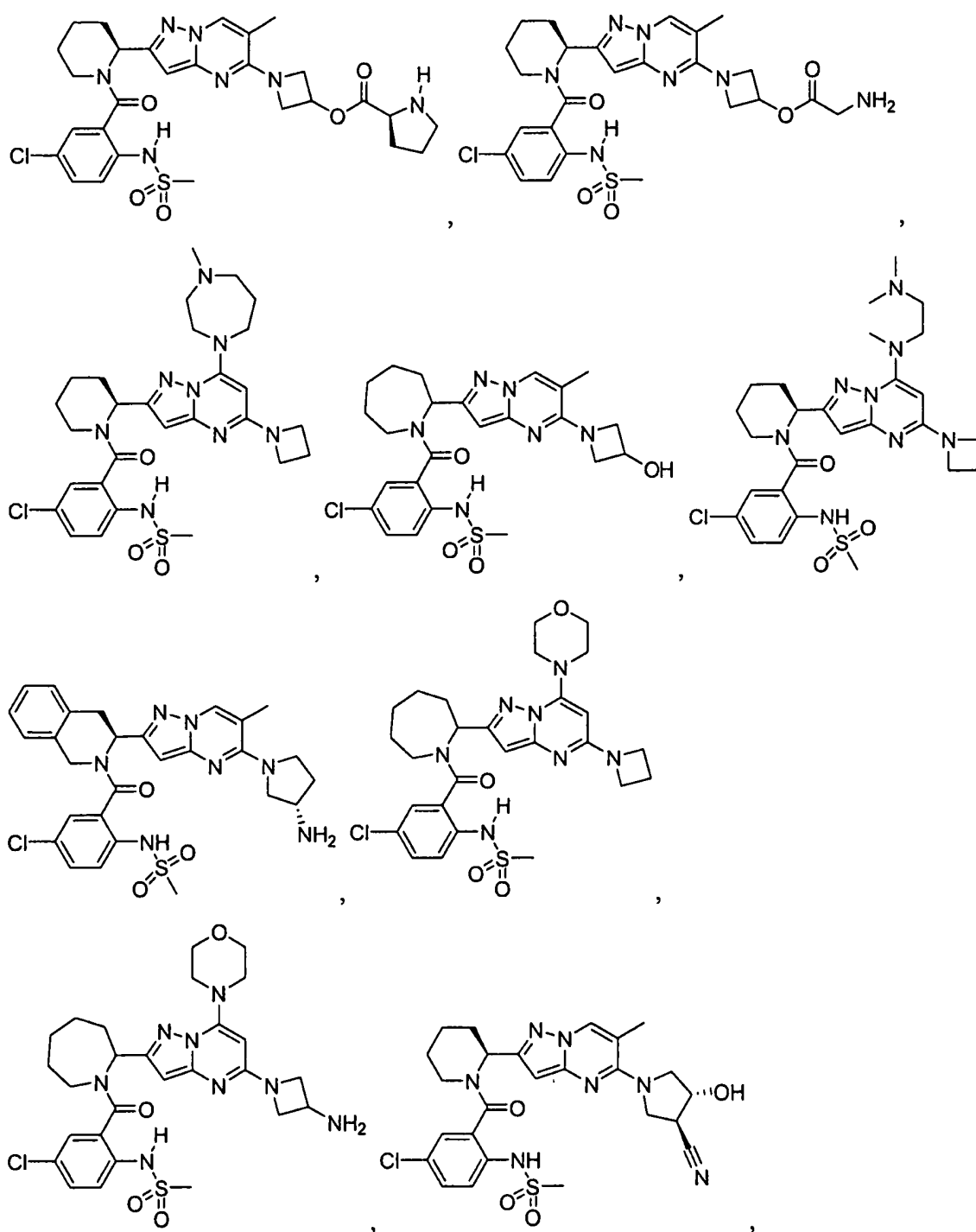


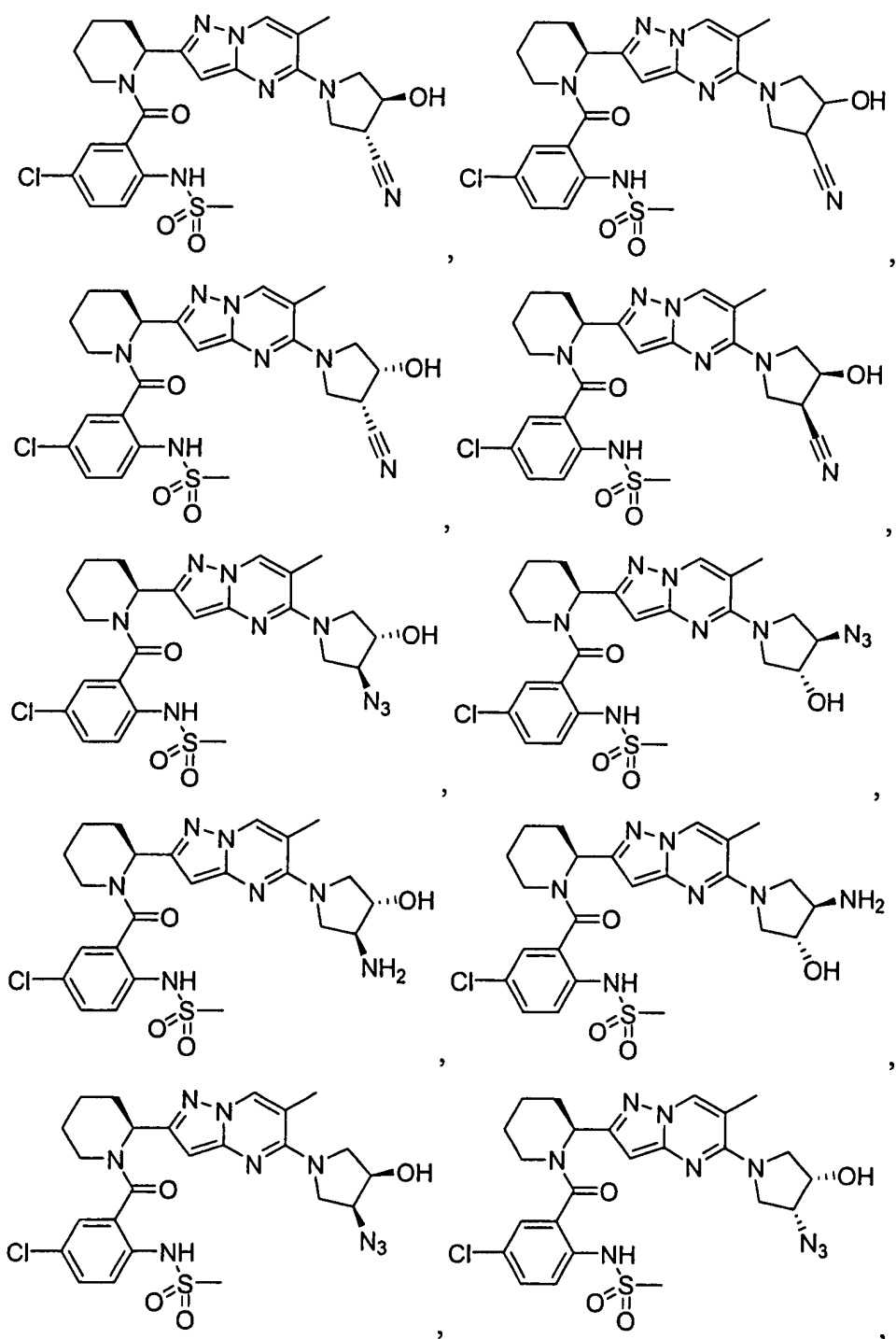


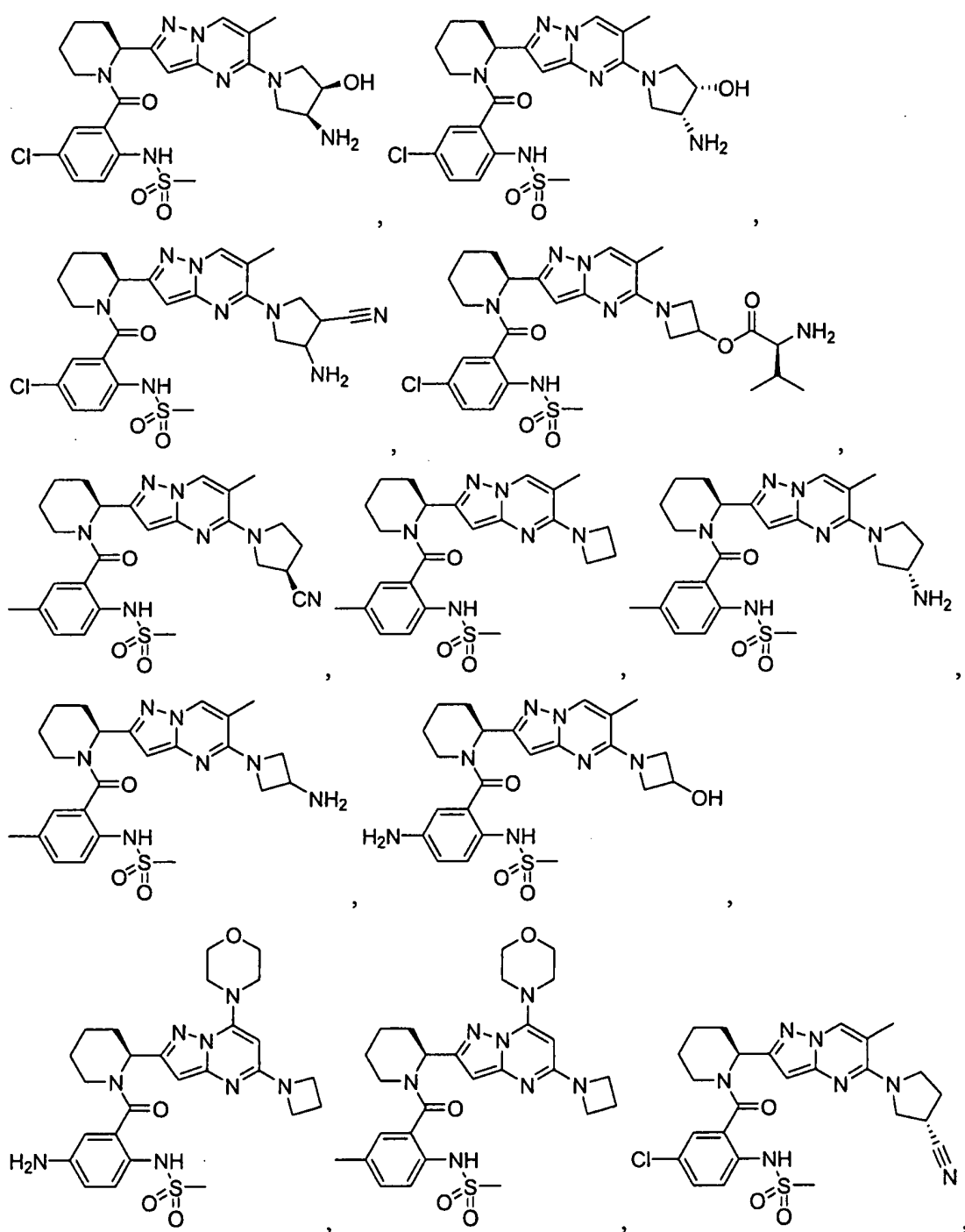


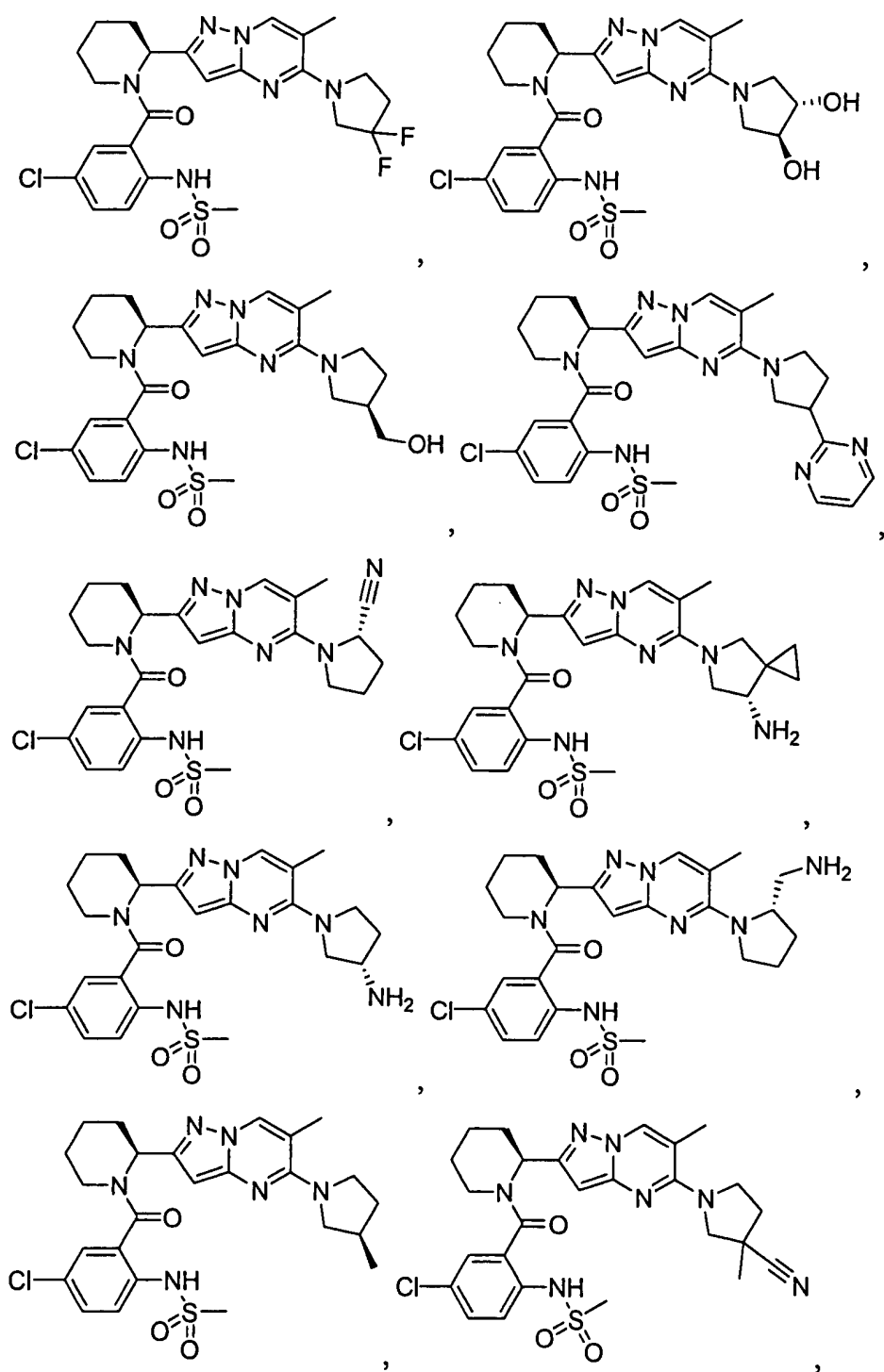


