

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96124590

※ 申請日期：96. 7. 6

※IPC 分類：~~C07D~~ ~~A61K~~ (2006.01)
C07D 417/12

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎葡萄糖激酶活化劑及彼等之使用方法

NOVEL GLUCOKINASE ACTIVATORS AND METHODS OF USING
SAME

C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第 206 號州線路第 4000 號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丹尼斯 E. 阿優諾
RYONO, DENIS E.
2. 彼得 T. W. 鄭
CHENG, PETER T. W.
3. 史考特 A. 波頓
BOLTON, SCOTT A.
4. 希恩 陳
CHEN, SEAN
5. 彥 許
SHI, YAN
6. 孟巍
MENG, WEI
7. 約瑟夫 A. 提諾
TINO, JOSEPH A.
8. 張浩
ZHANG, HAO
9. 理查 B. 史路司基
SLUSKY, RICHARD B.

國 籍：(中文/英文)

- 1-5.均 美國 U.S.A.
6. 中華人民共和國 P.R.C.
7. 美國 U.S.A.
8. 中華人民共和國 P.R.C.
9. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 07 月 06 日；60/818,912

2. 美國；2007 年 06 月 28 日；11/769,964

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

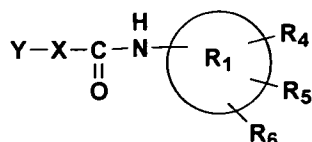
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

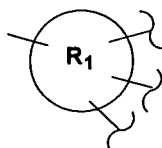
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一些化合物，其係為磷酸酯與次磷酸酯活化劑，且因此可用於治療糖尿病及相關疾病，並具有以下結構



其中



為雜芳基環；

R_4 為 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$,
 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$,
 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO(OR_7)R_9$,
 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-OPO(R_9)(R_{10})$, 或
 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-PO(R_9)(R_{10})$;

R_5 與 R_6 係獨立選自 H、烷基及鹵素；

Y 為 $R_7(CH_2)_s$ 或為不存在；且

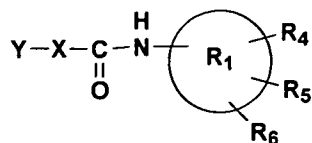
$X, n, Z, m, R_4, R_5, R_6, R_7$ 及 s 均如本文定義；

或其藥學上可接受之鹽。

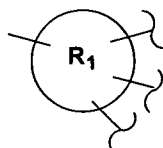
亦提供一種採用上述化合物以治療糖尿病及相關疾病之方法。

六、英文發明摘要：

Compounds are provided which are phosphonate and phosphinate activators and thus are useful in treating diabetes and related diseases and have the structure



wherein



is a heteroaryl ring;

R_4 is $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$,
 $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$,
 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO(OR_7)R_9$,
 $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-OPO(R_9)(R_{10})$, or
 $-(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-PO(R_9)(R_{10})$;

R_5 and R_6 are independently selected from H, alkyl and halogen;

Y is $R_7(CH_2)_s$ or is absent; and

X , n , Z , m , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , and s are as defined herein;

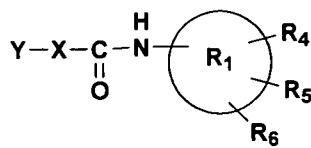
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A method for treating diabetes and related diseases employing the above compounds is also provided.

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

本申請案係主張得自 2006 年 7 月 6 日提出申請之美國臨時申請案號 60/818,912 之優先權，其全部揭示內容係併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎磷酸酯與次磷酸酯化合物，其係為酵素葡萄糖激酶之活化劑，且因此可用於治療糖尿病，及使用此種化合物以治療糖尿病尤其是第 II 型糖尿病之方法。

【先前技術】

酵素葡萄糖激酶(GK)，其主要係被發現於胰 β -細胞與肝臟主質細胞中，其會催化葡萄糖之轉化成葡萄糖-6-磷酸，此係為葡萄糖新陳代謝作用中之第一個步驟。對於胰 β -細胞與肝臟主質細胞中之葡萄糖新陳代謝作用，葡萄糖激酶亦為速率控制酵素，其係在全身葡萄糖等穩性上扮演一項重要角色。

Liag, Y. 等人 (Biochem. J., 1995, 309: 167-173) 係報告以下發現，年輕人之第 II 型 (成熟期-展開) 糖尿病 (MODY-2) 係因葡萄糖激酶基因中之功能突變之喪失所造成，這指出葡萄糖激酶亦在人類中充作葡萄糖感測器。因此，會活化葡萄糖激酶，且因此增加葡萄糖激酶感測器系統之敏感性，而藉以造成胰島素分泌增加之化合物，將可用於治療高血糖與第 II 型糖尿病。

葡萄糖激酶活化劑已被証實會有效地增強：1) 葡萄糖對於從經隔離之大白鼠與人類胰小島之胰島素釋出之作用，

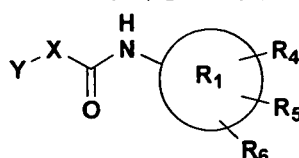
與2)在經隔離培養之大白鼠胰島中之胰小島葡萄糖激酶之葡萄糖誘發(例如 Matschinsky, F.M. 等人, 糖尿病, 2006, 55: 1 與"葡萄糖激酶與血糖疾病, 從基本至新穎治療劑", 由 Karger 出版, 2004; F.M. Matschinsky 與 M.A. Magnuson 編著, 第6章, 第360-378頁)。在糖尿病動物模式研究中, 葡萄糖激酶活化劑已在胰夾持研究中被証實會刺激胰島素釋出, 增強糖原合成及減少肝葡萄糖生產。重要的是, 葡萄糖激酶活化劑已被証實會在第2型糖尿病之不同標準動物模式中, 劑量依賴性地降低血糖含量, 譬如在急性單一劑量研究中之 ob/ob 老鼠、db/db 老鼠及 Zucker, 且亦在口服葡萄糖容許度試驗中, 於正常 C57/BL6J 與 ob/ob 老鼠中, 有效地改善葡萄糖漂移(例如在"葡萄糖激酶與血糖疾病, 從基本至新穎治療劑", 由 Karger 出版, 2004; F.M. Matschinsky 與 M.A. Magnuson 編著, 第6章, 第360-378頁, 以及 Fyfe, M.C. 等人, Diabetologia, 2007, 50: 1277 中)。

葡萄糖激酶活化劑亦已在第II型糖尿病之慢性動物模式中, 証實抗糖尿病之功效。例如, 在9天研究中, 於 ob/ob 老鼠中, 葡萄糖激酶活化劑會改善整體葡萄糖作用形態, 同時在口服葡萄糖容許度試驗中, 於研究開始與結束時, 顯示可比較之抗高血糖作用(Fyfe, M.C. 等人, Diabetologia, 2007, 50: 1277)。在另一種情況中, 於慢性40週研究中, 葡萄糖激酶活化劑會在不容許葡萄糖之飲食引致之肥胖老鼠中, 防止高血糖之發展。相對於對照組, 以葡萄糖激酶活化劑治療之飲食所引致肥胖老鼠, 係在口服葡萄糖容許度試驗

中，於研究結束時，顯示葡萄糖漂移上之顯著改善("葡萄糖激酶與血糖疾病，從基本至新穎治療劑"，由 Karger 出版，2004；F.M. Matschinsky 與 M.A. Magnuson 編著，第 6 章，第 360-378 頁)。

【發明內容】

根據本發明之一方面，係提供具有結構 I 之化合物



I

其中

R_1 為雜芳基，被 R_4 取代，且視情況被一或兩個取代基 R_5 及 / 或 R_6 取代，其中雜芳基具有氮原子，鄰近使該雜芳基接合至 $\begin{array}{c} \text{—C—NH—} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 之原子；

R_4 為 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)(OR_8)$ ，

或 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-PO(OR_7)R_9$ ，

或 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-O-PO(OR_7)R_9$ ，

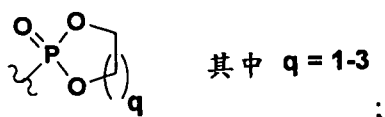
或 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10}$ ，

或 $-(CH_2)_n Z-(CH_2)_m-PO(R_9)R_{10}$ ；

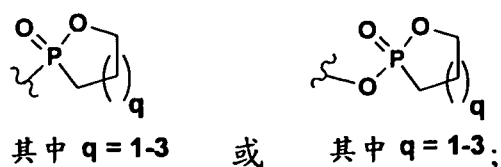
R_7 與 R_8 為相同或不同，且係獨立選自氫與烷基；

R_9 與 R_{10} 為相同或不同，且係獨立選自烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其中任一個可視情況經取代；

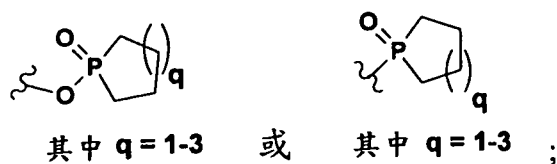
此外， R_7 與 R_8 可被環化成環



同樣地， R_7 與 R_9 可被環化成環



同樣地， R_9 與 R_{10} 可被環化成環



Z 係選自一個鍵結、次烷基及次烯基，其每一個可視情況經取代(例如羥基、烷氧基、胺基烷基、胺基芳烷基、胺基雜芳烷基、胺基芳基、胺基雜芳基或羧基)；

m 為 0, 1 或 2；

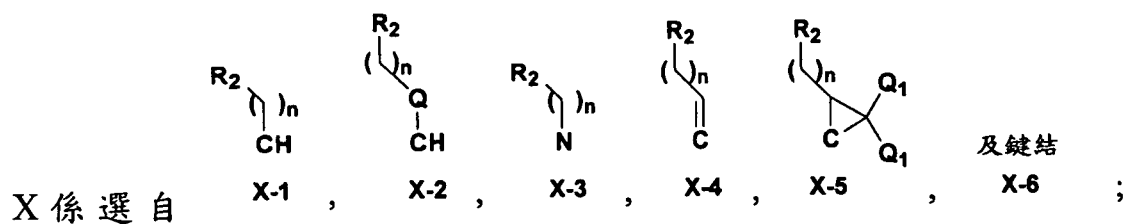
n 為 0, 1 或 2；

且當 m 為 1 或 2，

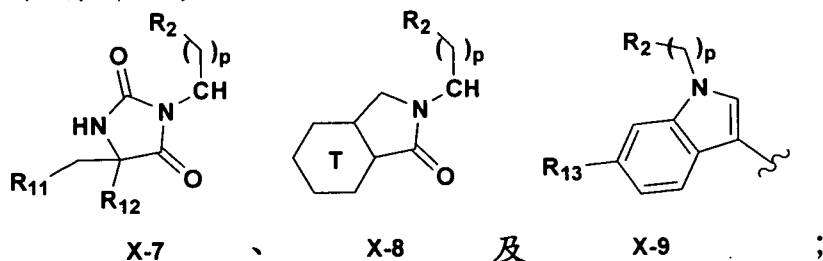
n 為 0, 1 或 2 時，

Z 可為 O、S、 SO_2 ，

R_5 與 R_6 為相同或不同，且係獨立選自氫、烷基、鹵素或羧基，或為不存在；



且當 Y 為不存在時，X 係選自



R_2 係選自 氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、炔基及烯基 (其全部可視情況經取代)；

p 為 0 或 1；

Q 係選自 O 、 $S(O)_q$ 及 CO ，其中 q 為 0, 1 或 2；

Q_1 係選自 氫與 氟；

R_{11} 係選自 氫、低碳烷基、環烷基、芳基及雜芳基；

R_{12} 係選自 氫與 低碳烷基，或 R_{11} 與 R_{12} 和彼等所連接之碳原子一起形成 5 至 7 個碳原子之環烷基環；

R_{13} 係選自 鹵基、硝基、胺基、氰基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亞磺醯基及甲磺醯基；

T 係選自 芳基與雜芳基，其每一個可視情況經取代；

Y 為 $R_3-(CH_2)_s-$ 或為不存在；

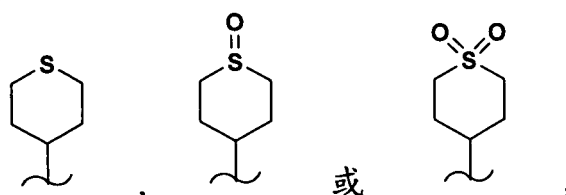
其中 R_3 為 芳基或雜芳基，其每一個可視情況經取代；

s 為 0 或 1；

其所有立體異構物、其前體藥物酯或其藥學上可接受之鹽。

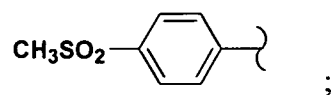
較佳情況是，在式 I 化合物中

X 為 $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ -CH- \end{matrix}_n$ ，其中 n 更佳為 1，且 R_2 為環烷基，較佳為環戊基或環己基，或 R_2 為雜環基，譬如具有經嵌入之雜原子譬如氧原子或硫原子之環烷基，例如四氫呋喃、四氫呋喃、

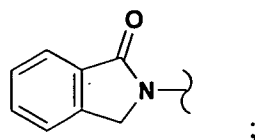


較佳為四氫呓喃；

Y為芳基或雜芳基或為不存在，又更佳為芳基，更佳為苯基，又更佳為



或X為一個鍵結，且Y為



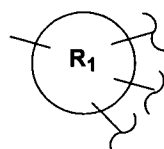
R₄為(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO(OR₇)(OR₈)，其中Z為次烷基或次烯基，其中n為0，m為0，且Z為一個鍵結、-CH₂-、-CH₃-CH=CH-、
-CH₂CH₂-或 $\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ；且

R₅與R₆各為H；

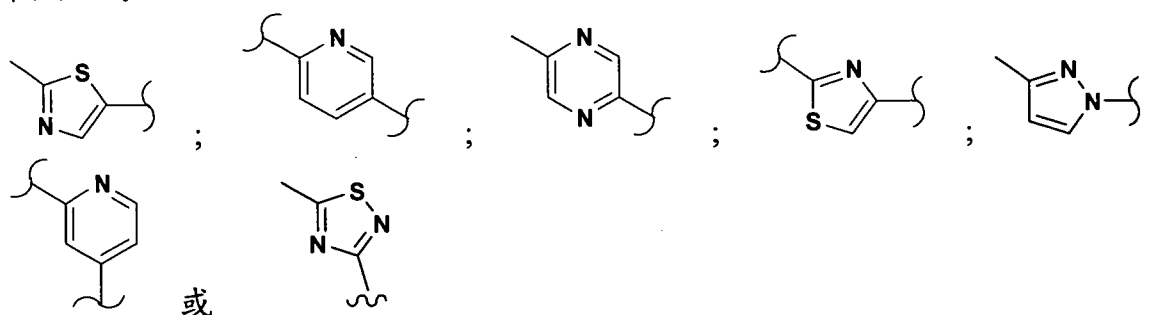
R₇為H或烷基；及

R₈為H或烷基。

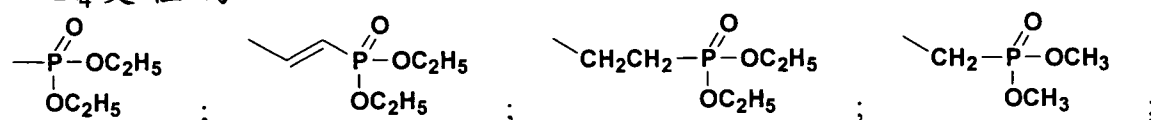
以下部份基團

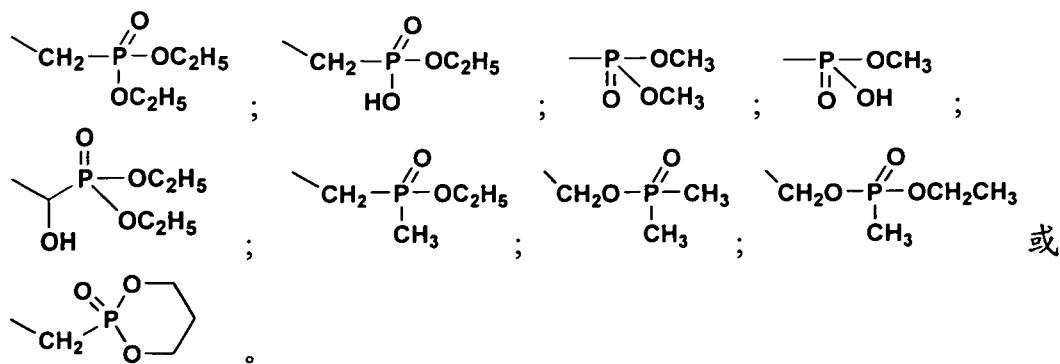


較佳為

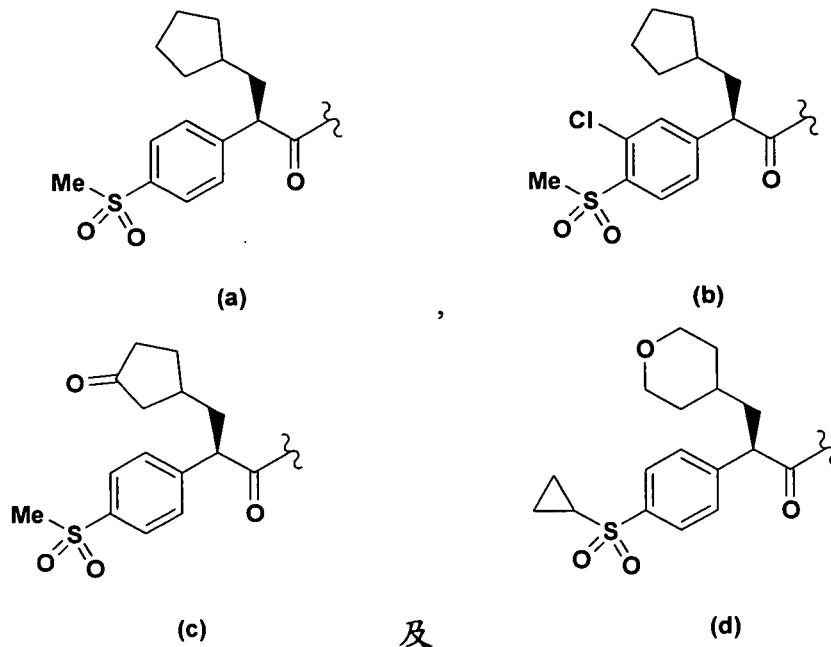


R₄更佳為

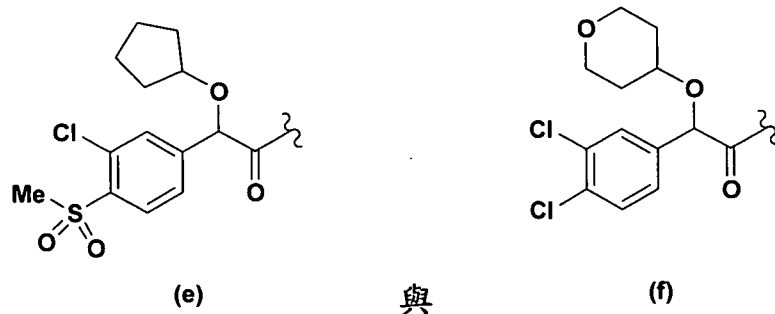




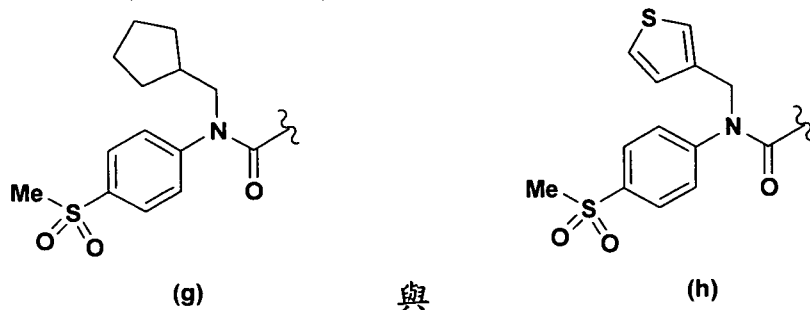
Y-X-CO-之較佳具體實施例，其中X為X-1，包括但不限於：



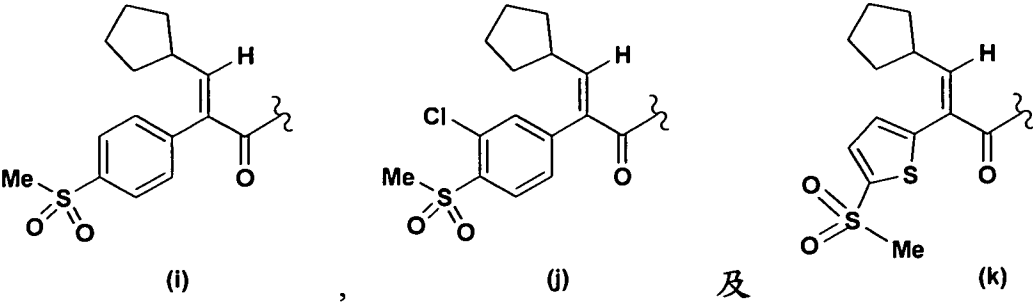
Y-X-CO-之較佳具體實施例，其中X=X-2，包括但不限於：



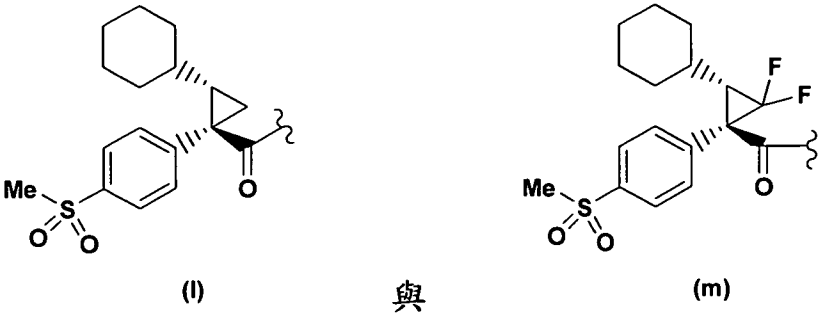
Y-X-CO-之較佳具體實施例，其中X=X-3，包括但不限於：



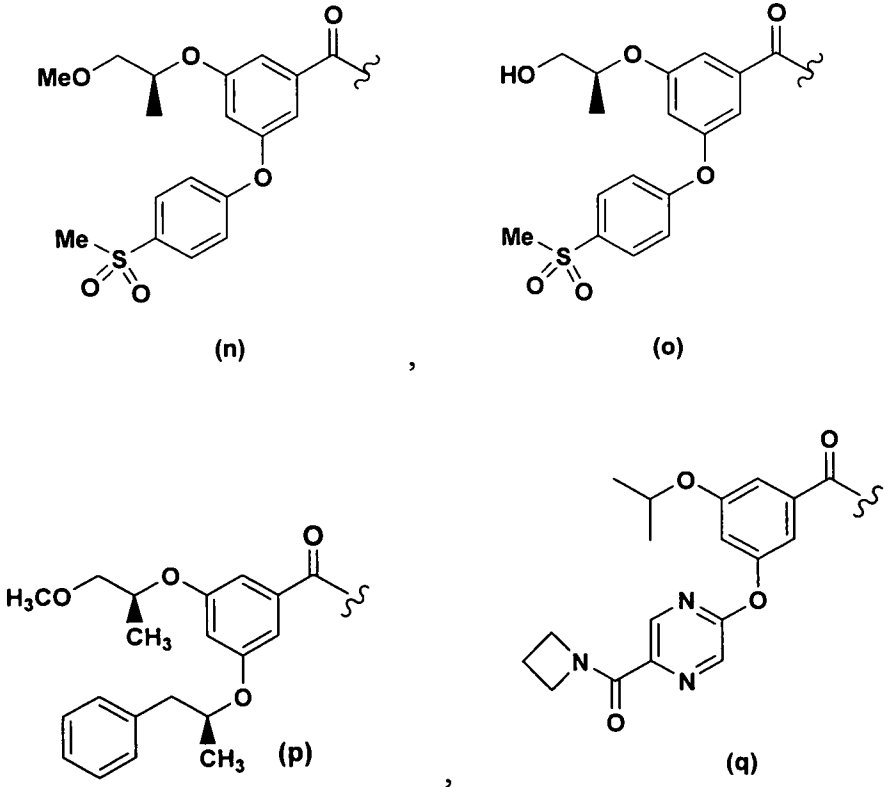
Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-4，包括但不限於：

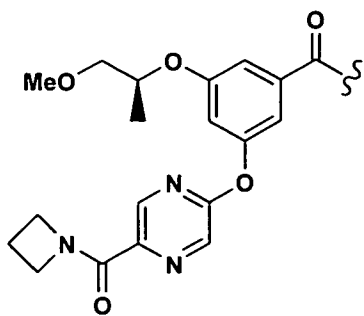


Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-5，包括但不限於：

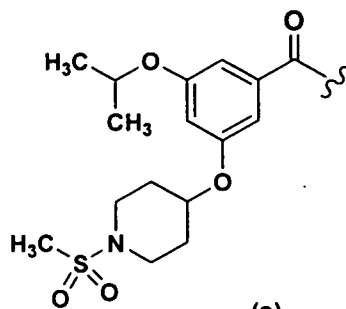


Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-6 (其中 X 為一個鍵結)，包括但不限於：

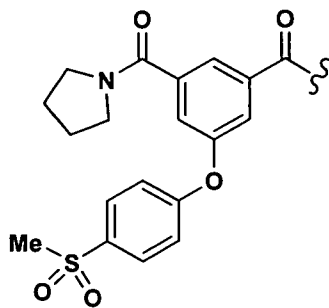




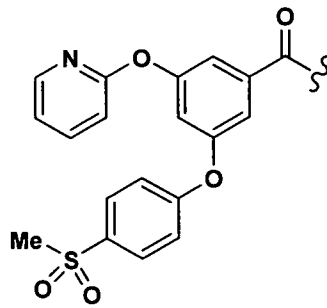
(r)



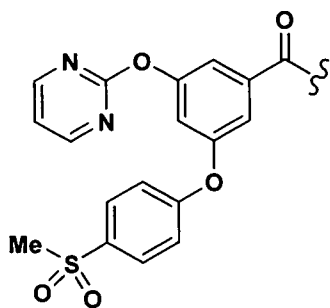
(s)



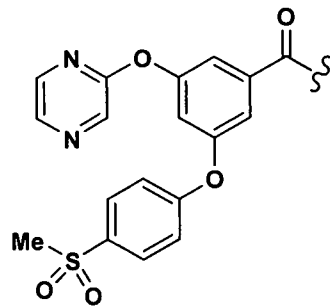
(t)



(u)



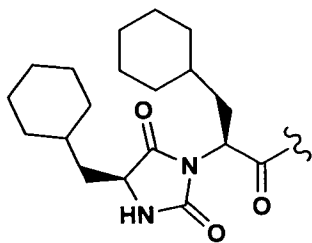
(v)



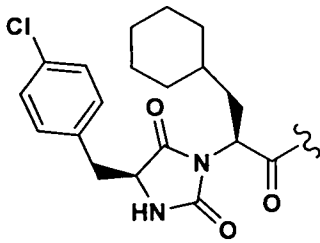
(w)

及

Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-7，包括但不限於：

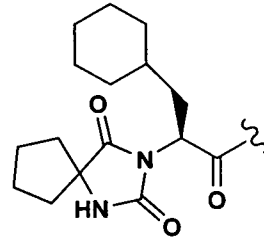


(x)



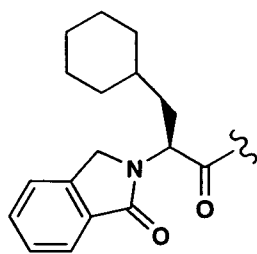
(y)

及



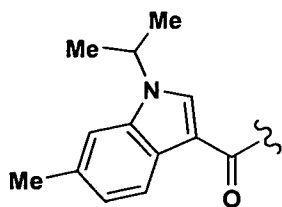
(z)

Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-8，包括但不限於：

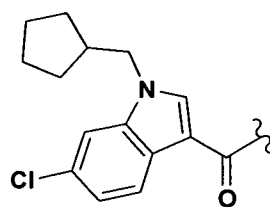


(aa)