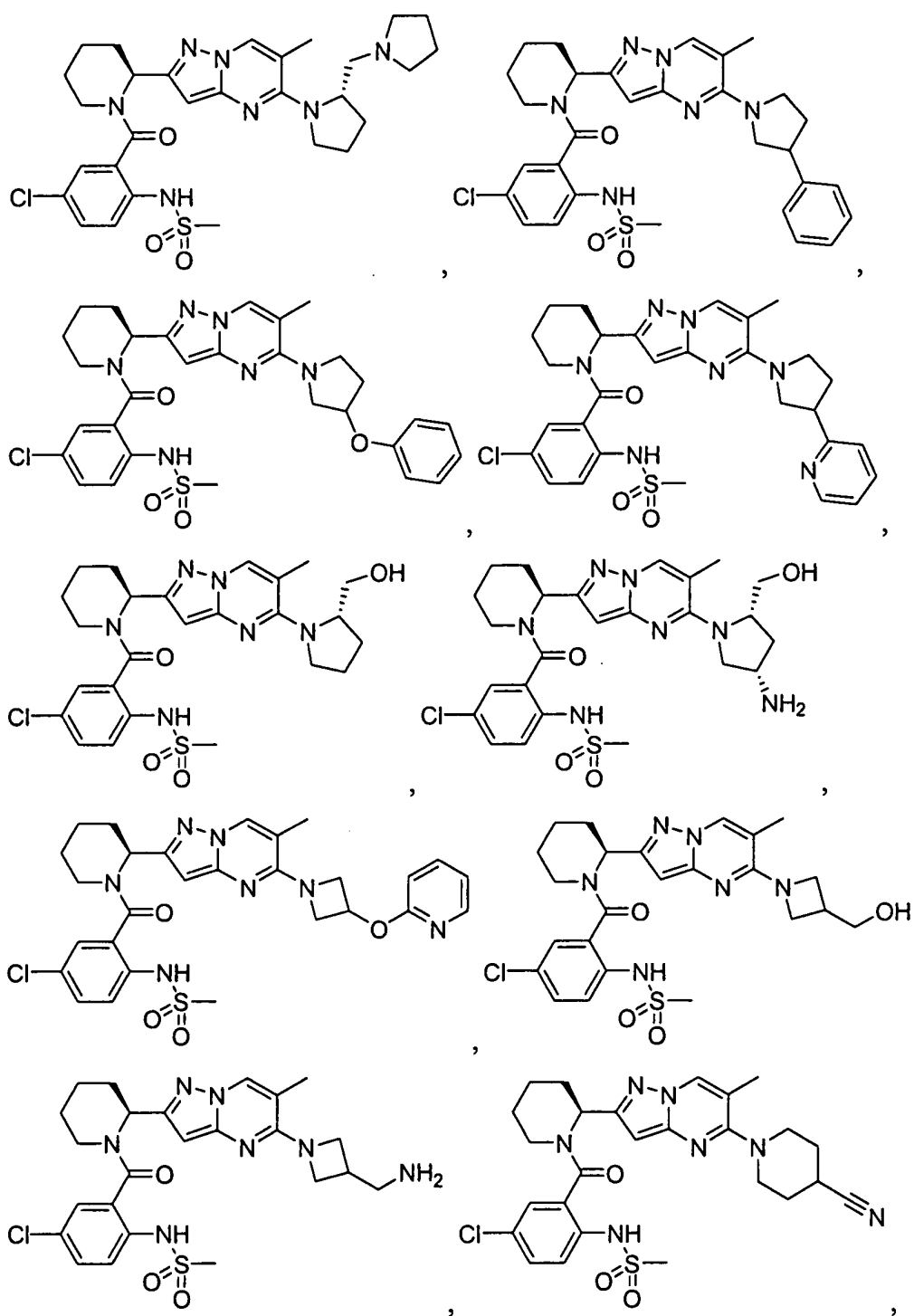


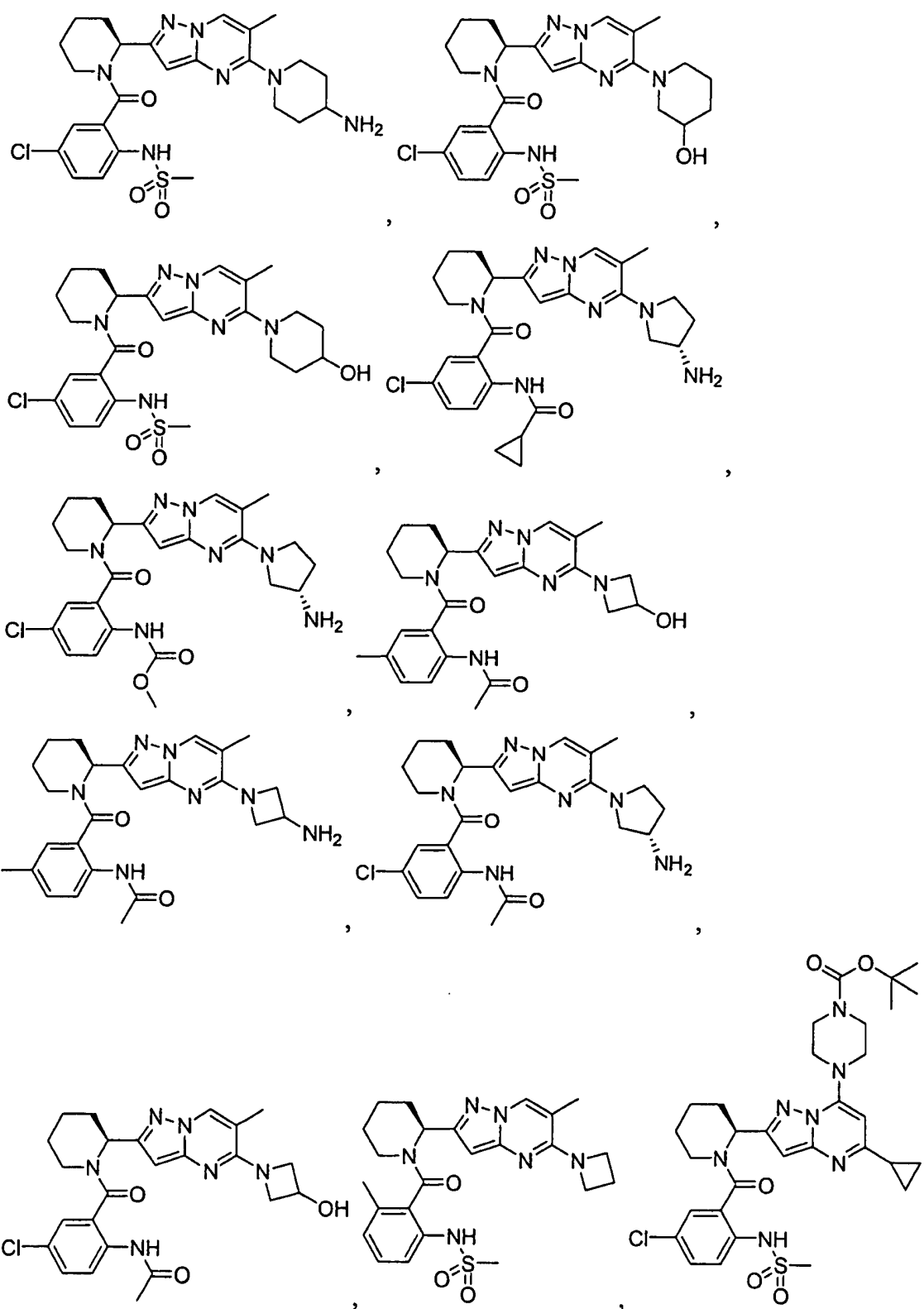


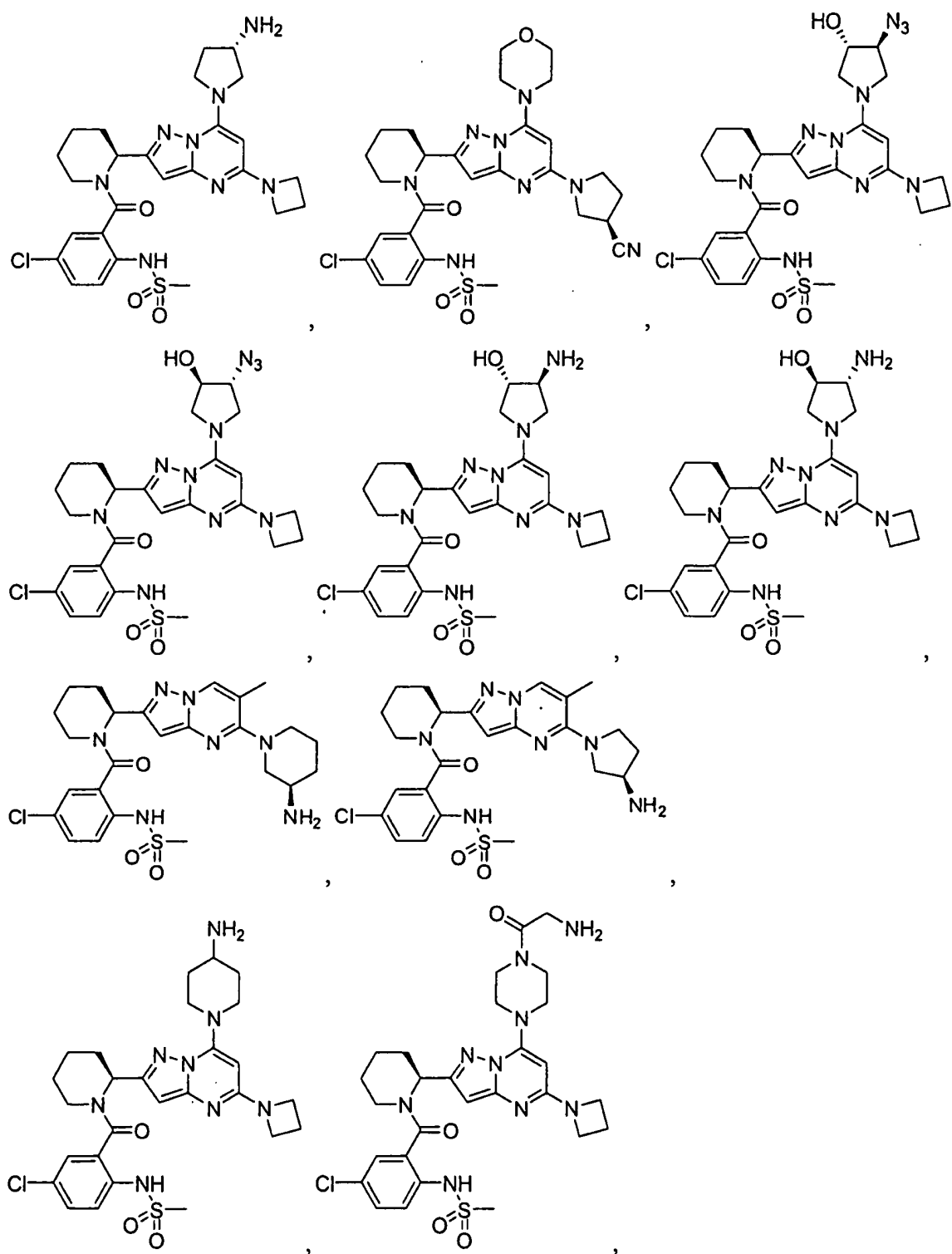




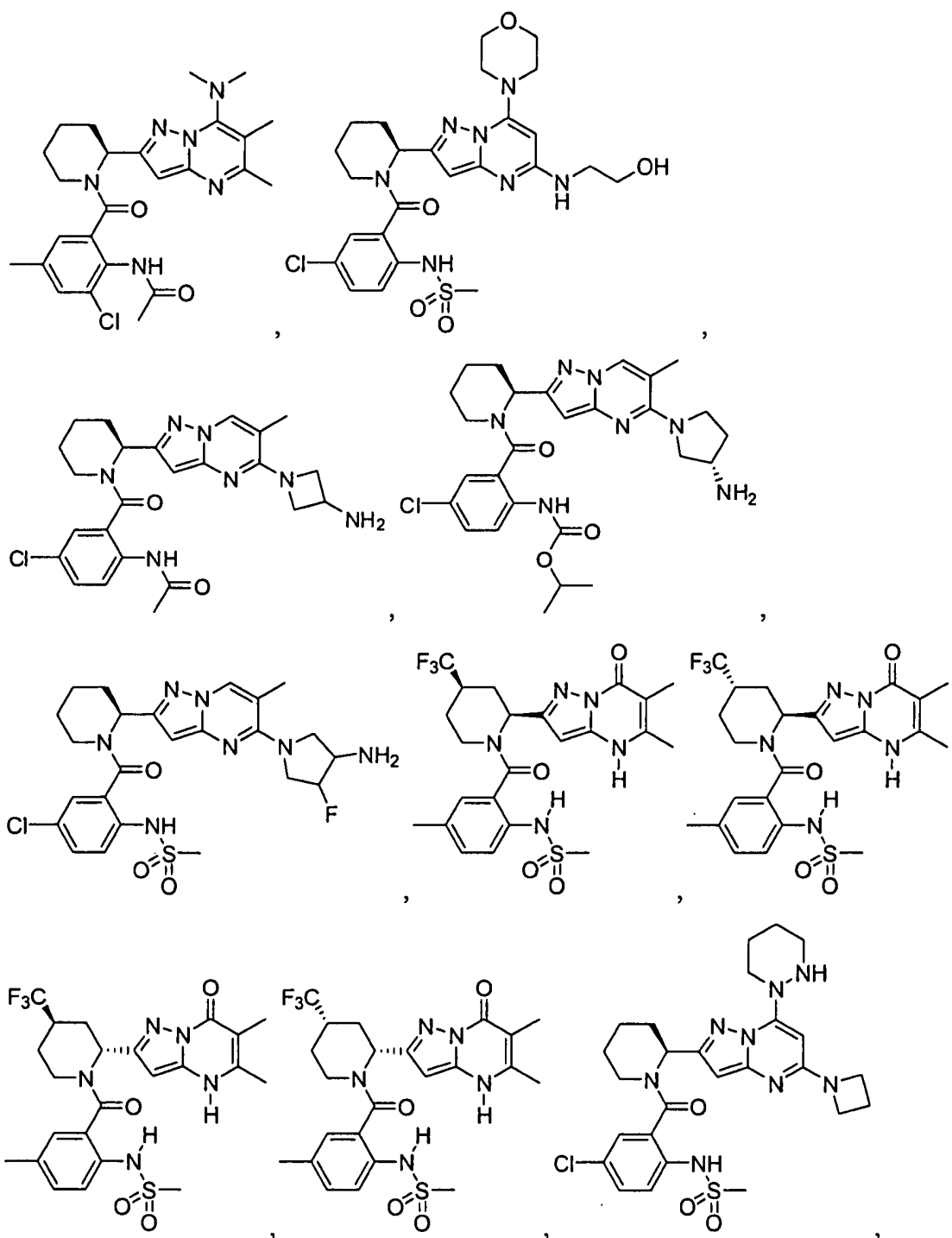