Y-X-CO- 之較佳具體實施例，其中 X = X-9，包括但不限於：



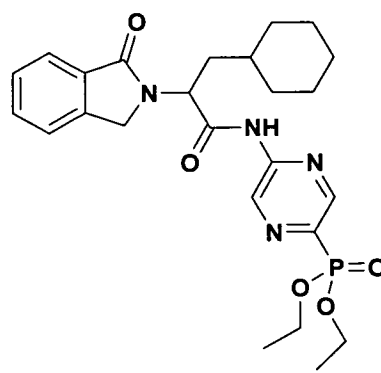
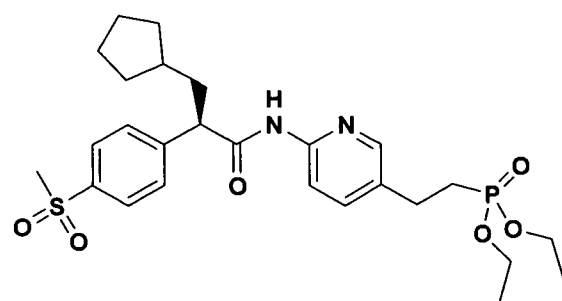
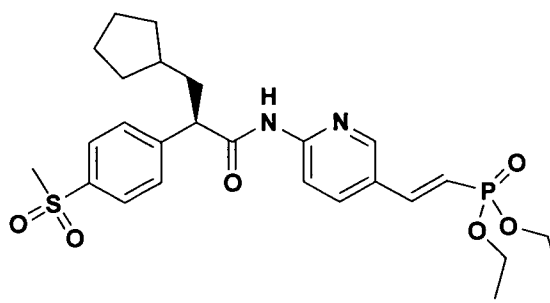
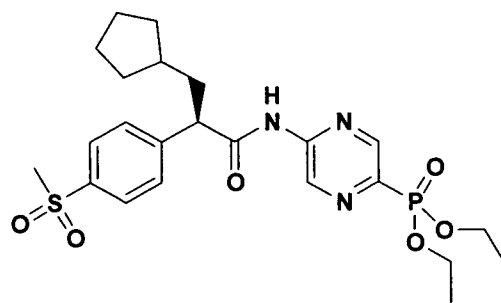
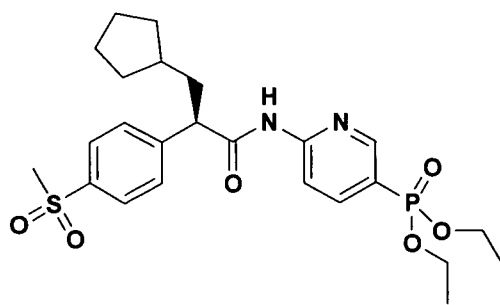
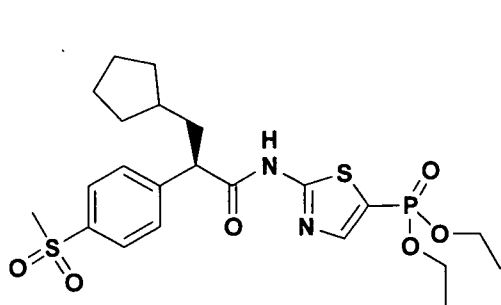
(ab)

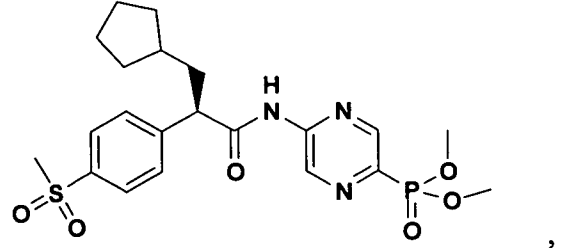
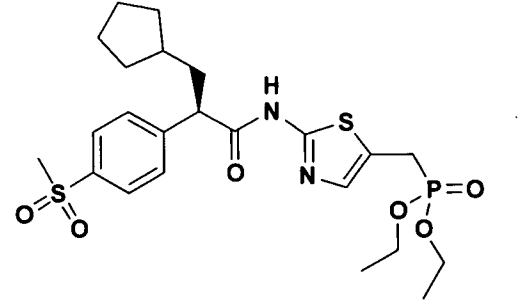
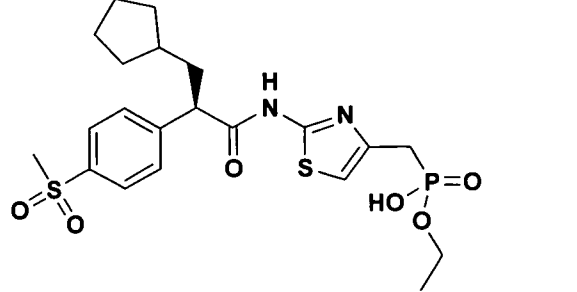
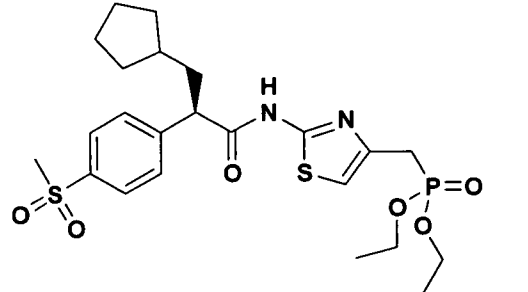
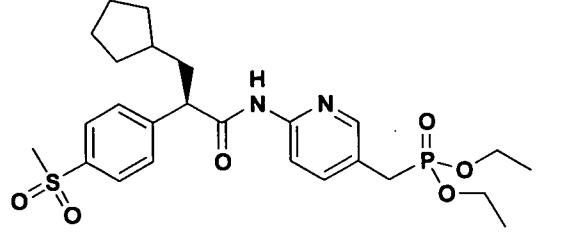
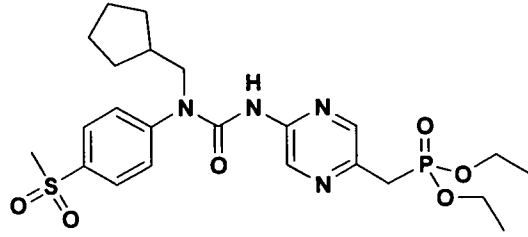
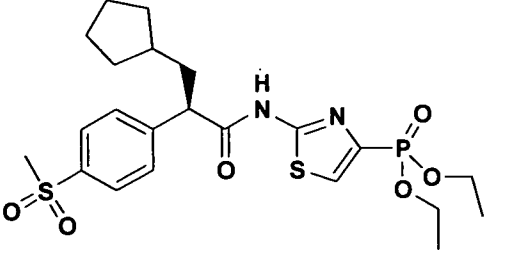
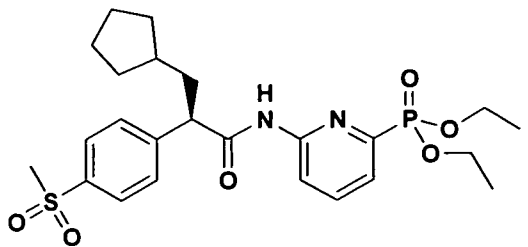
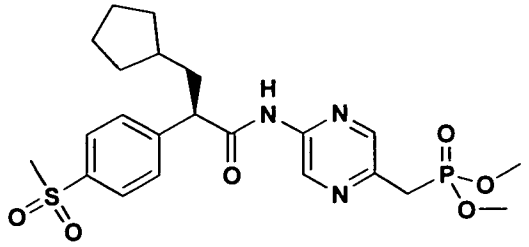
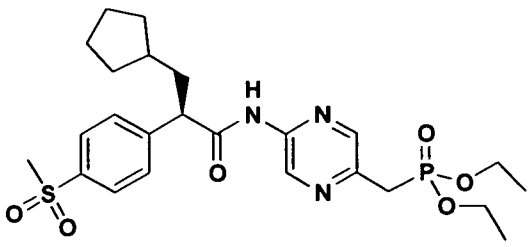


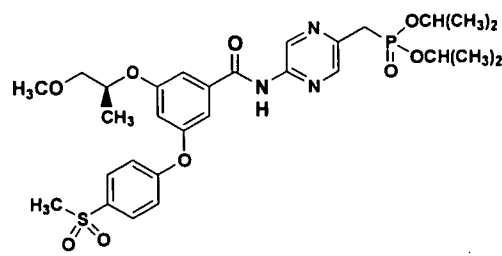
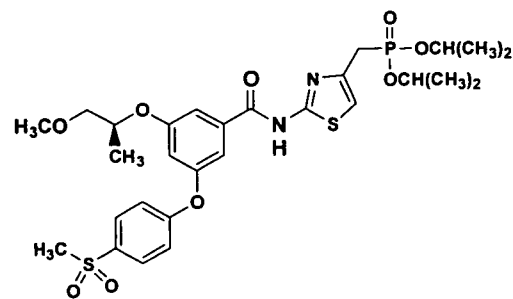
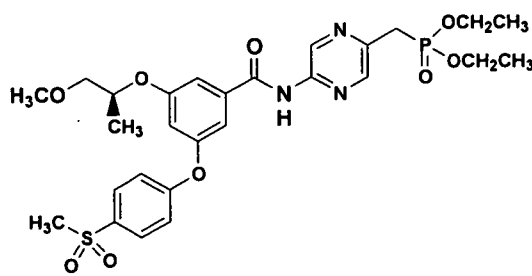
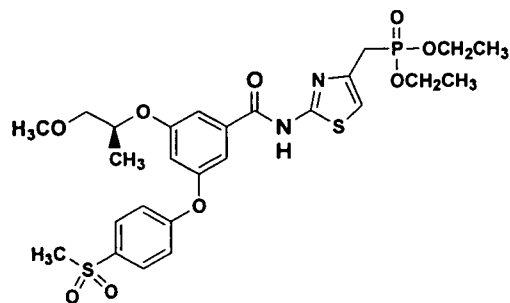
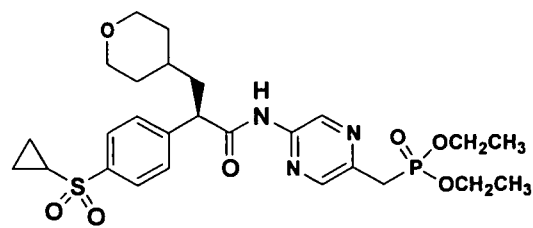
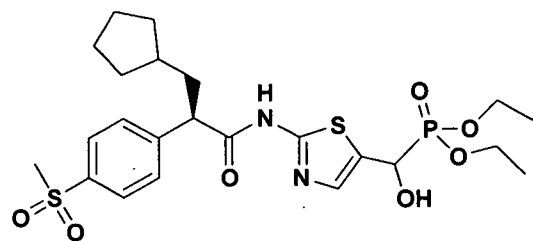
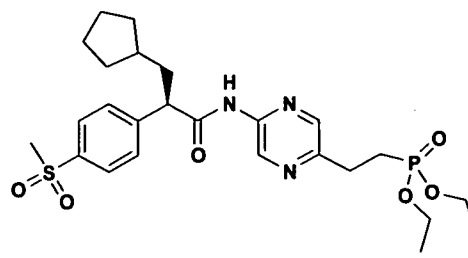
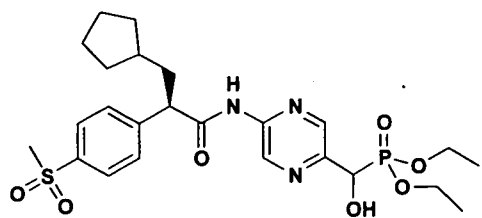
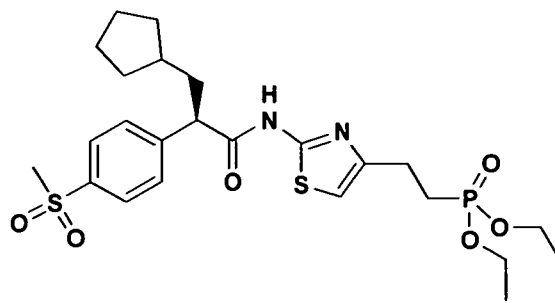
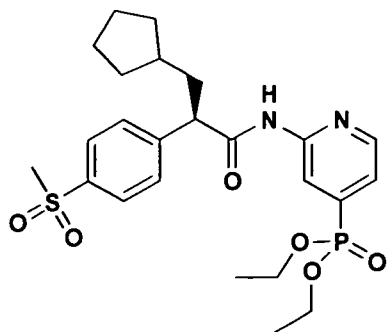
(ac)

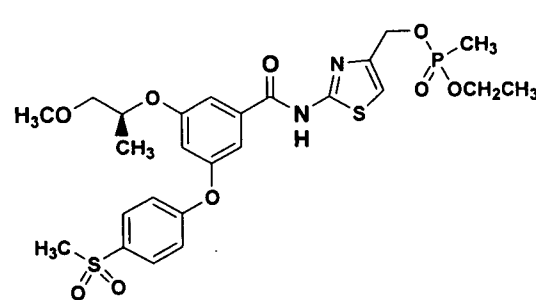
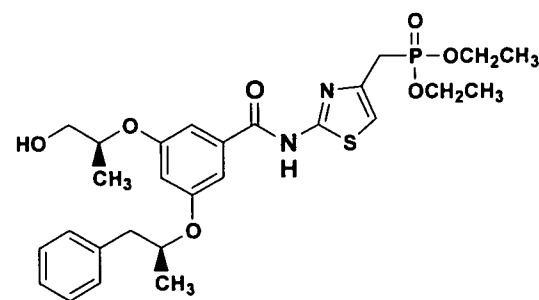
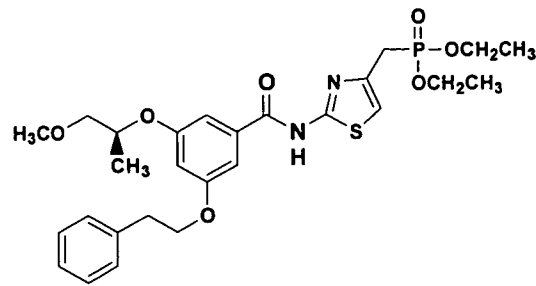
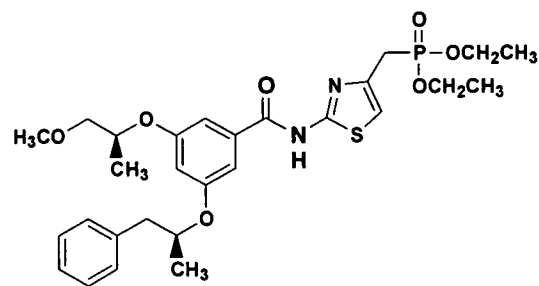
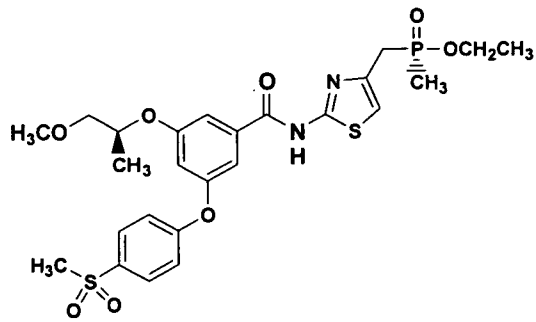
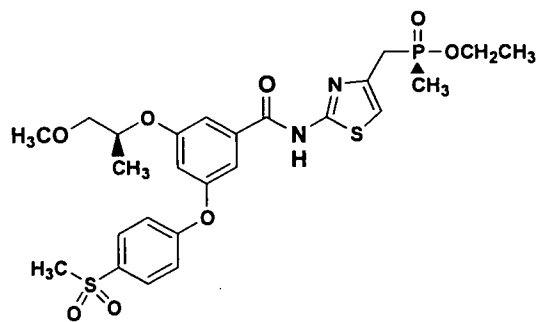
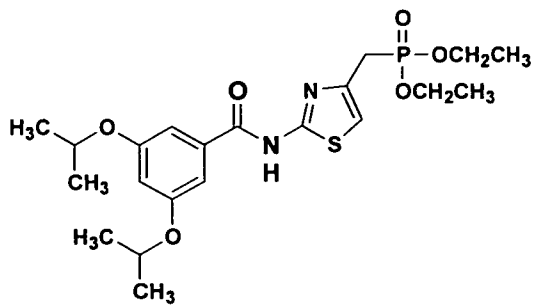
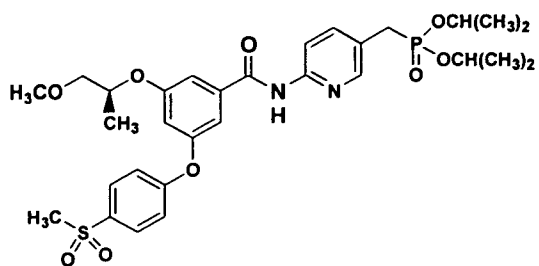
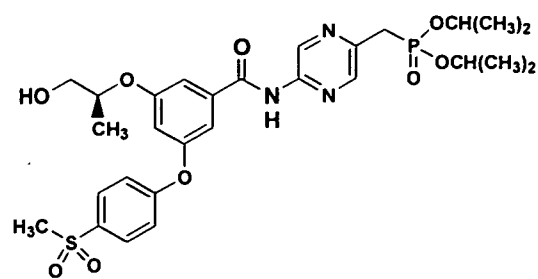
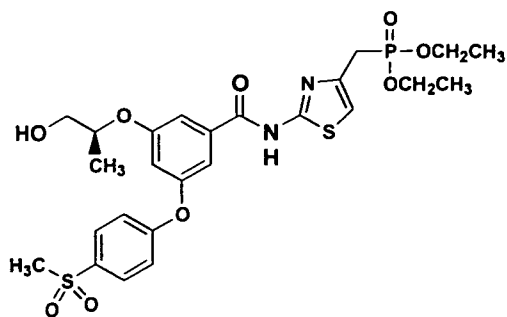
與

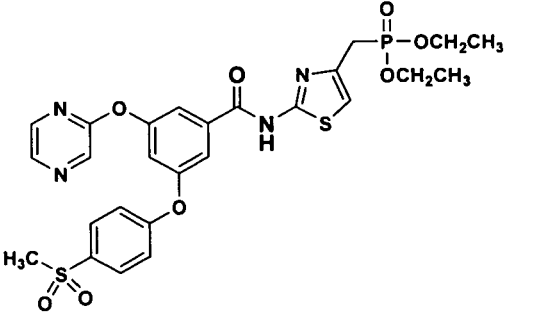
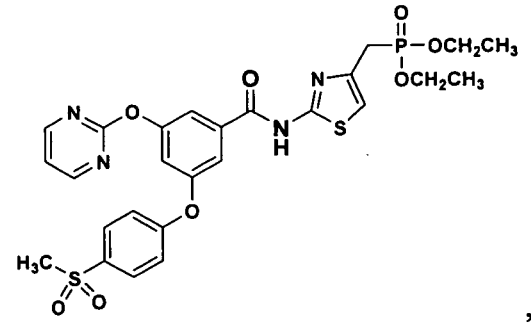
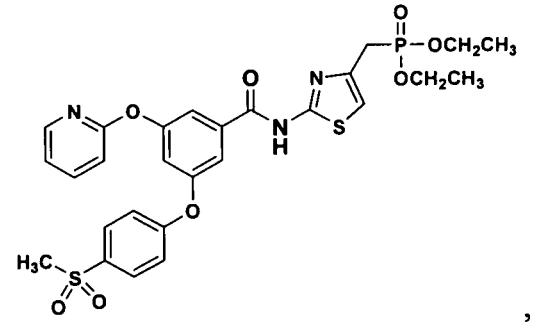
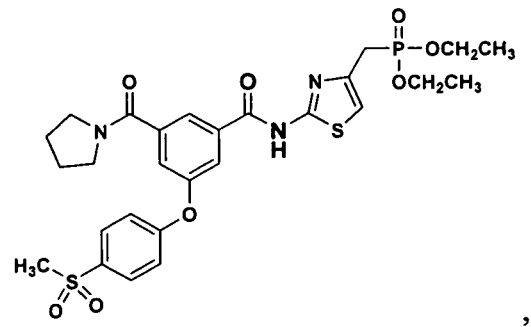
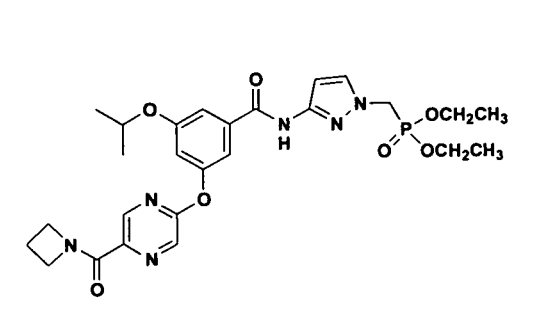
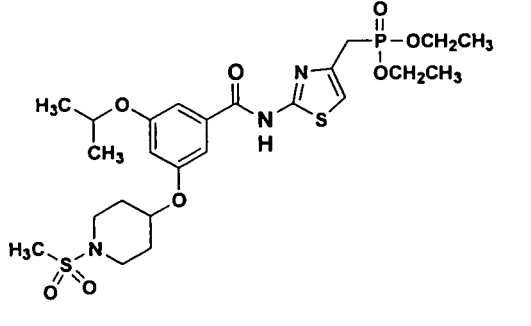
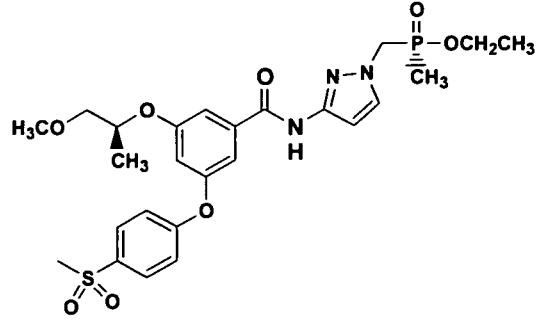
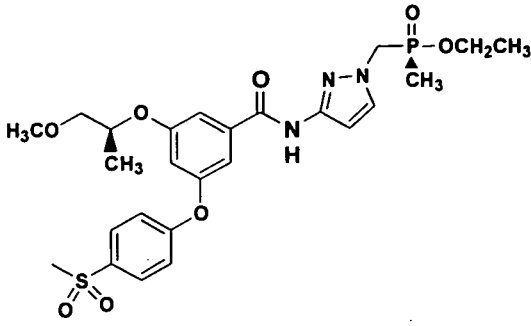
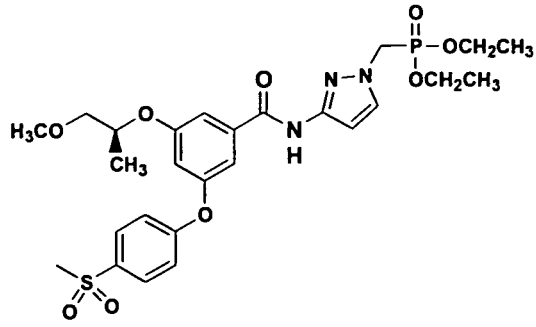
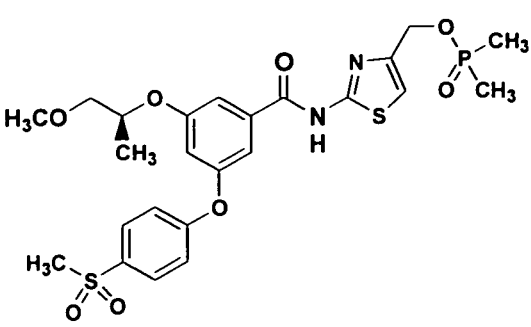
根據本發明之較佳化合物之實例包括但不限於下列：

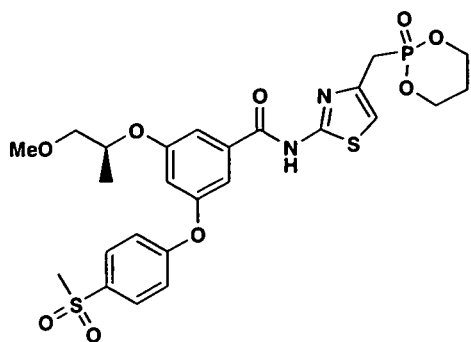












本發明化合物會活化或增強酵素葡萄糖激酶之活性。因此，本發明化合物可用於治療與葡萄糖激酶不足有關聯之多重疾病或病症，譬如糖尿病及相關症狀、與糖尿病有關聯之微血管併發症、與糖尿病有關聯之巨血管併發症、心血管疾病、代謝徵候簇及其成份症狀，以及其他病患。可根據本發明預防、抑制或治療之與酵素葡萄糖激酶活性不足有關聯疾病或病症之實例，包括但不限於糖尿病、高血糖、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、胰島素過多、視網膜病、神經病、腎病、延遲之傷口癒合、動脈粥瘤硬化及其後遺症、異常心臟功能、心肌絕血、中風、代謝徵候簇、高血壓、肥胖、脂血症障礙、血脂肪過多、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症、低HDL、高LDL、非心臟絕血、感染、癌症、血管再狹窄、胰腺炎、神經變性疾病、脂質病症、認知力減弱與癡呆症、骨質疾病、與HIV蛋白酶有關聯之脂肪代謝障礙及青光眼。

本發明係提供式I化合物，採用此種化合物之醫藥組合物，及使用此種化合物之方法。特定言之，本發明係提供一種醫藥組合物，其含有治療上有效量之式I化合物，單獨或併用藥學上可接受之載劑。

再者，根據本發明，係提供一種預防、抑制或治療與酵素葡萄糖激酶活性不足有關聯疾病或病症之進展或展開之方法，該疾病譬如上文與後文所定義者，其中係將治療上有效量之式I化合物投予需要治療之哺乳動物意即人類病患。

本發明化合物可單獨使用，併用本發明之其他化合物，或併用一或多種其他治療劑。

再者，本發明係提供一種預防、抑制或治療如上文與後文所定義疾病之方法，其中係將治療上有效量之式I化合物與另一種式I化合物及/或至少一種其他類型治療劑之組合投予需要治療之哺乳動物意即人類病患。

於另一項具體實施例中，本發明之化合物係選自實例中所舉例之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用藥學上可接受之載劑及/或一或多種其他藥劑。

於另一項具體實施例中，本發明係關於增強酵素葡萄糖激酶活性之方法，其包括以下步驟，對有需要之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制或治療與酵素葡萄糖激酶活性不足有關聯疾病或病症進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治

療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

可根據本發明預防、抑制或治療之與酵素葡萄糖激酶活性不足有關聯疾病或病症之實例，包括但不限於上文所提出之疾病或病症。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制或治療糖尿病、高血糖、肥胖、脂血症障礙、高血壓及認知力減弱之進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

於又另一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制或治療糖尿病之進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

於又再另一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制或治療高血糖之進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制

或治療肥胖之進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

於一項具體實施例中，本發明係關於一種預防、抑制或治療脂血症障礙之進展或展開之方法，其包括以下步驟，對需要預防、抑制或治療之哺乳動物病患，例如人類病患，投予治療上有效量之本發明化合物，單獨或視情況併用另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑。

發明詳述

本文所述之化合物可具有不對稱中心。含有不對稱取代原子之本發明化合物，可以光學活性或外消旋形式被單離。此項技藝中習知如何製備光學活性形式，譬如藉由外消旋形式之解析，或藉由從光學活性起始物質合成。烯烴、C=N雙鍵等之許多幾何異構物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此種安定異構物均意欲被涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式與反式幾何異構物係經描述，且可被單離成異構物之混合物或經分離之異構形式。一種結構之所有對掌性、非對映異構性、外消旋形式及所有幾何異構形式，均為所意欲的，除非明確指示特定立體化學或異構形式。

於本文中使用的"經取代"一詞，係意謂在所指定原子或環上之任一個或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是不得超過所指定原子之正常價鍵，且此取代會造成安

定化合物。當取代基為酮基(意即=O)時，則在原子上之2個氫係被置換。

當任何變數(例如 R^a)在化合物之任何組成或化學式上發生超過一次時，其在每一存在處之定義，係與其在每一個其他存在處之定義無關。因此，例如，若一種基團被說明為被0-2個 R^a 取代，則該基團可視情況被至高兩個 R^a 基團取代，且 R^a 在每一存在處係獨立選自 R^a 之定義。而且，取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。