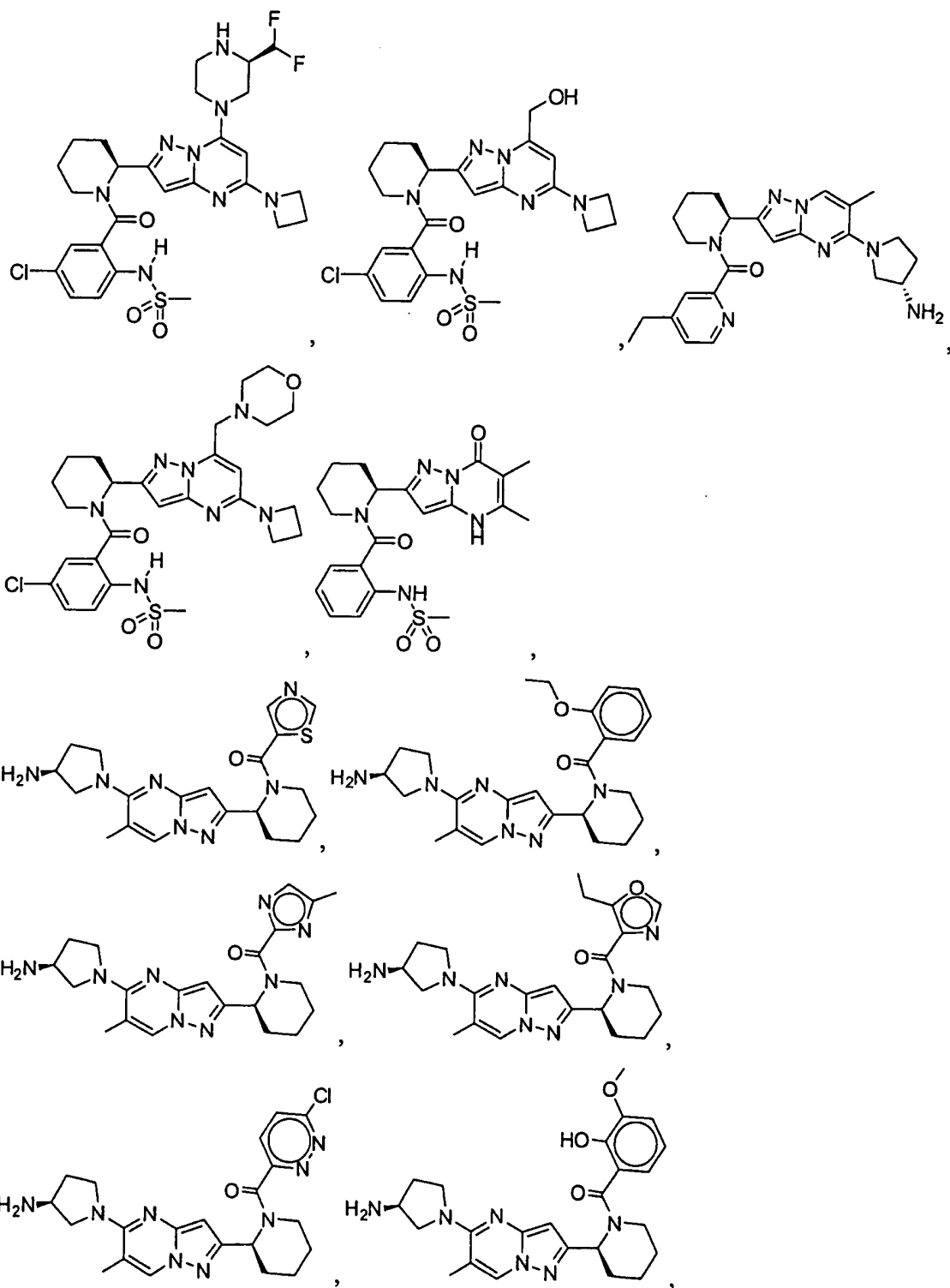


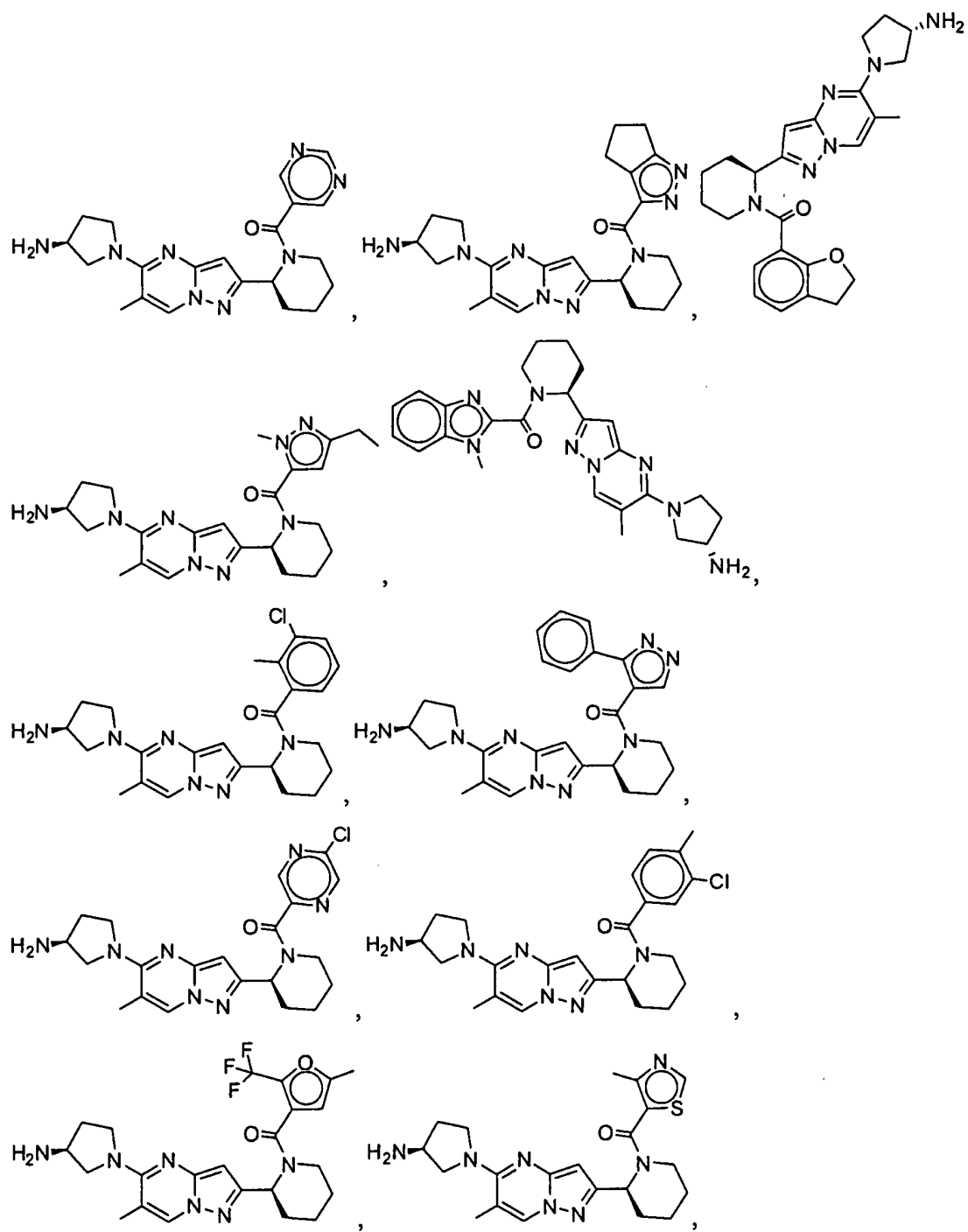


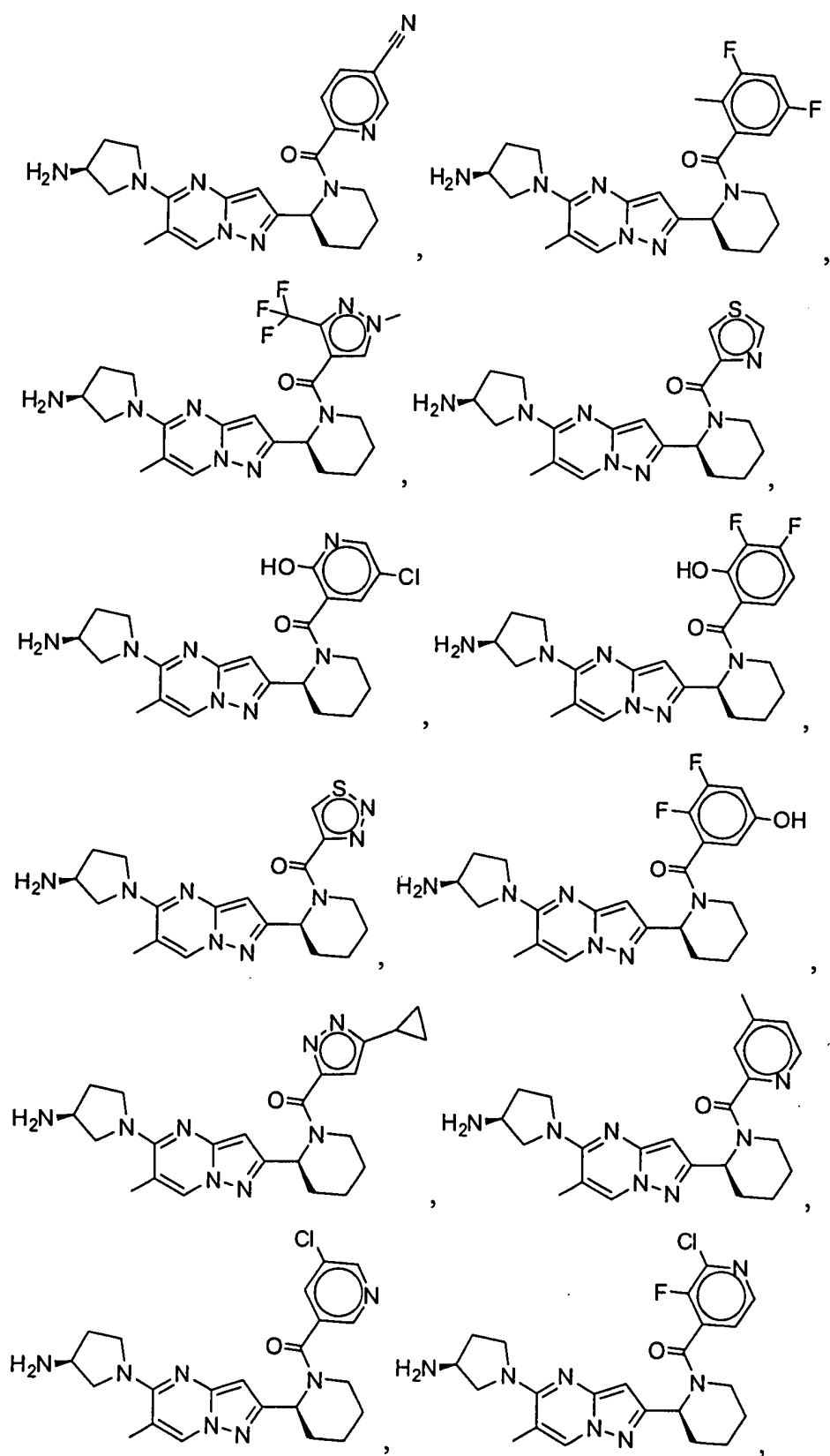


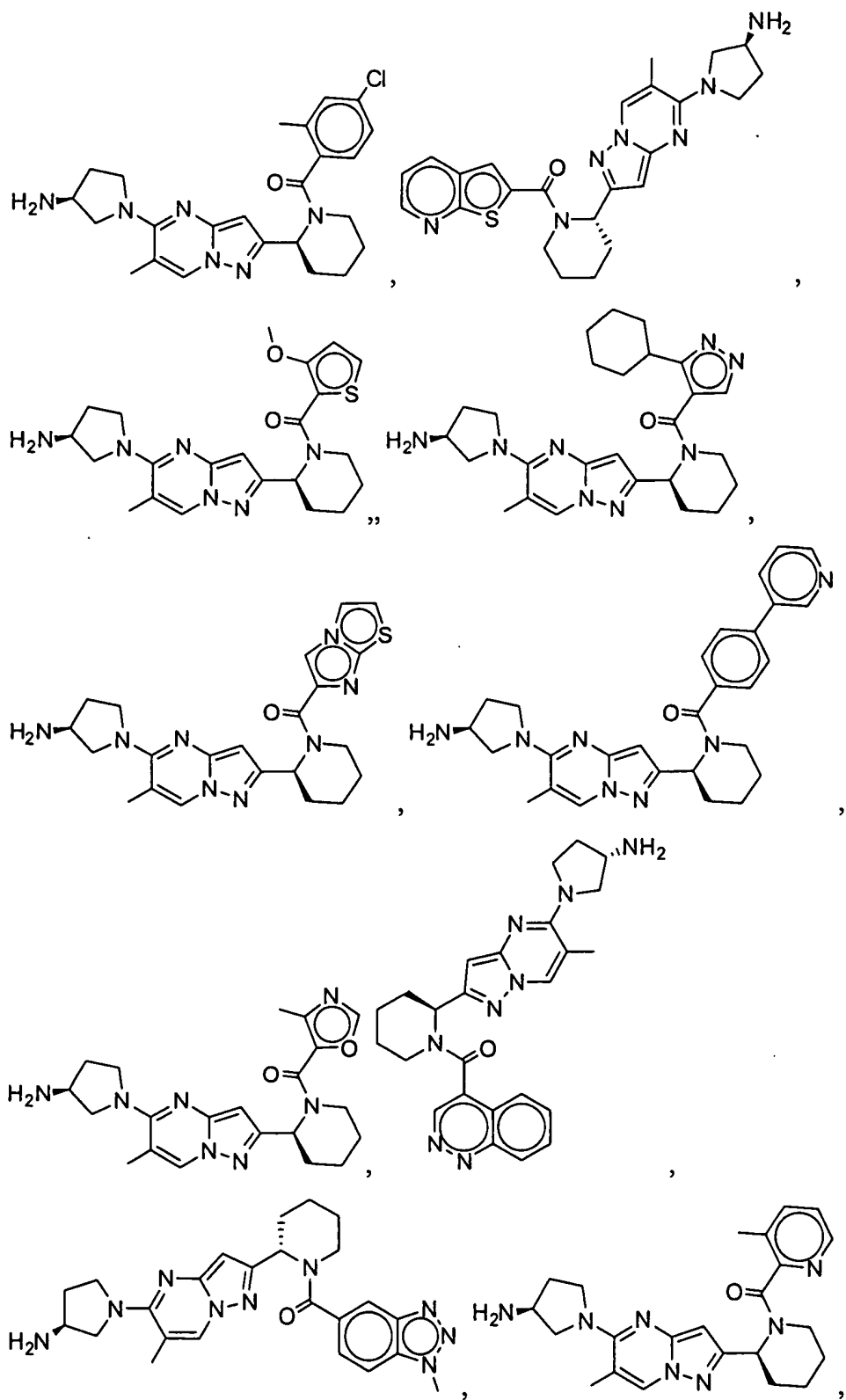