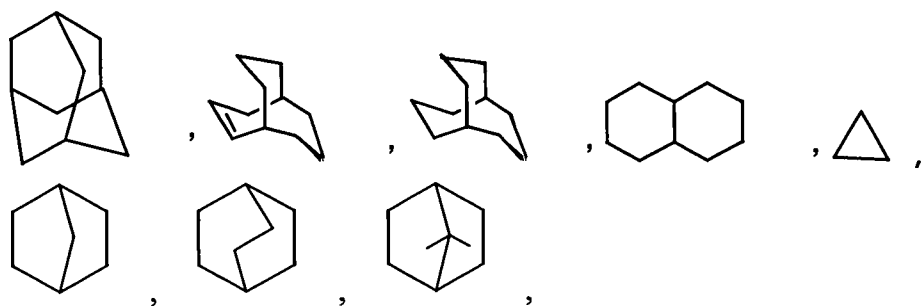
當一個對取代基之鍵結，被顯示為越過一個連接環中之兩個原子之鍵結時，則此種取代基可被結合至環上之任何原子。當取代基經列示，而未顯示此種取代基被結合至所予化學式化合物之其餘部份所經由之原子時，則此種取代基可經由此種取代基中之任何原子結合。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。

除非另有指出，否則"低碳烷基"、"烷基"或"烷"術語當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係包括直鏈與分枝鏈烴類兩者，含有1至20個碳，較佳為1至10個碳，更佳為1至8個碳，在正鏈中，譬如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基-戊基、壬基、癸基、十一基、十二基，其各種分枝鏈異構物等，而且此種基團可視情況包含1至4個取代基，譬如鹵基，例如F、Br、Cl或I，或CF₃、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳

基(芳基)或二芳基、芳烷基、芳烷基氧基、烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、胺基、羥基、羥烷基、醯基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳烷基、雜芳基烷氧基、芳氧基烷基、烷硫基、芳烷基硫基、芳氧基芳基、烷基醯胺基、烷醯胺基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇、鹵烷基、三鹵烷基及/或烷硫基，以及(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄次烷基)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄次烷基)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄次烷基)CO₂R_b、=N-OH、=N-O-烷基，其中R_a與R_b為相同或不同，且係獨立選自氫、烷基、烯基、CO₂H、CO₂(烷基)、C₃₋₇環烷基、苯基、苯甲基、苯基乙基、萘基、四至七員雜環基或五至六員雜芳基，或當連接至相同氮原子時，可接合以形成雜環基或雜芳基，且R_c係選自與R_a及R_b相同之基團，但不為氫。各基團R_a與R_b，當不為氫，且各R_c基團係視情況具有至高三個其他取代基，經連接在R_a、R_b及/或R_c之任何可採用碳或氮原子上時，該取代基為相同或不同，且係獨立選自包括(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、羥基、鹵素、氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₆烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₆烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₆烷基)、NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-S(C₁₋₆烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂、N(CH₃)₃⁺、SO₂(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₁₋₄次烷基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄次烷基)NH(烷基)、C(=O)(C₁₋₄次烷基)N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₇環烷基、苯基、苄基、

苯基乙基、苯基氧基、苄氧基、萘基、四至七員雜環基或五至六員雜芳基。當經取代之烷基係被芳基、雜環基、環烷基或雜芳基取代時，該環狀系統係如下文定義，且因此可具有零、一、二或三個取代基，亦如下文定義。

除非另有指出，否則"環烷基"一詞當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係包括飽和或部份不飽和(含有1或2個雙鍵)環狀烴基團，含有1至3個環，包括單環狀烷基、雙環狀烷基(或雙環烷基)及三環狀烷基，含有總計3至20個碳形成該環，較佳為3至10個碳形成該環，且其可被稠合至1或2個如關於芳基所述之芳族環，環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二基、環己烯基、環辛基、環癸基與環十二基、環己烯基、



該基團之任一個可視情況被1至4個取代基取代，取代基譬如鹵素、烷基、烷氧基、羥基、芳基、芳氧基、芳烷基、環烷基、烷基鹼胺基、烷鹼胺基、酮基、鹼基、芳基羰基胺基、胺基、硝基、氰基、硫醇及/或烷硫基，及/或關於烷基之任何取代基。

除非另有指出，否則於本文中使用之"低碳烯基"或"烯基"術語，獨自或作為另一種基團之一部份，係指直鏈或分枝

鏈基團，2至20個碳，較佳為2至12個碳，而更佳為1至8個碳在正鏈中，其包含一至六個雙鍵在正鏈中，譬如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4,8,12-十四烷三烯基等，且其可視情況被1至4個取代基取代，意即鹵素、鹵烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、環烷基、胺基、羥基、雜芳基、環雜烷基、烷醯胺基、烷基醯胺基、芳基羰基-胺基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基，及/或本文中所提出烷基取代基之任一個。

除非另有指出，否則於本文中使用的"低碳炔基"或"炔基"術語，獨自或作為另一種基團之一部份，係指直鏈或分枝鏈基團，2至20個碳，較佳為2至12個碳，而更佳為2至8個碳在正鏈中，其包含一個參鍵在正鏈中，譬如2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基等，且其可視情況被1至4個取代基取代，意即鹵素、鹵烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、環烷基、胺基、雜芳基、環雜烷基、羥基、烷醯胺基、烷基醯胺基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇及/或烷硫基，及/或本文中所提出烷基取代基之任一個。

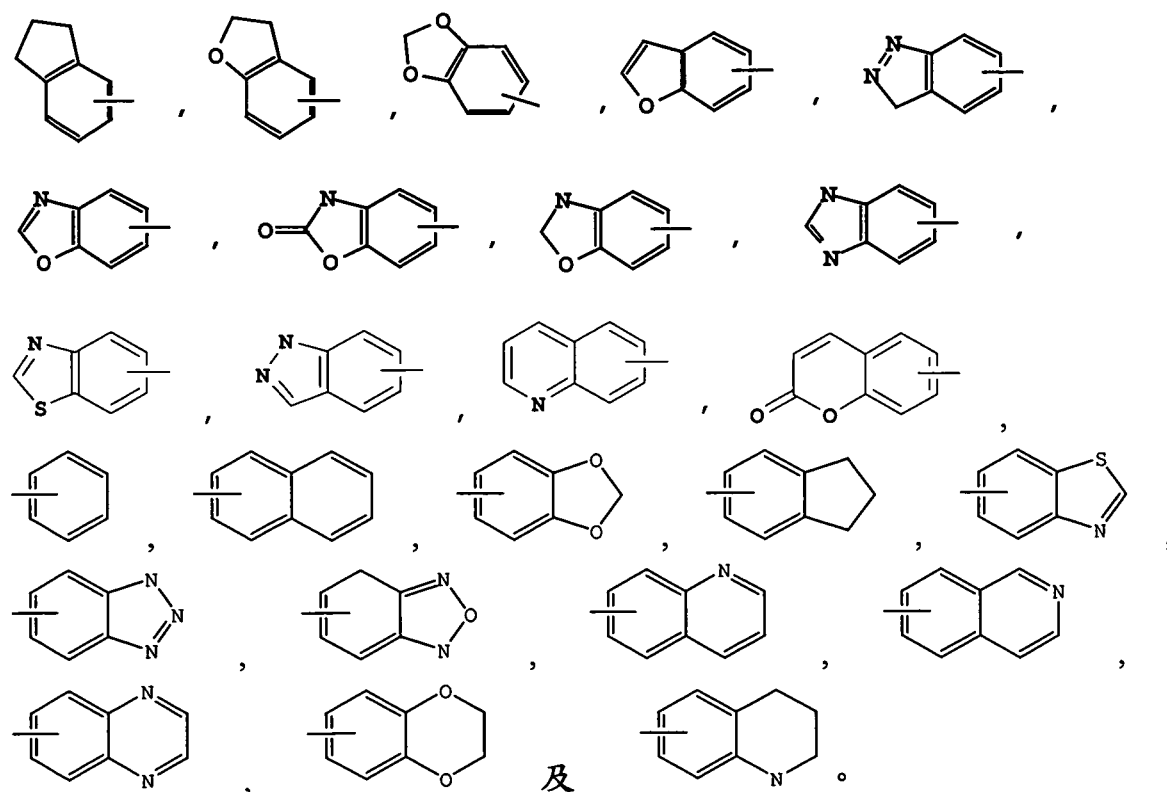
在如上文定義之烷基具有供連接至其他基團之單鍵在兩個不同碳原子上之情況下，其係被稱為"次烷基"，且可視

情況如上文關於"烷基"之定義經取代。

在如上文定義之烯基與如上文定義之炔基，個別具有供連接之單鍵在兩個不同碳原子上之情況下，其係個別被稱為"次烯基"與"次炔基"，且可視情況如上文關於"烯基"與"炔基"之定義經取代。

於本文中使用的"鹵素"或"鹵基"術語，單獨或作為另一種基團之一部份，係指氯、溴、氟及碘，以及 CF_3 ，其中氯或氟為較佳。

除非另有指出，否則"芳基"一詞當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係指單環狀與雙環狀芳族基團，含有6至10個碳在環部份中(譬如苯基、聯苯基或萘基，包括1-萘基與2-萘基)，且可視情況包含1至3個其他環，經稠合至碳環或雜環(譬如芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基環)，例如



芳基可視情況經過可採用之碳原子，被1, 2,或3個取代基取代，例如氫、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、環烷基-烷基、環烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、芳基硫基、芳基偶氮基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基雜芳基、雜芳基氧基、羥基、硝基、氰基、胺基，經取代之胺基，其中胺基包含1或2個取代基(其係為烷基、芳基，或定義中所提及之任何其他芳基化合物)，硫醇、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳基硫基烷基、烷氧基芳基硫基、烷羰基、芳基羰基、烷基-胺基羰基、芳胺基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基亞磺醯基、芳基亞磺醯基烷基、芳基磺醯基胺基或芳基磺基-胺基羰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{烷基})_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{次烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{次烷基})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 或 $-NR_a(C_{1-4}\text{次烷基})CO_2R_b$ ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 均如上文關於經取代烷基之定義，且亦依次視情況如上文所敘述經取代。此外，經連接至芳基(特別是苯基)之兩個取代基，可接合以形成另一個環，譬如稠合或螺環，例如環戊基或環己基，或稠合雜環基或雜芳基。當芳基被另一個環取代(或具有第二個環經稠合至其上)時，該環係依次視情況被一至兩個(C_{1-4})烷

基、 (C_{2-4}) 烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4}$ 烷基)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)(C_{1-4}$ 次烷基) NH_2 、 $C(=O)(C_{1-4}$ 次烷基) NH (烷基)及/或 $C(=O)(C_{1-4}$ 次烷基) $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ ，及/或本文中所提出烷基取代基之任一個取代。

除非另有指出，否則"低碳烷氧基"、"烷氧基"、"芳氧基"或"芳烷氧基"術語，當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係包括經連結至氧原子之任何上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有指出，否則"胺基"一詞當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係指可被一或兩個取代基取代之胺基，該取代基可為相同或不同，譬如烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基或硫基烷基。此等取代基可進一步被羧酸及/或如上文提出之任何 R_3 基團或關於 R_3 之取代基取代。此外，胺基取代基可與彼等所連接之氮原子一起採用，以形成1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、1-一氮七元烯基、4-嗎福啉基、4-硫基嗎福啉基、1-六氫吡嗪基、4-烷基-1-六氫吡嗪基、4-芳烷基-1-六氫吡嗪基、4-二芳基烷基-1-六氫吡嗪基、1-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基或1-一氮七元烯基，視情況被烷基、烷氧基、烷硫基、鹵基、三氟甲基或羥基取代。

除非另有指出，否則"低碳烷硫基"、"烷硫基"、"芳基硫基"或"芳烷硫基"術語，當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係包括經連結至硫原子之任何上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有指出，否則"低碳烷胺基"、"烷胺基"、"芳胺基"或"芳烷基胺基"術語，當於本文中採用時，單獨或作為另一種基團之一部份，係包括經連結至氮原子之任何上述烷基、芳基或芳烷基。

"醯基"一詞，單獨或作為另一種基團之一部份，係指經連結至有機基團之羰基，更特別是基團 $C(=O)R_e$ ，以及二價基團 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)R_e-$ ，其係連結至有機基團。基團 R_e 可選自如本文定義之烷基、烯基、炔基、胺基烷基、經取代之烷基、經取代之烯基或經取代之炔基，或於適當時，為其相應之二價基團，例如次烷基、次烯基等。

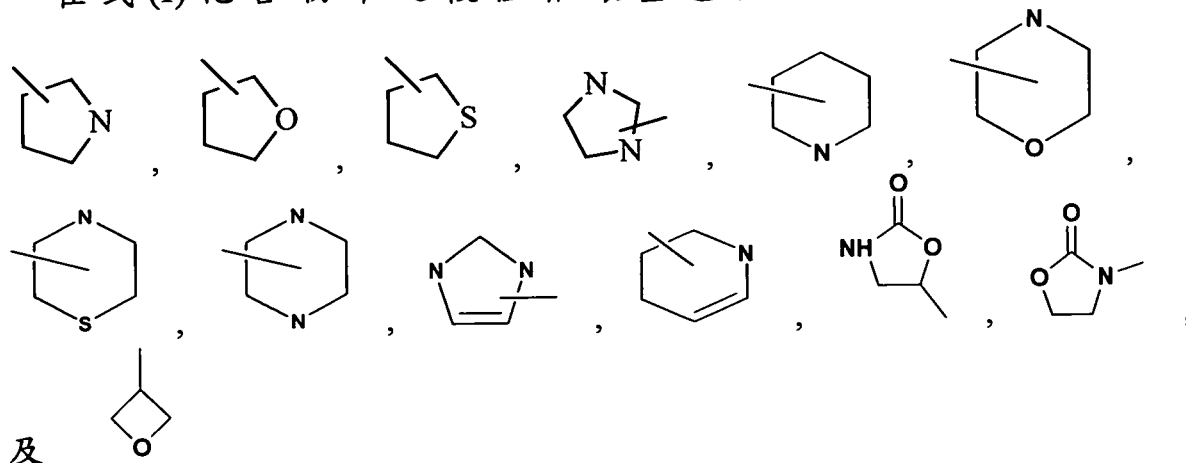
"雜環"或"雜環族"或"雜環基"或"環雜烷基"術語，係指經取代與未經取代之非芳族3至7員單環狀基團、7至11員雙環狀基團及10至15員三環狀基團，其中至少一個環具有至少一個雜原子(O、S或N)(亦被稱為環雜烷基或雜環烷基)。含有雜原子之雜環基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其條件是各環中雜原子之總數為四或較少，及進一步條件是該環含有至少一個碳原子。完成雙環狀與三環狀基團之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部份飽和或不飽和。氮與硫原子可視情況被氧化，且氮原子可視情況被四級化。雜環基可被連接在任何可採

用之氮或碳原子上。雜環基環可含有零、一、二或三個取代基，選自包括鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、酮基(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{烷基}$ 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 均如上文關於經取代烷基之定義，且亦依次視情況如上文所敘述經取代。當雜環基被另一個環取代時，該環係依次視情況被一至兩個 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 及/或 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 取代。

舉例之單環狀基團包括一氮四圓基、四氫吡咯基、環氧丙烷基、二氫咪唑基、四氫呋唑基、異二氫呋唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、四氫呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-酮基六氫吡嗪基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、2-氧一氮七圓烯基、一氮七圓烯基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡喃基、嗎福啉基、硫基嗎福啉基、硫基嗎福啉基亞砷、硫基嗎福啉基砷、1,3-二氧伍圓及四氫-1,1-二酮基噻吩

基等。舉例之雙環狀雜環基包括吡啶基。

在式(I)化合物中之較佳雜環基包括



其視情況可經取代。

"雜芳基"一詞，單獨或作為另一種基團之一部份，係指經取代與未經取代之芳族5或6員單環狀基團、9或10員雙環狀基團及11至14員三環狀基團，其具有至少一個雜原子(O、S或N)在至少一個環中。含有雜原子之雜芳基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其條件是各環中雜原子之總數為四或較少，且各環具有至少一個碳原子。完成雙環狀與三環狀基團之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部份飽和或不飽和，並可包括芳基、環烷基、雜芳基或環雜芳基。氮與硫原子可視情況被氧化，且氮原子可視情況被四級化。為雙環狀或三環狀之雜芳基必須包含至少一個全芳族環，但一或多個其他稠合環可為芳族或非芳族。雜芳基可被連接在任何環之任何可採用氮或碳原子上。雜芳基環系統可含有零、一、二或三個取代基，其可為任何關於烷基所提出之取代基，且可選自包括鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯

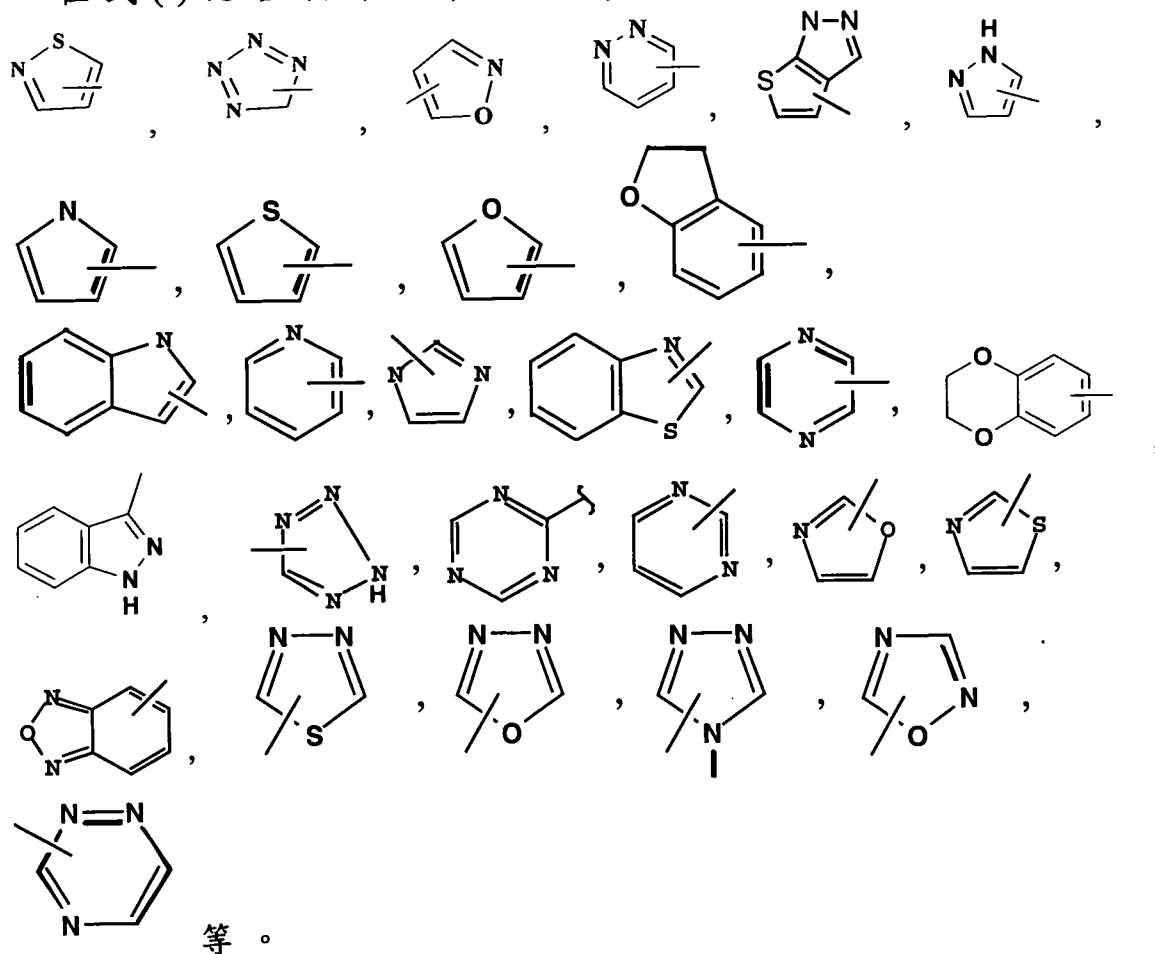
基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 均如上文關於經取代烷基之定義，且亦依次視情況如上文所敘述經取代。當雜芳基被另一個環取代時，該環係依次視情況被一至兩個 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 及/或 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{次烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 取代。

舉例之單環狀雜芳基包括吡咯基、吡唑基、二氫吡唑基、咪唑基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、呋二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基等。

舉例之雙環狀雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧伍園烯基、苯并呋唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆基、苯并哌喃基、喹啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基等。

舉例之三環狀雜芳基包括呋唑基、苯并吡啶基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、吡嗪基等。

在式(I)化合物中，較佳雜芳基係包括



於本文中 使用之"雜環基烷基"或"雜環烷基"或"環雜烷基烷基"術語，單獨或作為另一種基團之一部份，係指如上文定義之雜環基，經過C原子或雜原子連結至烷基鏈。

於本文中使用的"雜芳烷基"或"雜芳基烯基"術語，單獨或作為另一種基團之一部份，係指如上文定義之雜芳基，經過C原子或雜原子連結至如上文定義之烷基鏈、次烷基或次烯基。

於本文中使用的"氰基"一詞，係指-CN基團。

於本文中使用的"硝基"一詞，係指-NO₂基團。

於本文中使用的"羥基"一詞，係指-OH基團。

除非另有指出，否則當指稱經明確地指名之芳基(例如苯基)、環烷基(例如環己基)、雜環基(例如四氫吡咯基)或雜芳基(例如咪唑基)時，除非另有明確指示，否則該指稱係意欲包括具有0至3個，較佳為0-2個取代基之環，取代基選自上文關於芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基所列舉者，按適當方式。

"雜原子"一詞係包括氧、硫及氮。

"碳環族"一詞係意謂飽和或不飽和、單環狀或雙環狀環，其中所有環之全部原子係為碳。因此，此術語包括環烷基與芳基環。碳環可為經取代，於此種情況中，取代基係選自上文關於環烷基與芳基所列舉者。

當"不飽和"一詞於本文中用以指環或基團時，此環或基團可為完全不飽和或部份不飽和。

在整個本專利說明書中，基團及其取代基可由熟諳此領域者選擇，以提供安定部份基團與化合物，及可作為藥學上可接受化合物使用之化合物，及/或可用於製造藥學上可接受化合物之中間化合物。

於本文中係採用措辭"藥學上可接受"，以指此等化合物、物質、組合物及/或劑型，其係為在安全可靠醫學判斷之範圍內適用於與人類及動物之組織接觸，而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。

於本文中使用的"藥學上可接受之鹽"係指所揭示化合物

之衍生物，其中母體化合物係經由製造其酸或鹼鹽而被改質。

藥學上可接受之"鹽"與"鹽類"術語可指以無機與有機鹼所形成之鹼性鹽。此種鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，譬如鋰、鈉及鉀鹽(其係為較佳)；鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽；與有機鹼之鹽，譬如胺鹽(例如二環己基胺鹽、苺星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺及海巴胺鹽)；及與胺基酸之鹽，例如精胺酸、離胺酸等；以及兩性離子，所謂"內鹽"。無毒性藥學上可接受之鹽係為較佳，惟其他鹽亦可使用，例如在單離或純化產物上。

藥學上可接受之"鹽"與"鹽類"術語亦包括酸加成鹽。其係經形成，例如使用強無機酸類，譬如礦酸，例如硫酸、磷酸，或氫鹵酸，譬如HCl或HBr，使用強有機羧酸類，譬如1至4個碳原子之烷羧酸類，其係為未經取代或例如被鹵素取代，例如醋酸，譬如飽和或不飽和二羧酸類，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苯二甲酸或對苯二甲酸，譬如羥基羧酸，例如抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸，譬如胺基酸(例如天門冬胺酸或麩胺酸或離胺酸或精胺酸)，或苯甲酸，或使用有機磺酸，譬如(C₁-C₄)烷基或芳基磺酸，其係為未經取代或例如被鹵素取代，例如甲烷磺酸或對-甲苯磺酸。

本發明之藥學上可接受鹽可自含有鹼性或酸性部份之母體化合物，藉習用化學方法合成而得。一般而言，此種鹽可經由使此等化合物之自由態酸或鹼形式與化學計量之適

當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中或在此兩者之混合物中反應而製成；一般而言，非水性媒質，例如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈係為較佳。適當鹽之清單可參閱 *Remington* 氏醫藥科學，第17版，Mack 出版公司，Easton, PA, 1985, 第1418頁，其揭示內容係據此併於本文供參考。

在整個本專利說明書中，基團及其取代基可由熟諳此領域者選擇，以提供安定部份基團與化合物，及可作為藥學上可接受化合物使用之化合物，及/或可使用於製造藥學上可接受化合物之中間化合物。

可於活體內被轉化以提供生物活性劑(意即式I化合物)之任何化合物，係為在本發明範圍與精神內之前體藥物。

"前體藥物"一詞係表示一種化合物，其在投予病患時，係藉由代謝或化學過程進行化學轉化，而產生該化學式之化合物及/或其鹽及/或溶劑合物。例如，含有羧基之化合物可形成生理學上可水解酯類，其係充作前體藥物，藉由在身體中被水解以產生化學式化合物本身。此種前體藥物較佳係以經口方式投予，因在許多情況中，水解作用係主要在消化酵素之影響下發生。於酯本身為活性之情況下，或於水解作用係發生在血液中之情況下，可使用非經腸投藥。

"前體藥物"一詞，當於本文中採用時，係包括酯類與碳酸酯類，其係經由使式I化合物之一或多個羥基與烷基、烷氧基或芳基取代之鹵化劑，採用熟諳此藝者已知之程序而形成，以產生醋酸酯、三甲基醋酸酯、甲基碳酸酯、苯甲

酸酯等。

各種形式之前體藥物係為此項技藝中所習知，且係被描述於：

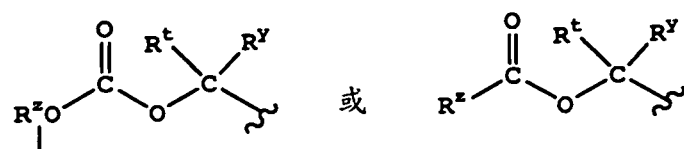
- a) 醫藥化學實務, Camille G. Wermuth 等人, 第 31 章, (大學出版社, 1996);
- b) 前體藥物之設計, 由 H. Bundgaard 編著 (Elsevier, 1985);
- c) 藥物設計與發展之教科書, P. Krogsgaard-Larson 與 H. Bundgaard 編著, 第 5 章, 第 113-191 頁 (Harwood 大學出版社, 1991); 及
- d) 藥物之水解作用與前體藥物新陳代謝作用, Bernard Testa 與 Joachim M. Mayer, (Wiley-VCh2003)。

該參考資料均併於本文供參考。

式(I)化合物之生理學上可水解酯類之實例係包括 C_{1-6} 烷基苄基、4-甲氧基苄基、氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基, C_{1-6} 烷醯氧基- C_{1-6} 烷基, 例如乙醯氧基甲基、三甲基乙醯基氧基甲基或丙醯氧基甲基, C_{1-6} 烷氧羰基氧基- C_{1-6} 烷基, 例如甲氧羰基-氧基甲基或乙氧羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧伍圓烯-4-基)-甲基, 及例如在青黴素與頭孢菌素技藝中所使用之其他習知生理學上可水解酯類。此種酯類可藉此項技藝中已知之習用技術製成。