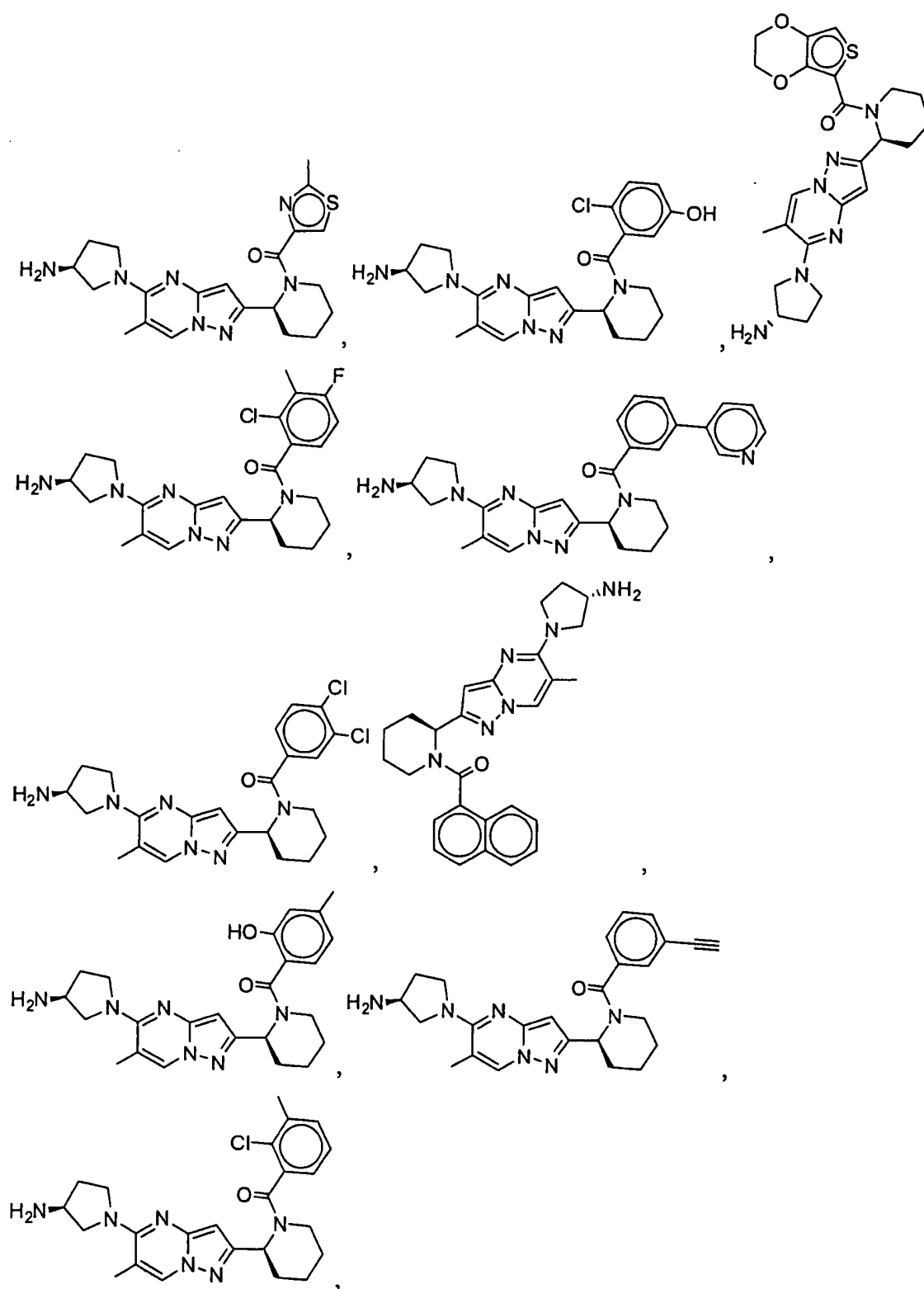


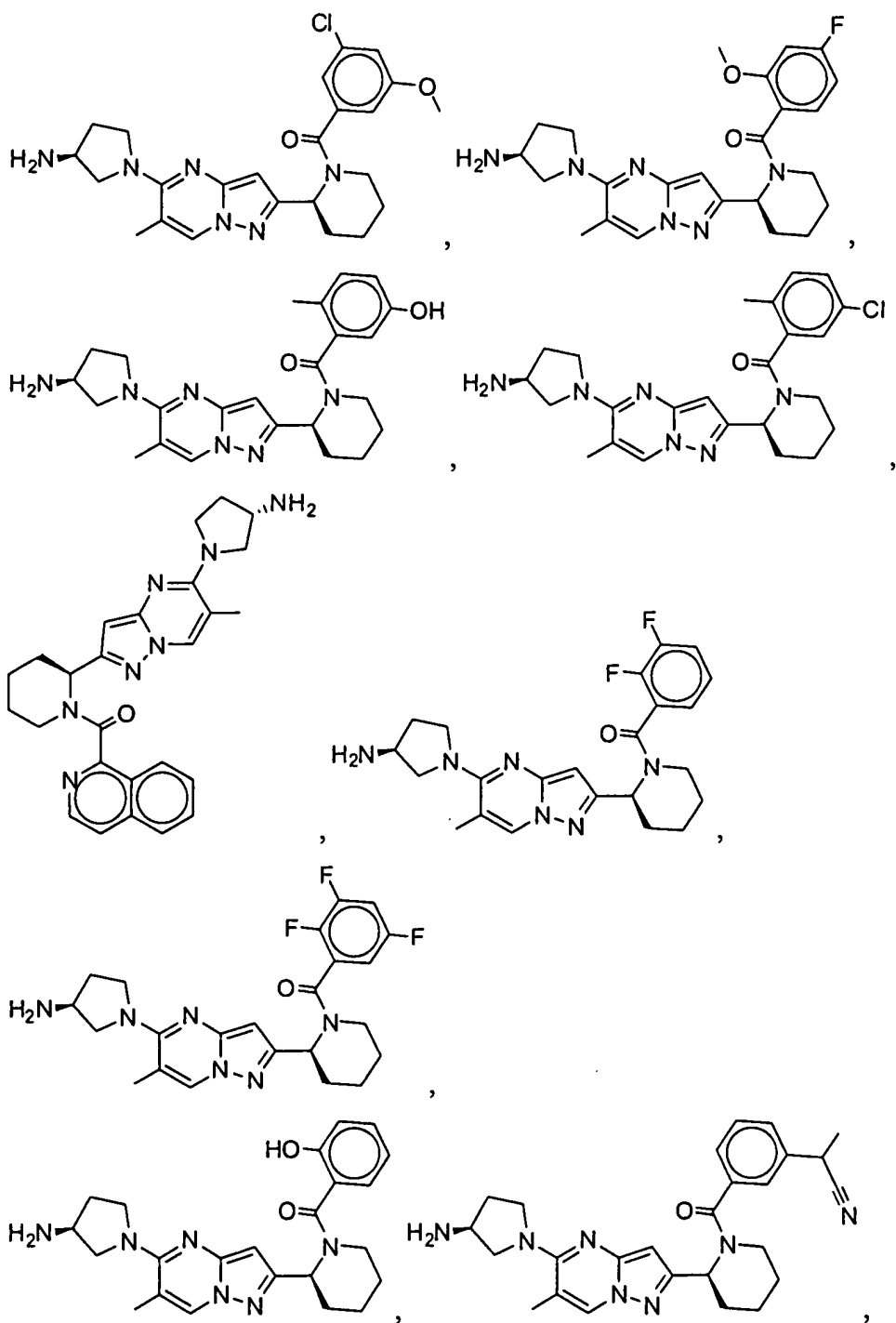


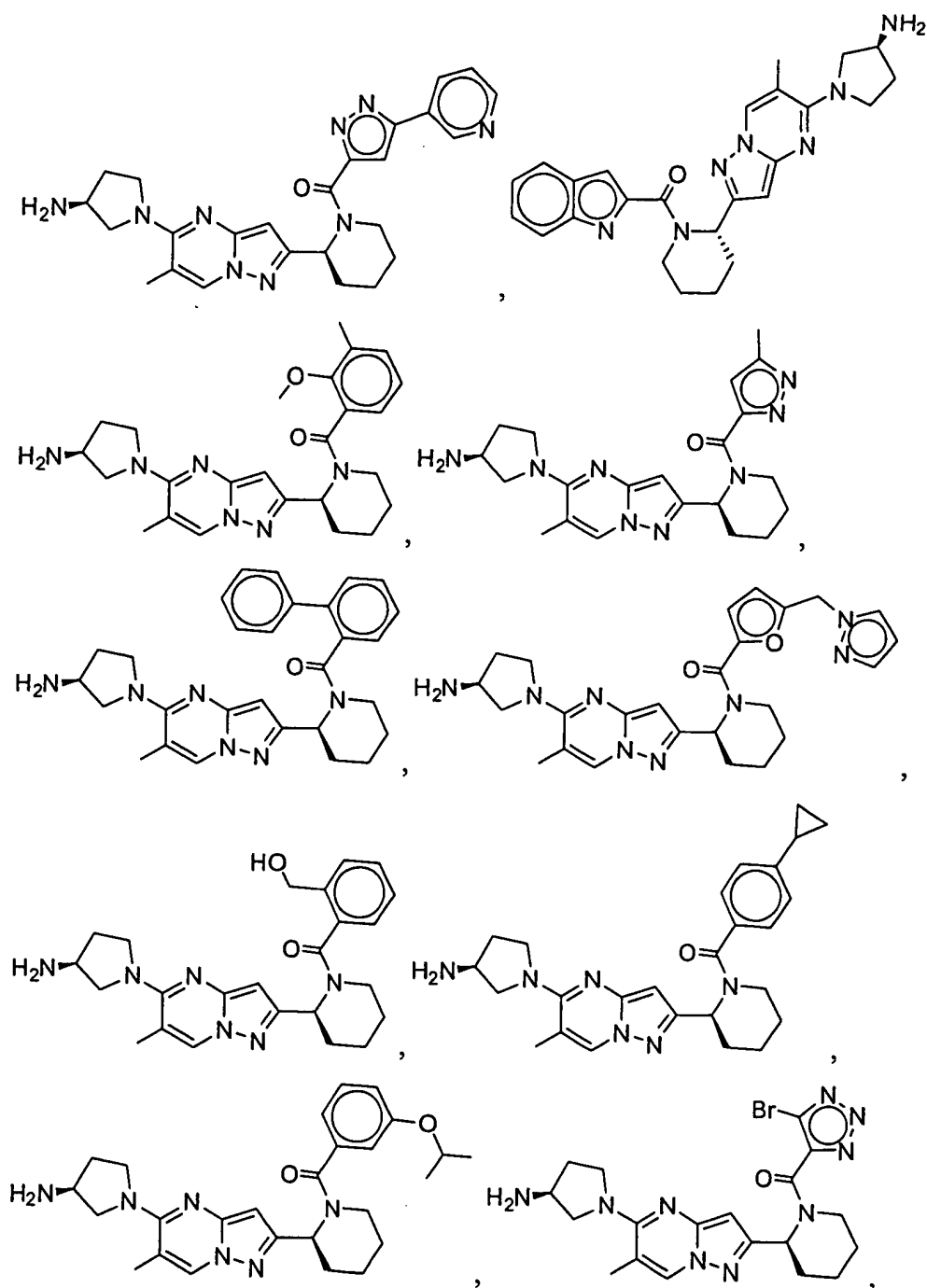


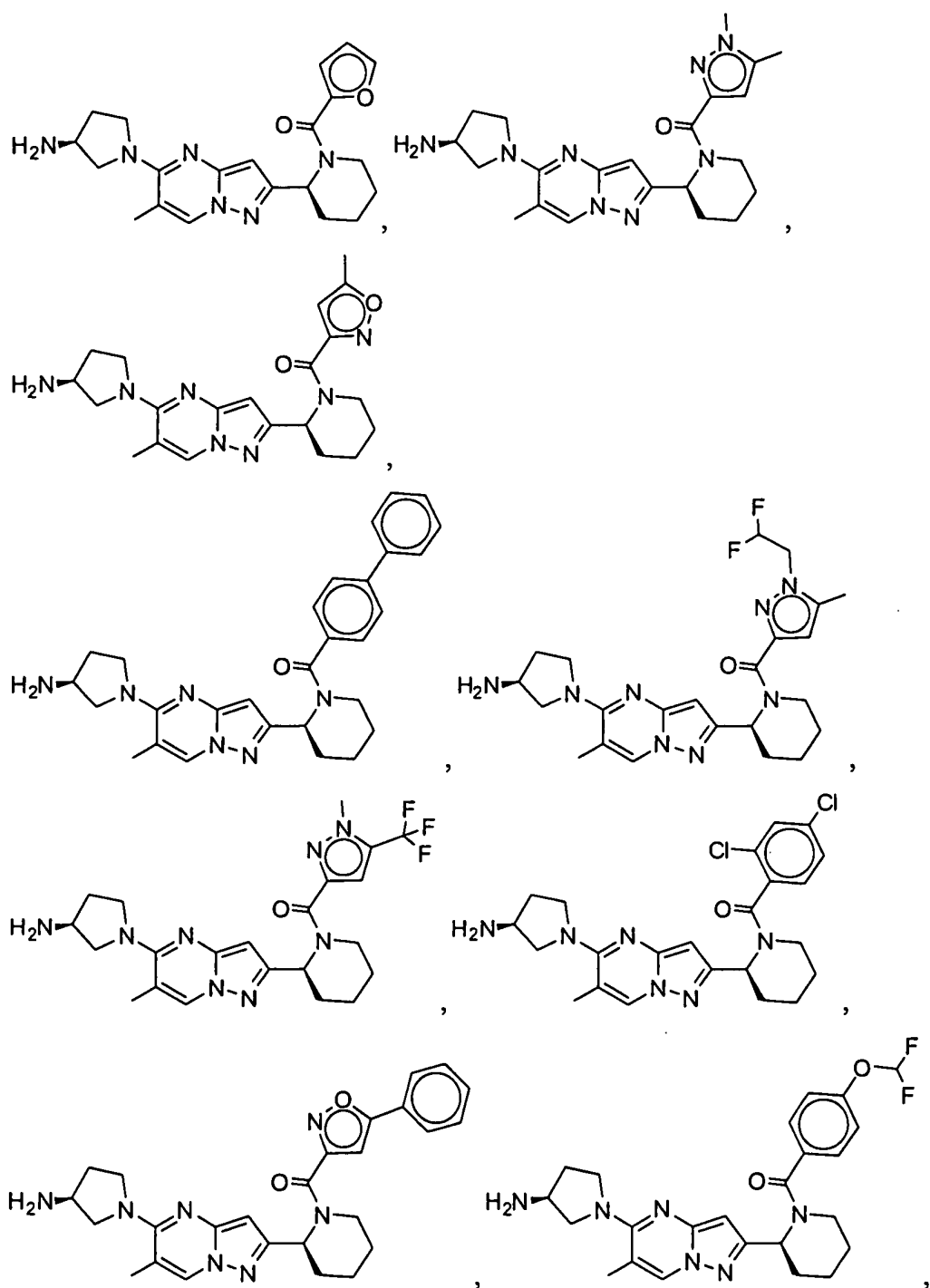


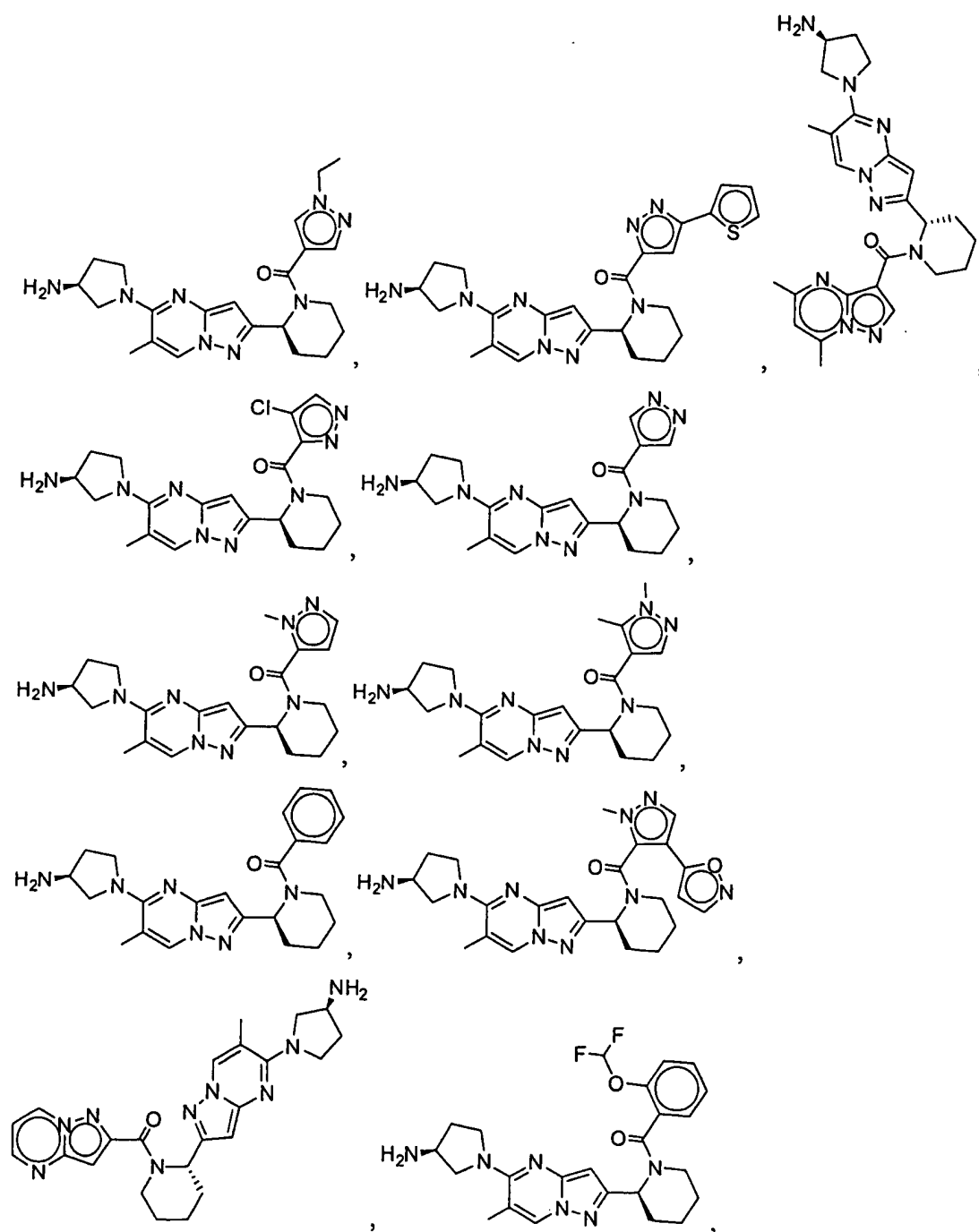


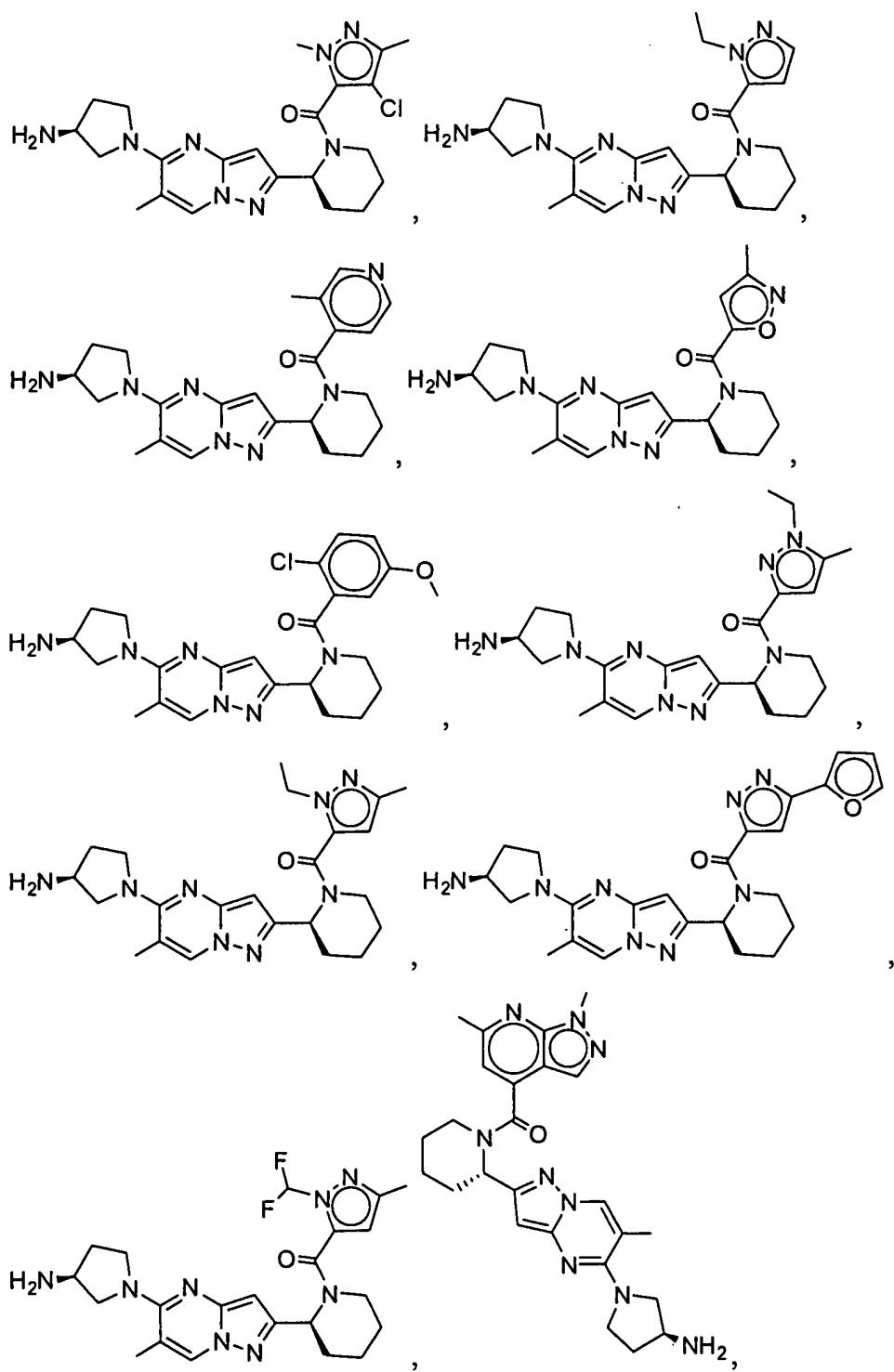


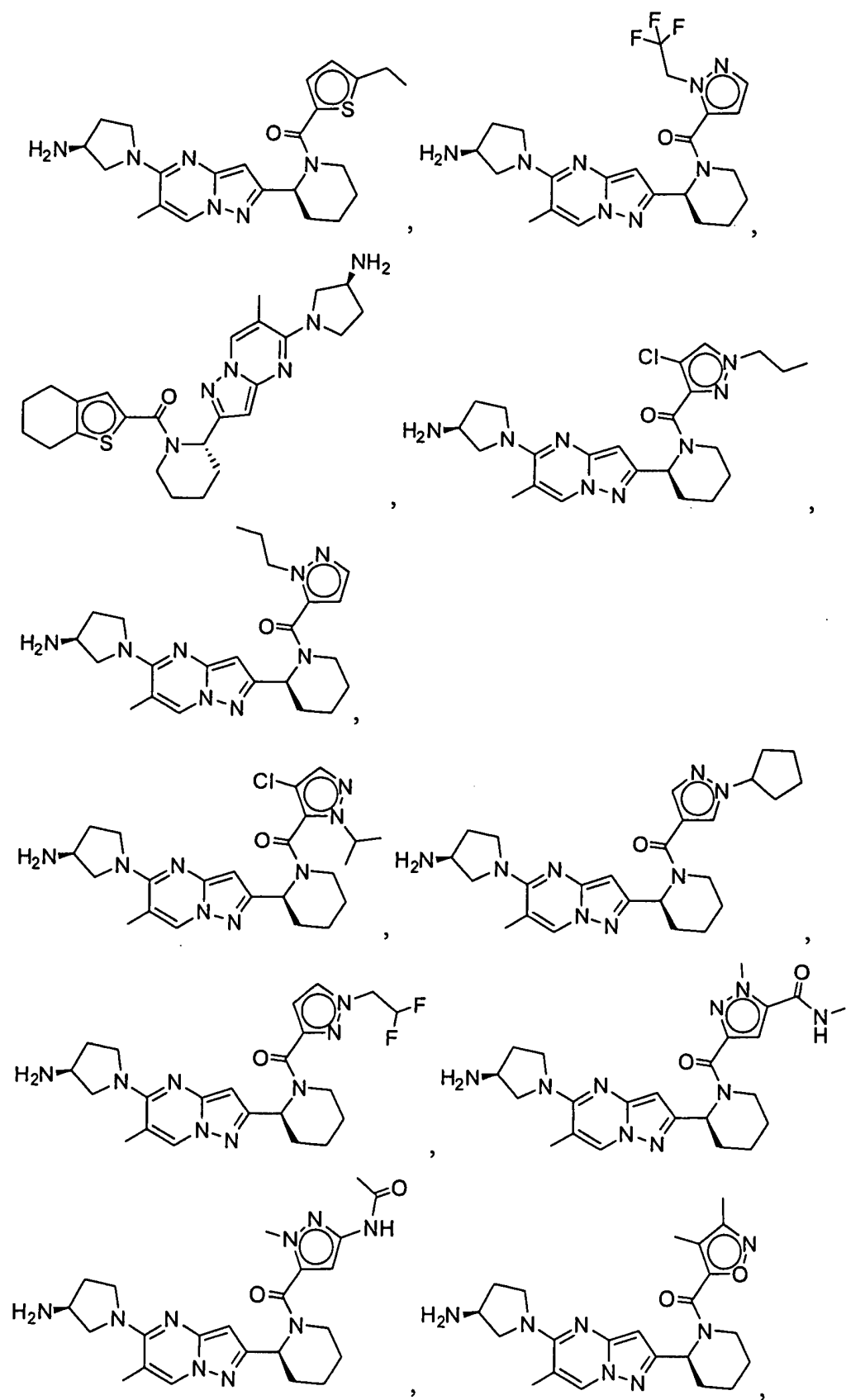


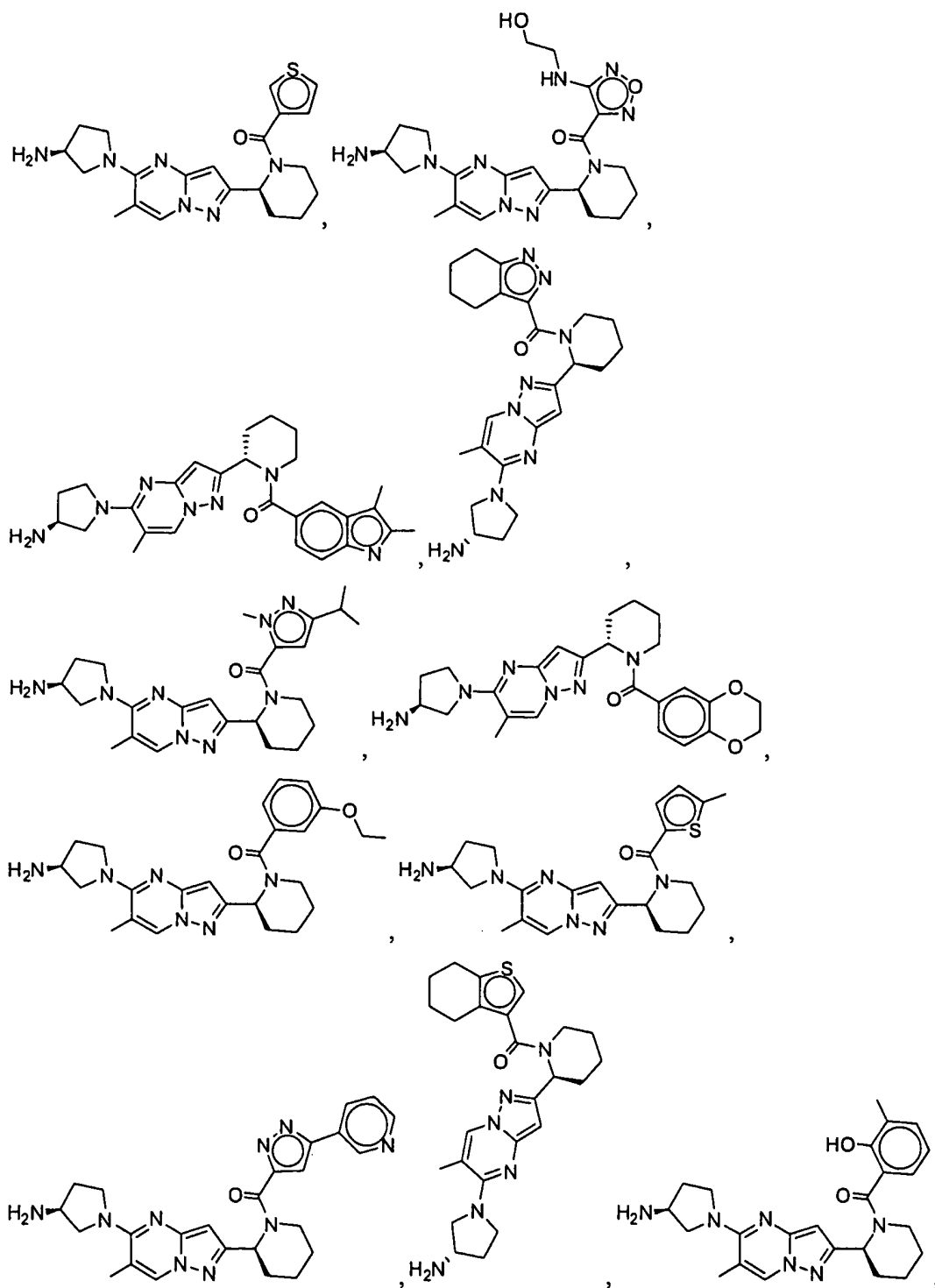


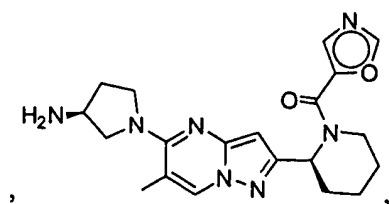