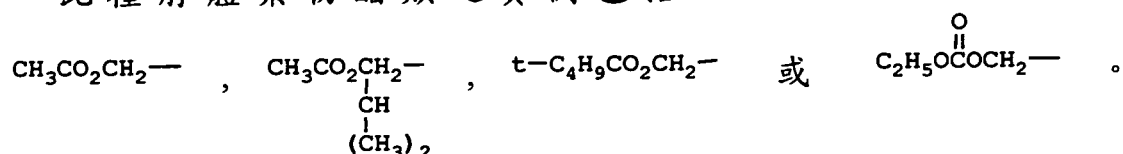
前體藥物酯實例係包括下列基團：

(1-烷醯氧基)烷基, 譬如

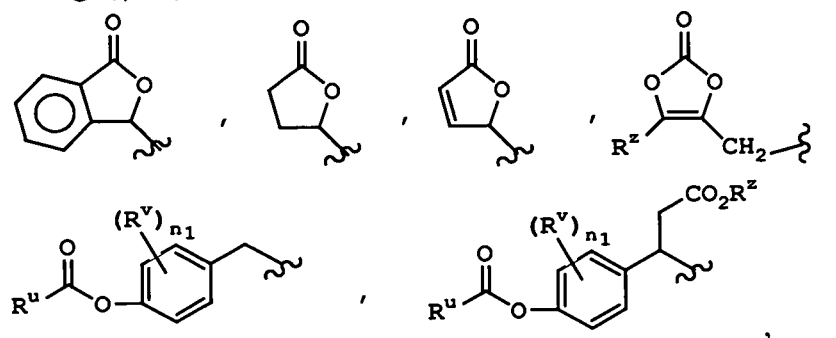


其中 R^z , R^t 及 R^y 為 H、烷基、芳基或芳烷基；但是， R^zO 不能為 HO。

此種前體藥物酯類之實例包括



適當前體藥物酯類之其他實例包括



其中 R^z 可為 H、烷基 (譬如甲基或第三-丁基)、芳烷基 (譬如苄基) 或芳基 (譬如苯基)； R^v 為 H、烷基、鹵素或烷氧基， R^u 為烷基、芳基、芳烷基或烷氧基，且 n_1 為 0、1 或 2。

"互變異構物"一詞係指可以其互變異構形式存在之式 I 化合物及其鹽，其中氫原子係被調換至分子之其他部份，而在分子之原子間之化學鍵係因此被重排。應明瞭的是，所有互變異構形式，就其可能存在而論，係被包含在本發明內。

此外，式 I 化合物，於其製備之後，較佳係經單離與純化，以獲得一種組成物，其含有一數量，以重量計，等於或大於 99% 之式 I 化合物 ("實質上純"化合物 I)，然後按本文中所

述使用或調配。此種"實質上純"之式I化合物亦意欲被涵蓋於本文中作為本發明之一部份。

本發明化合物之所有立體異構物均意欲涵蓋在內，無論是呈互混物或呈純或實質純式。本發明化合物可具有不對稱中心，在任何碳原子處，包括任一個R取代基，及/或顯示多晶型現象。因此，式I化合物可以對掌異構或非對映異構形式，或以其混合物存在。製備方法可利用外消旋物、對掌異構物或非對映異構物作為起始物質。當製備非對映異構或對掌異構產物時，可將其藉習用方法分離，例如層析或分級結晶。

"安定化合物"與"安定結構"係意欲表示一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。本發明係意欲具體化表現安定化合物。

"治療上有效量"係意欲包括單獨本發明化合物之量，或所請求化合物之組合之量，或本發明化合物併用其他活性成份之量，有效治療或預防糖尿病及/或肥胖。

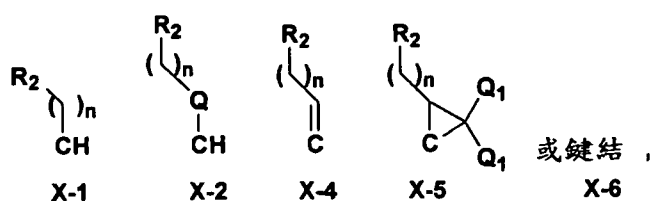
於本文中使用之"進行治療"或"治療作業"係涵蓋在哺乳動物中，特別是在人類中之疾病狀態之治療，且包括：
(a)預防疾病狀態發生於哺乳動物中，特別是當此種哺乳動物易罹患該疾病狀態，但尚未被診斷為具有該疾病時；(b)抑制該疾病狀態，意即遏制其發展；及/或(c)減輕該疾病狀態，意即造成該疾病狀態之退化。

合成

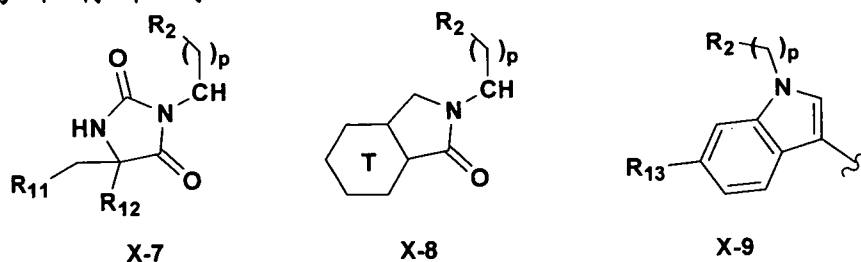
式I與Ia化合物可按下列反應圖式及其說明中所示，以及

可被熟諳此藝者使用之有關聯文獻程序製成。關於此等反應之舉例試劑與程序，係呈現於後文及在實施例中。在下文圖式中之保護與去除保護可藉由此項技藝中一般已知之程序進行(參閱，例如 Greene, T.W. 與 Wuts, P.G.M., 有機合成之保護基，第3版，1999 [Wiley])。

式I醯胺化合物之合成，其中X =

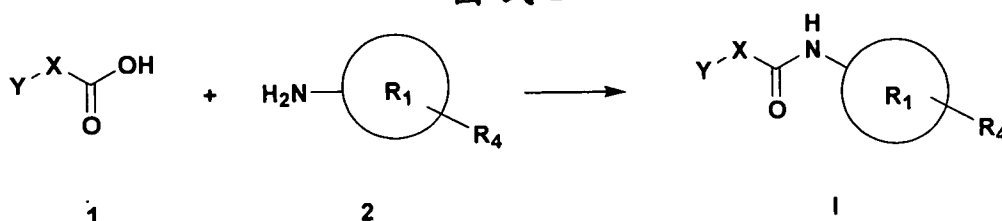


且當Y為不存在時，



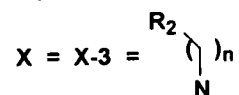
係被描述於圖式1中。使羧酸1與胺2偶合，按照標準文獻條件，譬如：(1)使用具有催化用DMF之氯化草醯，以形成氯化醯中間物，接著為與胺2於胺鹼存在下之後續反應；或(2) 1與2之混合物，以偶合試劑譬如DEPBT之處理(Li等人, *Org. Lett.*, 1999, 1: 91)。其中雜芳族環R₁係被描繪於圖式1中及在下文所述之所有後續圖式中，選用環取代基R₅與R₆可存在。

圖式1



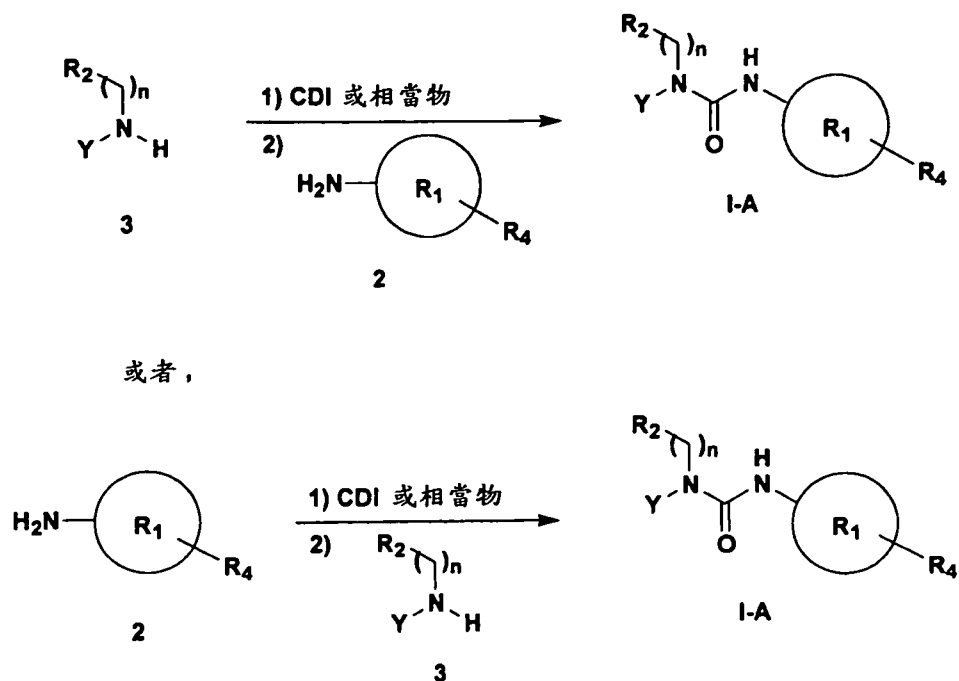
用於合成羧酸1之相關實例之程序，可參閱文獻(參考資料包括但不限於下列PCT國際申請案：關於X-1，WO 2000/058293, WO 2001/083465, WO 2001/085706, WO 2001/085707, WO 2002/046173, WO 2003/095438, WO 2004/052869, WO 2004/072031, WO 2004/063194, WO 2004/072066, WO 2005/103021, WO 2006/016194, WO 2006/016174, WO 2006/016178；關於X-2，WO 2002/008209, WO 2004/063194；關於X-4，WO 2001/044216, WO 2004/072031, WO 2004/072066, WO 2004/063194, WO 2002/014312, WO 2005/103021, WO 2006/016194；關於X-5，WO 2004/063179；關於X-6，WO 2003/000262, WO 2003/000267, WO 2003/080585, WO 2003/015774, WO 2004/045614, WO 2004/046139, WO 2004/076420, WO 2005/121110；WO 2006/040528, WO 2006/040529, WO 2006/125972, WO 2007/007040, WO 2007/007041, WO 2007/007042, WO 2007/0017649；關於X-7，WO 2001/083478；關於X-8，WO 2002/048106；關於X-9，WO 2004/031179。

式I脲化合物之合成，其中



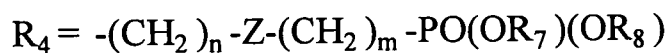
係被描述於圖式2中。胺3可以試劑處理，譬如羰基二咪唑、氯甲酸4-硝基苯酯、光氣，或光氣衍生物，譬如雙光氣或三光氣，接著添加胺2，以獲得所要之式I脲產物。或者，胺2可首先以試劑處理，譬如羰基二咪唑(或如上文所述之其他類似試劑)，接著添加胺3，以提供式I-A脲類。

圖式 2



用於合成胺 3 之相關實例之程序可於文獻中取得(參考資料包括 PCT 國際申請案 WO 2003/055482 與 WO 2004/002481；及 Castellano 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15: 1501)。

圖式 3 係描述合成胺 2A 之一般途徑，其中



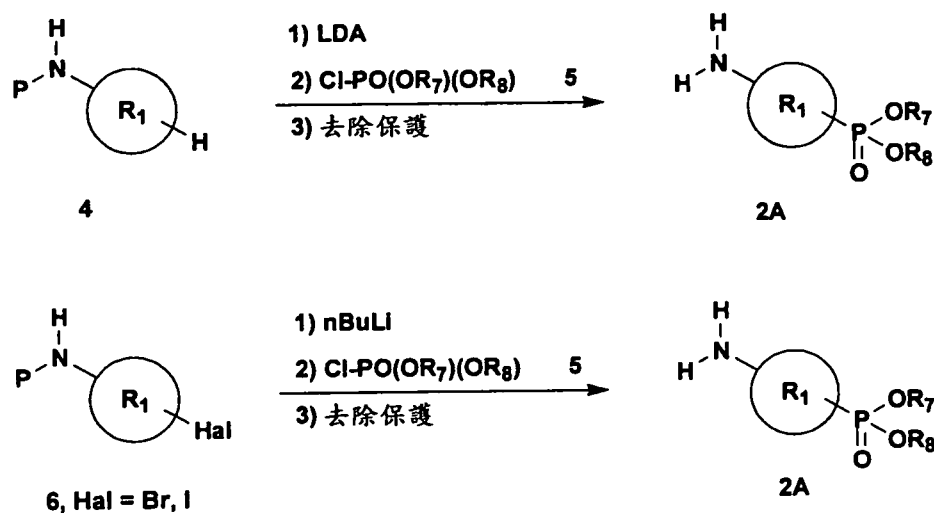
Z = 鍵結

m 與 n = 0

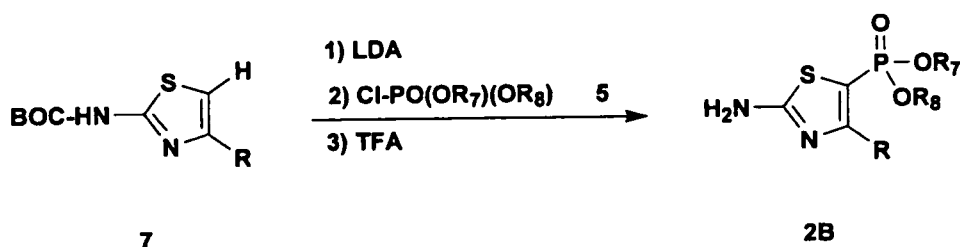
意即，其中所形成之膦酸根基團係直接連接至雜芳族環 R_1 。具有適當經活化氫取代基之經保護胺基取代之雜芳基 4，係以強鹼譬如 LDA 或正-丁基鋰去質子化。使所形成之陰離子與氯基磷酸二烷酯 5 反應，造成膦酸根基團對 R_1 之直接連接。保護基之移除係提供胺 2A。或者，鹵基取代之雜芳基 6 亦可經由鹵素-金屬交換，藉由與鹼譬如正-丁基鋰反應，被轉化成相同陰離子性中間物。此途徑亦可延伸至次膦酸

類之合成，利用試劑譬如 N,N-二乙基氯甲基膦醯胺，以與陰離子中間物反應 (Rumthao 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14: 5165-5170)。以下述作為實例，經保護之噻唑胺 7 可按圖式 3 中所示，使用鹼譬如 LDA 或 n-BuLi 去質子化，且按所述膦酸化，於去除保護後，獲得 5-膦酸酯-取代之噻唑胺 2B (South 等人, *J. Het. Chem.*, 1991, 28: 1017)。