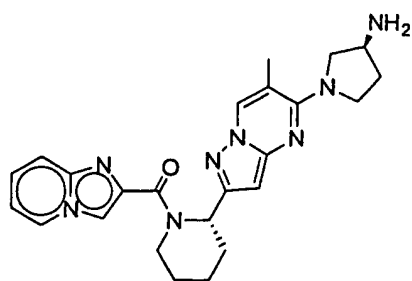
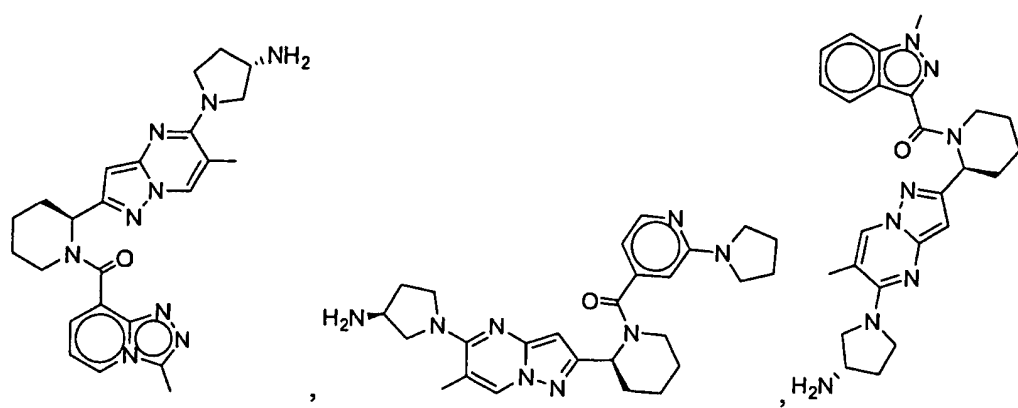
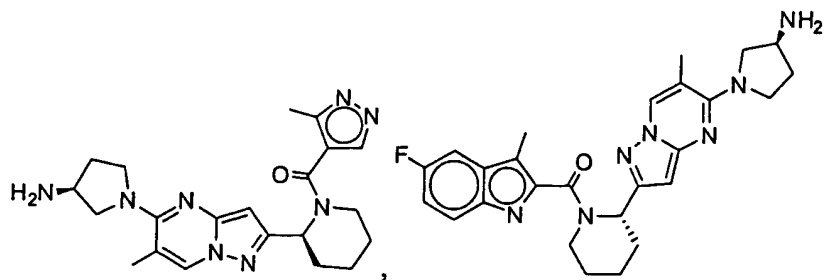
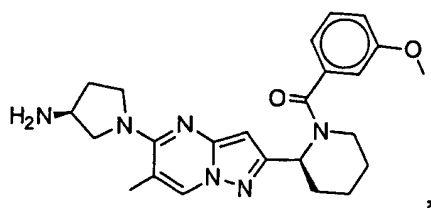


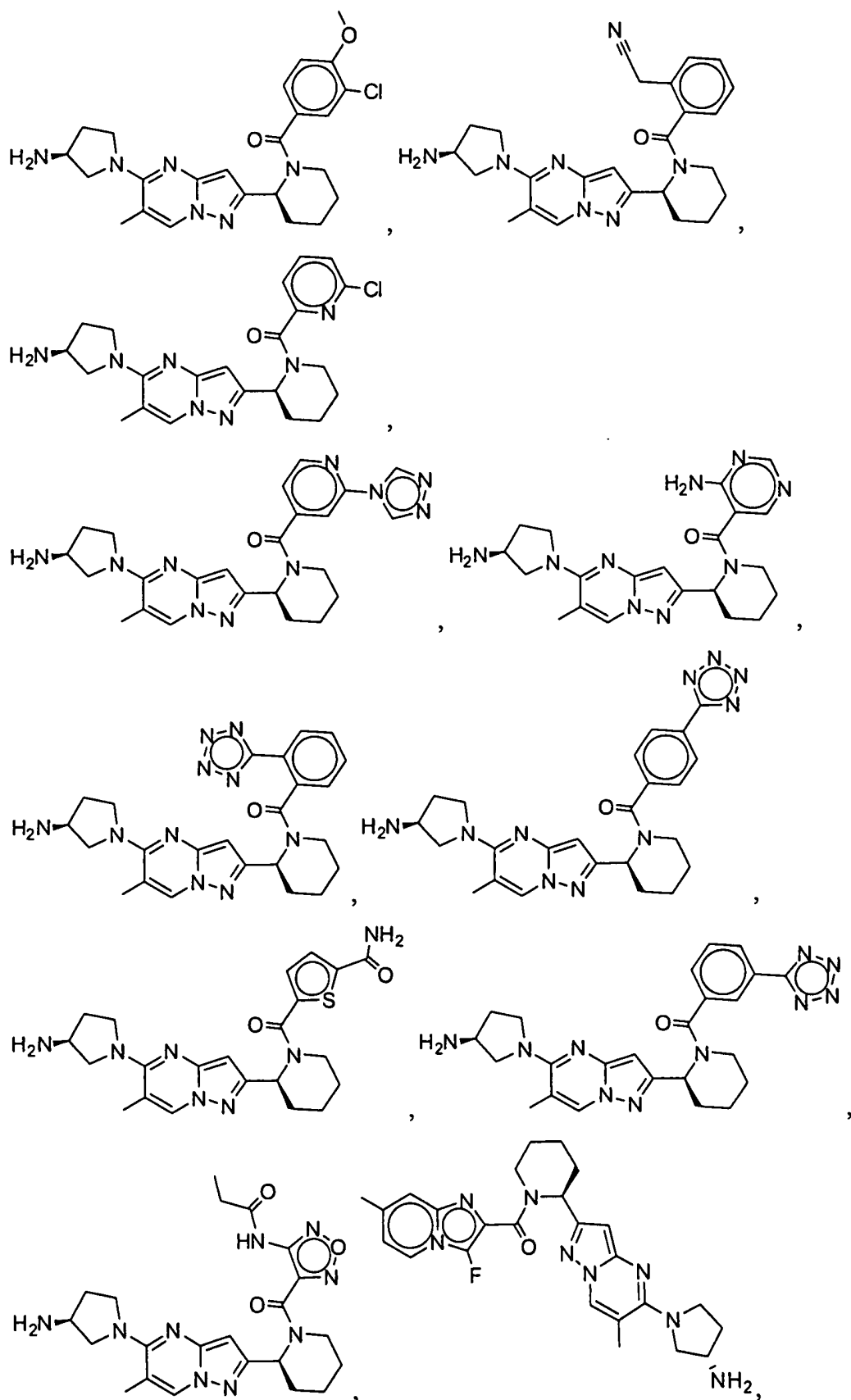




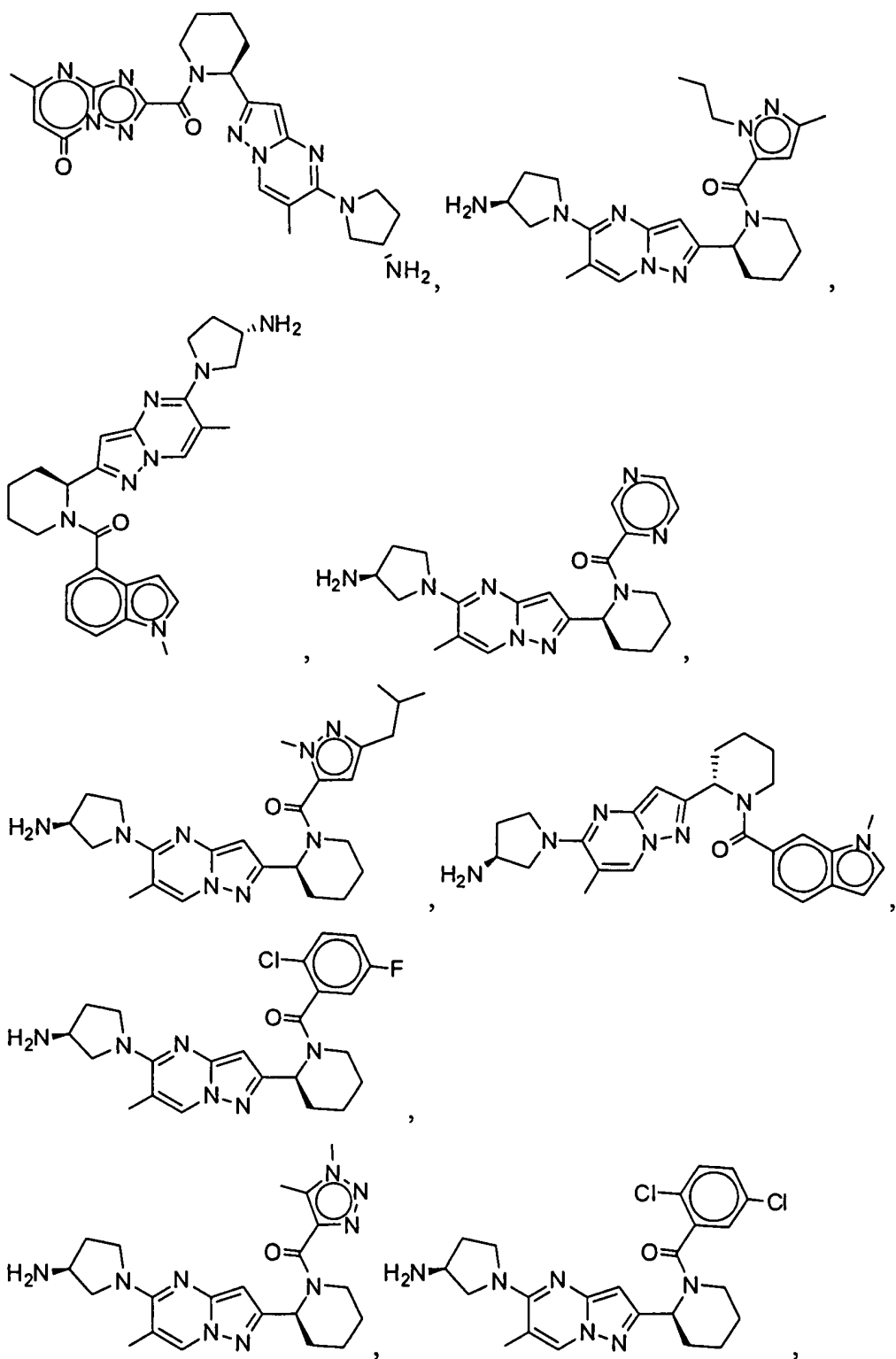


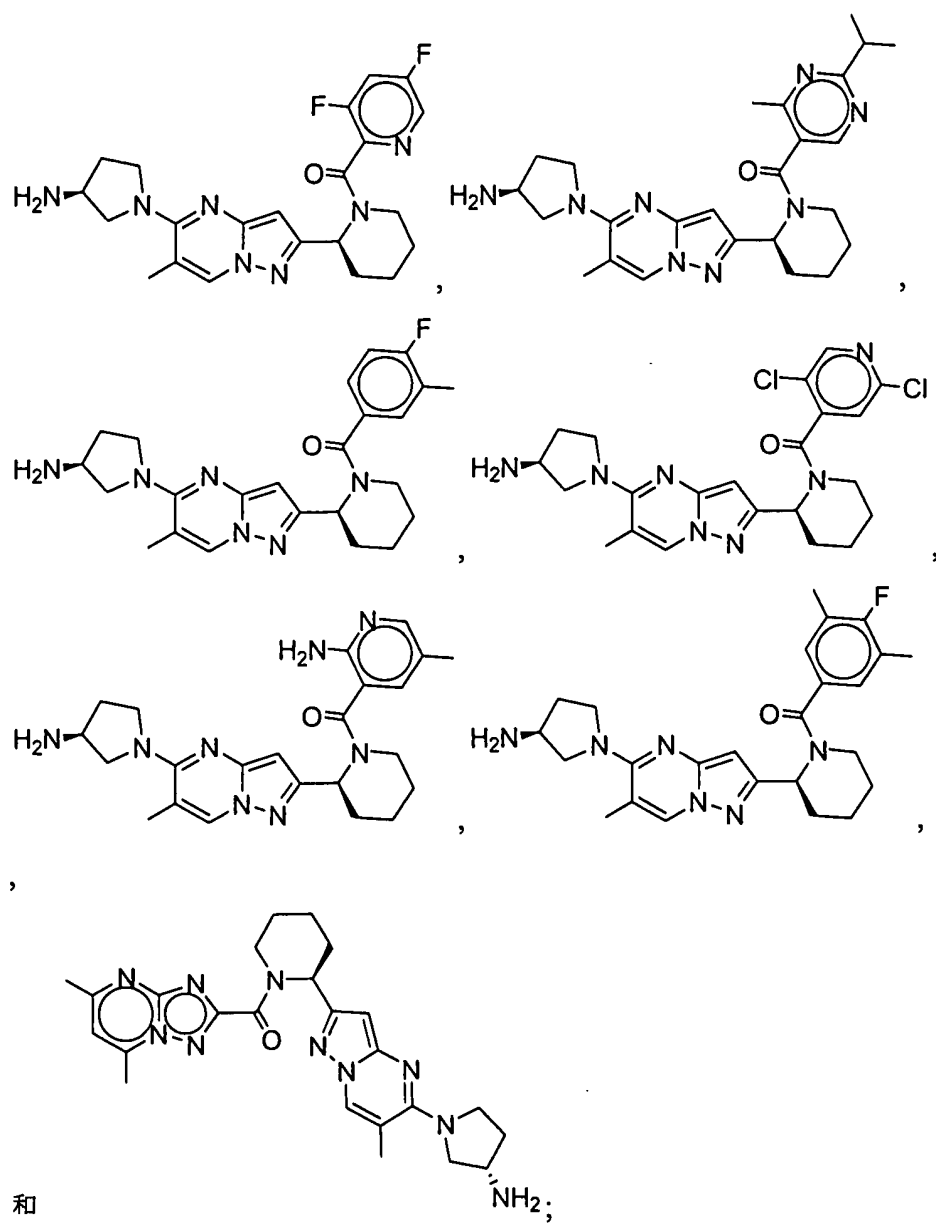






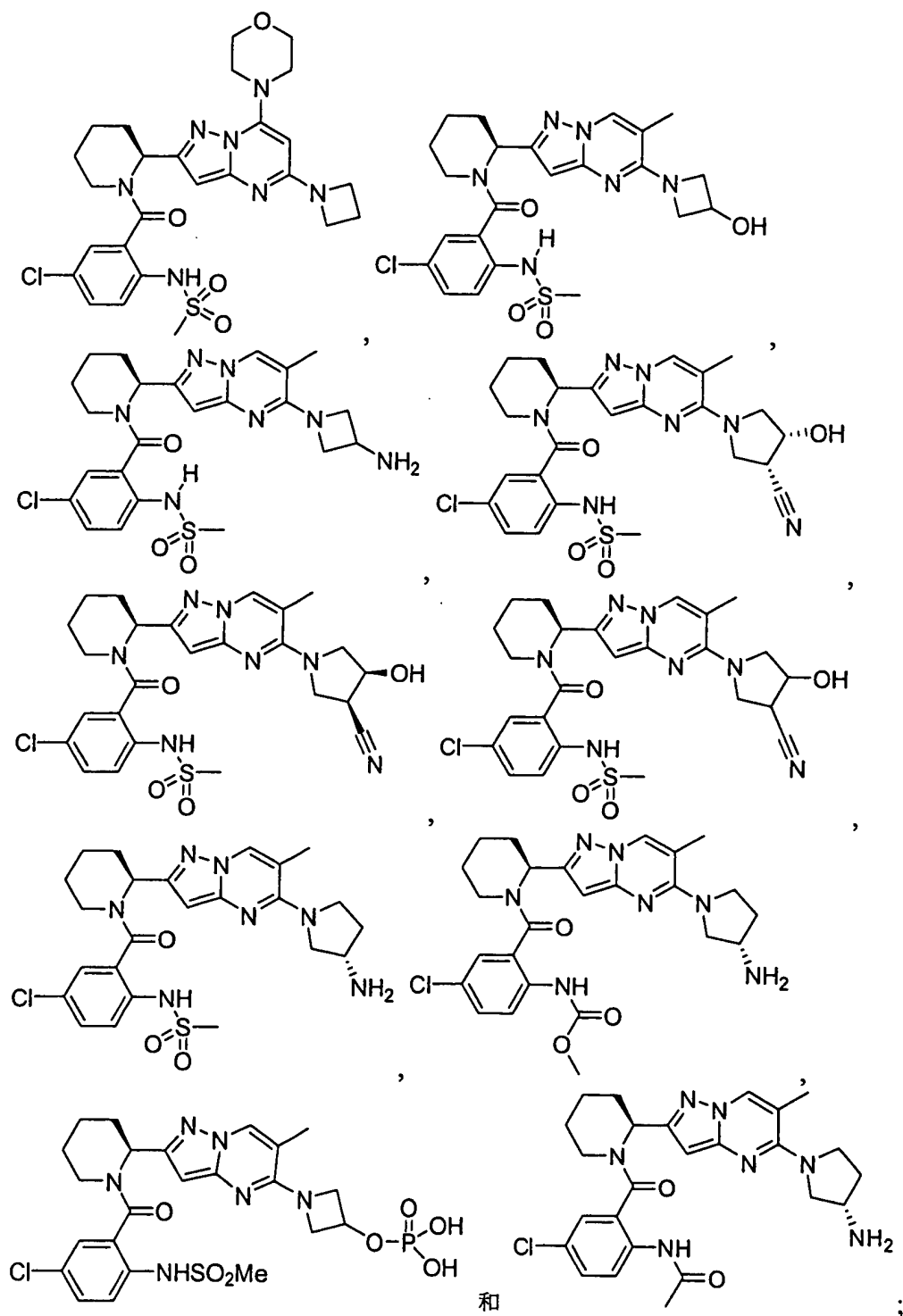






和其藥學上可接受之鹽類或酯類。

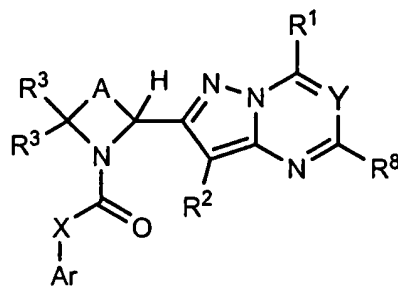
30. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：



和其藥學上可接受之鹽類和酯類。

31. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為實例 258-412 中任一者所述之化合物或其鹽。

32. 一種醫藥組成物，其包括式 IX 化合物：



式 IX

或其藥學上可接受之鹽或酯和藥學上可接受之載劑，
其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中該 C_2-C_{20} 雜環基或該 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20}

雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R⁴ 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成(C₃-C₇)環烷基環，其中該(C₃-C₇)環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 4 個 R⁴ 可一起形成任意經取代之 C₆ 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R⁴ 可一起形成(C₃-C₇)環烷基環，其中該(C₃-C₇)環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 2 個 R⁶ 可一起形成(C₃-C₇)環烷基環，其中該(C₃-C₇)環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R³ 一起形成鍵或-(C(R⁵)₂)_m-基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R² 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基，其中 R^a 的任何(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基或(C₂-C₈)炔基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-

C₈)碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基或(C₁-C₈)烷基；

R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基、(C₄-C₈)碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基(C₁-C₈)烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-、-NR^a-或-C(O)-；

R¹³ 為 H 或 (C₁-C₈)烷基；

R¹⁴ 為 H 或 (C₁-C₈)烷基、NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)R¹¹、NR¹¹C(O)OR¹¹、NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、NR¹¹S(O)_pR^a、-NR¹¹S(O)_p(OR¹¹)或 NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²；且

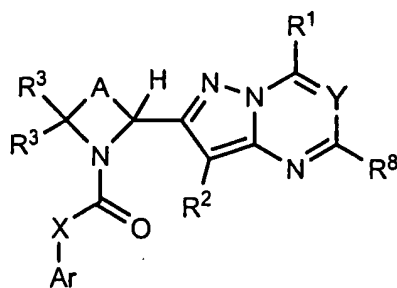
其中每個 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹ 或 R¹² 的 (C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或 (C₄-C₈)碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、NH₂、CN、N₃、N(R^a)₂、NHR^a、SH、SR^a、S(O)_pR^a、OR^a、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、NHS(O)_pR^a、NR^aS(O)_pR^a、NHC(O)R^a、NR^aC(O)R^a、NHC(O)OR^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NHR^a、NR^aC(O)N(R^a)₂、NR^aC(O)NH₂、NHC(O)NHR^a、NHC(O)N(R^a)₂、NHC(O)NH₂

、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$
 或 R^a 。

33. 一種醫藥組成物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1-31 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯，和藥學上可接受之載劑。

34. 如申請專利範圍第 32 或 33 項之醫藥組成物，其進一步包括至少 1 種選自下列之其他治療劑：利巴韋林 (ribavirin)、帕利珠單抗 (palivizumab)、莫它珠單抗 (motavizumab)、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、ALN-RSV0、和 ALX-0171、或其混合物。

35. 一種式 IX 化合物，



式 IX

或其藥學上可接受之鹽或酯、或其組成物，其係用於治療性或預防性治療肺炎病毒亞科 (Pneumovirinae) 病毒感染或呼吸道合胞病毒感染；

其中：

A 為 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_n-$ 中的任何一個

$C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、 $S(O)_p$ -、NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2 - C_{20} 雜環基或 C_6 - C_{20} 芳基，其中該 C_2 - C_{20} 雜環基或該 C_6 - C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、 $-S(O)_p$ -、-NH-或 $-NR^a$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基

環，其中該(C₃-C₇)環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

在相鄰碳原子上的 2 個 R⁶ 可一起形成(C₃-C₇)環烷基環，其中該(C₃-C₇)環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-或-NR^a-；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R³ 一起形成鍵或-(C(R⁵)₂)_m-基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R⁶ 可與 R² 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基，其中 R^a 的任何(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₂-C₈)烯基或(C₂-C₈)炔基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基或(C₄-C₈)碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代：OH、NH₂、CO₂H、C₂-C₂₀ 雜環基或(C₁-C₈)烷基；

R¹¹ 或 R¹² 各自獨立地為 H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、芳基(C₁-C₈)烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₂-C₂₀ 雜環基、(C₃-C₇)環烷基、(C₄-C₈)碳環基烷基、-C(=O)R^a、-S(O)_pR^a、或芳基(C₁-C₈)烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換：-O-

、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

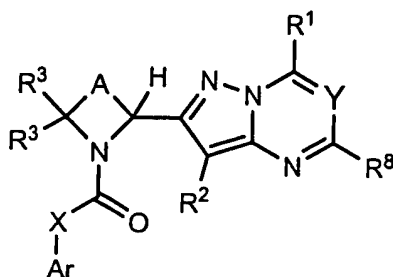
R^{14} 為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 或 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ ；且

其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 R^a 。

36. 一種如申請專利範圍第 1-31 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯或其組成物，其係用於治療性或預防性治療肺炎病毒亞科病毒感染或呼吸道合胞病毒感染。

37. 如申請專利範圍第 35 或 36 項之化合物，其進一步包括投予治療有效量之至少 1 種選自下列之其他治療劑或其組成物：利巴韋林、帕利珠單抗、莫它珠單抗、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-63、BMS-433771、ALN-RSV0 和 ALX-0171 或其混合物。

38. 一種用於醫療 (medical therapy) 之式 IX 化合物，



式 IX

或其藥學上可接受之鹽或酯、或其組成物，
其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中該 C_2-C_{20} 雜環基或該 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H

、側氧基、 OR^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NR}^a-$ ；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m-$ 基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{11} 或 R^{12} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_8) 碳環基烷基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{14} 為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 或 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ ；且

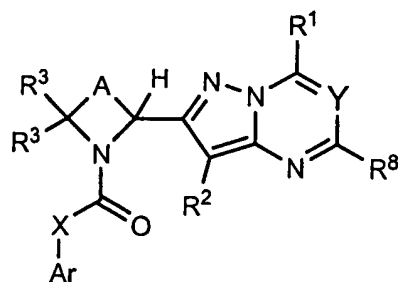
其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列

基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 OR^a 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 R^a 。

39. 一種用於醫療之如申請專利範圍第 1-31 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯、或其組成物。

40. 如申請專利範圍第 38 或 39 項之化合物，其中該醫療進一步包括投予治療有效量之至少 1 種選自下列之其他治療劑或其組成物：利巴韋林、帕利珠單抗、莫它珠單抗、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-63、BMS-433771、ALN-RSV0 和 ALX-0171 或其混合物。

41. 一種式 IX 化合物或其藥學上可接受之鹽或酯之用途，



式 IX

其係用於製造用於治療肺炎病毒亞科病毒感染或呼吸道合胞病毒感染之藥物，

其中：

A 為 $-(C(R^4)_2)_n-$ ，其中該 $-(C(R^4)_2)_n-$ 中的任何一個 $C(R^4)_2$ 可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $S(O)_p-$ 、 NH 或 NR^a ；

n 為 3、4、5 或 6；

p 各自為 1 或 2；

Ar 為 C_2-C_{20} 雜環基或 C_6-C_{20} 芳基，其中該 C_2-C_{20} 雜環基或該 C_6-C_{20} 芳基任意地經 1 至 5 個 R^6 取代；

X 為 $-(CR^{13}R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ ，或 X 不存在；

Y 為 N 或 CR^7 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 各自獨立地為 H、側氧基、 OR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、鹵素、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基

、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^4 可在彼所連接之 2 個碳原子間一起形成雙鍵或可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 4 個 R^4 可一起形成任意經取代之 C_6 芳基環；

在相同碳原子上的 2 個 R^4 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $--NR^a-$ ；

在相鄰碳原子上的 2 個 R^6 可一起形成 (C_3-C_7) 環烷基環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基環的 1 個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^a-$ ；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^3 一起形成鍵或 $-(C(R^5)_2)_m-$ 基團，其中 m 為 1 或 2；

與該 Ar 的必要羰基基團相鄰的任何 R^6 可與 R^2 一起形成鍵；

R^a 各自獨立地為 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基，其中 R^a 的任何 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_2-C_8) 烯基或 (C_2-C_8) 炔基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基，和其中 R^a 的任何芳基 (C_1-C_8) 烷

基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基任意地經 1 或多個下列基團取代： OH 、 NH_2 、 CO_2H 、 C_2-C_{20} 雜環基或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{11} 或 R^{12} 各自獨立地為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_8) 碳環基烷基、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、或芳基 (C_1-C_8) 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 與彼同時所連接之氮原子一起形成 3 至 7 員之雜環基環，其中該雜環基環的任何一個碳原子可任意地經下列基團置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{13} 為 H 或 (C_1-C_8) 烷基；

R^{14} 為 H 、 (C_1-C_8) 烷基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 或 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ ；且

其中每個 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 或 R^{12} 的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、芳基 (C_1-C_8) 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 雜環基、 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_4-C_8) 碳環基烷基各自獨立地、任意地經 1 或多個下列基團取代：側氧基、鹵素、羥基、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ 、 NHR^a 、 SH 、 SR^a 、 $S(O)_pR^a$ 、 OR^a 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、
 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$
 或 R^a 。

42. 一種如申請專利範圍第 1-31 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用於治療肺炎病毒亞科病毒感染或呼吸道合胞病毒感染之藥物。

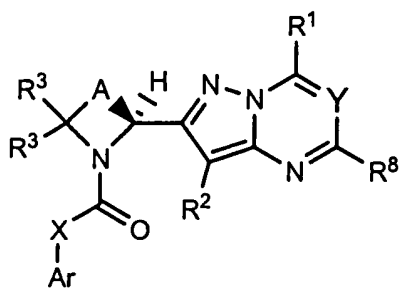
43. 如申請專利範圍第 41 或 42 項之用途，其中該藥物進一步包括治療有效量之至少 1 種選自下列之其他治療劑或其組成物：利巴韋林、帕利珠單抗、莫它珠單抗、RSV-IGIV、MEDI-557、A-60444、MDT-63、BMS-433771、ALN-RSV0 和 ALX-0171 或其混合物。

四、指定代表圖：

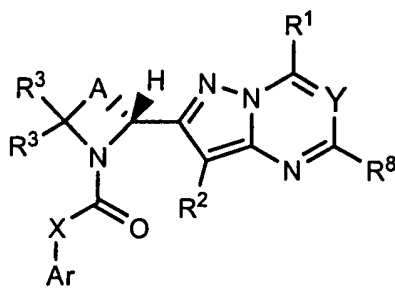
(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I、式 II



式 I



式 II