圖式 3



- 例如，

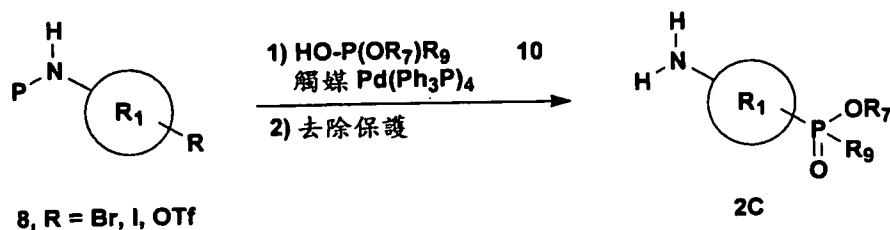
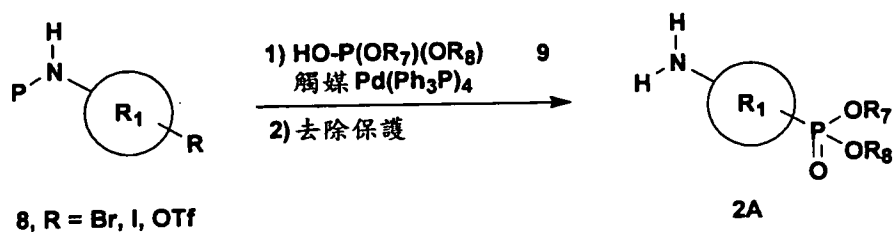


在上文圖式 3 與下文圖式 4, 5, 6, 7 及 8 中所述之反應，亦可在化合物上進行，其中基團 Y-X-CO- 已被醯基化成胺 2，且其中係藉由在 Y-X-CO- 中之可相容結構及 / 或適當保護基之使用允許該化學反應。

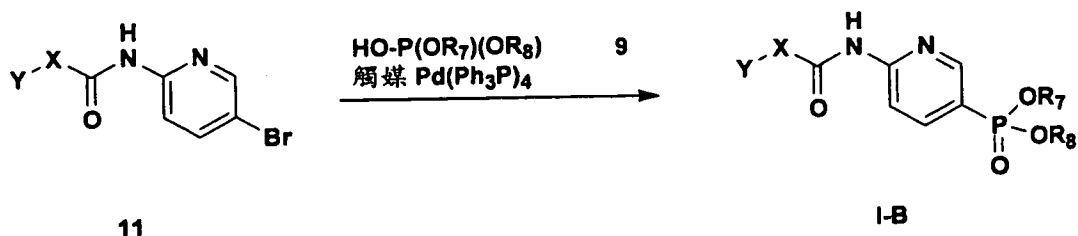
圖式 4 係描述合成胺 2A 之另一種途徑。含有取代基譬如溴基、碘基或三氟甲烷磺酸酯之經保護雜芳基胺 8，係於催

化量之鈹(0)觸媒譬如肆三苯磷鈹(0)存在下，被偶合至亞磷酸二烷酯9，而在去除保護後，提供膦酸酯取代之雜芳基胺2A (Hirao 等人, *Synthesis*, **1981**, 56-57)。在此反應中使用試劑10，係提供其相應之次膦酸酯2C (Rumthao 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14: 5165-5170)。以下述作為實例，在溴基吡啶11與亞磷酸二烷酯9之間，藉Pd(Ph₃P)₄催化之反應，係提供經膦酸化之吡啶化合物I-B。化合物11係以圖式1中所述之方式，經由使酸1偶合至5-溴基-2-胺基吡啶而獲得。

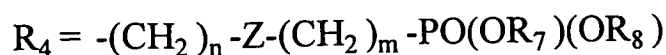
圖式4



-例如，



圖式5係描述式I化合物之合成，其中

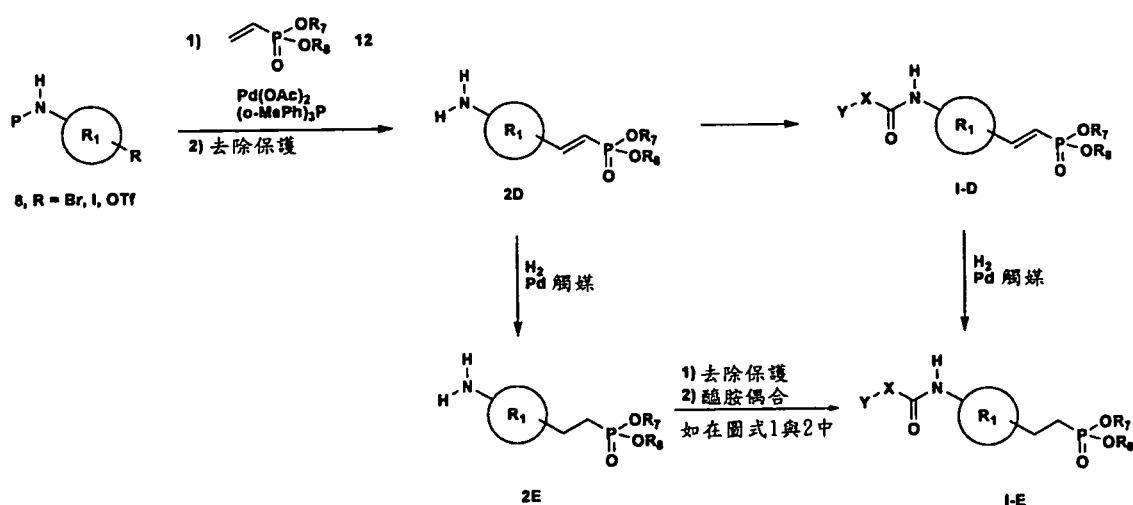


Z = 烯烴或次乙基

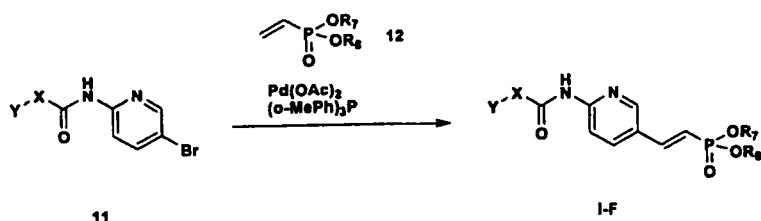
m 與 n = 0

因此，使膦酸根基團連接至具有二碳鏈結之雜芳族環。經適當保護之雜芳基胺 8 係於催化量之 Pd(II) 觸媒譬如 Pd(OAc)₂，與膦配位體譬如三-鄰-甲苯基膦存在下，偶合至膦酸乙烯酯 12，而得經保護之膦酸乙烯酯中間產物 (Xu 等人, *Synthesis*, 1983, 556-558)。保護基之移除係產生膦酸乙烯酯胺 2D，其係藉由圖式 1 與 2 中所述之方式，被轉化成 I-D，相應之式 I 化合物，其中 Z = 烯烴(乙烯基)。於 2D 與 I-D 之催化用 Pd(0) 存在下之氫化作用，係提供其相應之次乙基(二碳)連結之膦酸酯化合物 2E 與 I-E。如前文所述，此等轉換可在經完全地精巧製成之中間物上進行，譬如所述之胺基吡啶鹽胺 11 轉化成膦酸乙烯酯取代之吡啶產物 I-F。

圖式 5

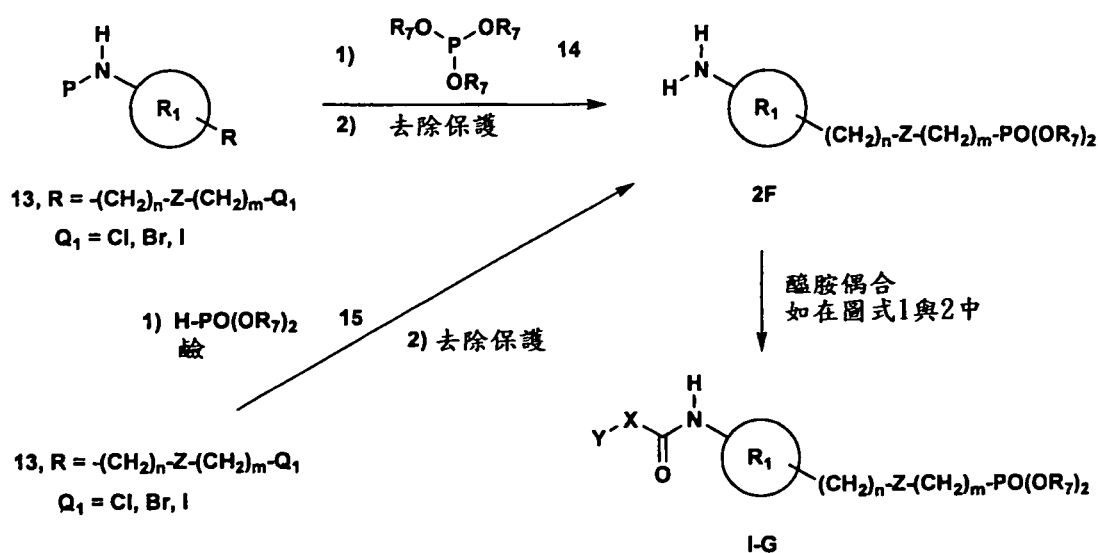


例如，

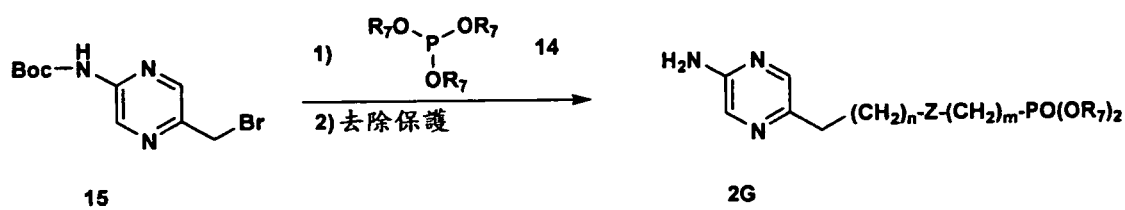


圖式6係描述式I化合物之合成，其中 R_4 中之膦酸酯或次膦酸酯基團係使用 Arbusov (Engel, R., 有機磷化學手冊, 1992 [Marcel Dekker]) 或 Michaelis-Becker (Engel, R., 有機磷化學手冊, 1992 [Marcel Dekker]) 反應而被併入。在 Arbusov 反應中，烷基鹵化物 13 係與亞磷酸三烷酯 14 一起加熱，在移除保護基後，產生胺 2F。胺 2F 係藉圖式1與2中所述之方式，被轉化成式IG化合物。當使用 $R_9P(OR_7)_2$ 代替亞磷酸三烷酯 14 進行時，係獲得其相應之次膦酸酯產物（意即其中 $R_4 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO-(R_9)(OR_7)$ (Kapustin 等人, *Org. Lett.*, **2003**, 5: 3053-3057)）。在 Michaelis-Becker 反應中，化合物 13 係與亞磷酸二烷酯 15，於鹼存在下反應，而在移除保護基後，產生胺 2F。胺 2F 可藉圖式1與2中所述之方式，被轉化成式I-G化合物。以下述作為實例，經 Boc-保護之 5-溴基甲基吡啶可與亞磷酸三烷酯 14 一起加熱，而在移除 Boc 基團後，獲得膦酸基甲基取代之吡啶胺 2G，其可按上述被轉化成式I化合物。

圖式 6

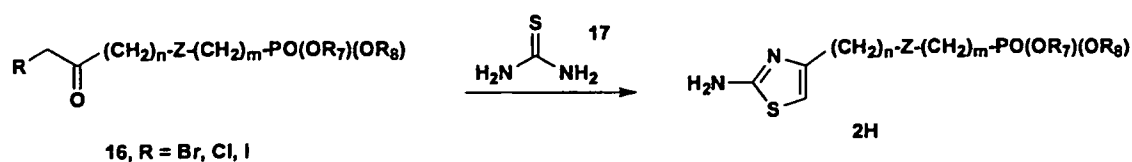


例如，

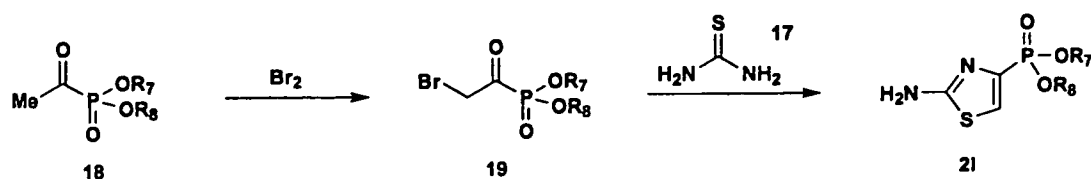


圖式 7 係描述式 I 化合物之合成，其中 R_1 雜芳族環為嘧啶。在此圖式中，磷酸酯或次磷酸酯係被併入非環狀先質中，以形成雜芳族環。在標準 Hantzsch 嘧啶合成中，鹵基酮 16 係與硫脲 17 反應，以形成 4-取代之 2-氨基嘧啶 2H。以下述作為實例，將乙醯基磷酸 18 以溴處理，以形成 α -鹵基酮 19。19 與硫脲 17 之反應，係獲得 5-磷酸基-2-氨基嘧啶 2I (Ohler 等人, *Chem. Ber.*, 1984, 117: 3034-3047)。氨基嘧啶 2H 與 2I 可藉圖式 1 與 2 中所述之方式，被轉化成式 I 化合物。

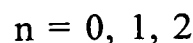
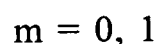
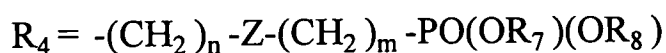
圖式 7



例如，

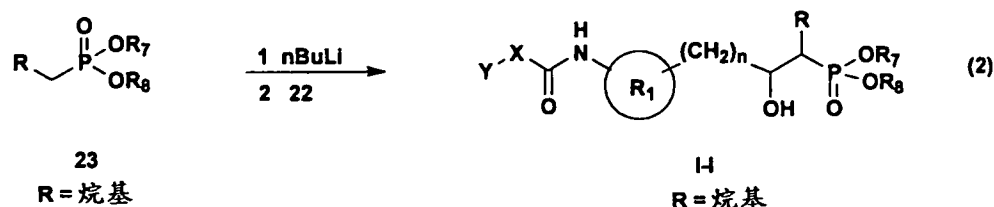
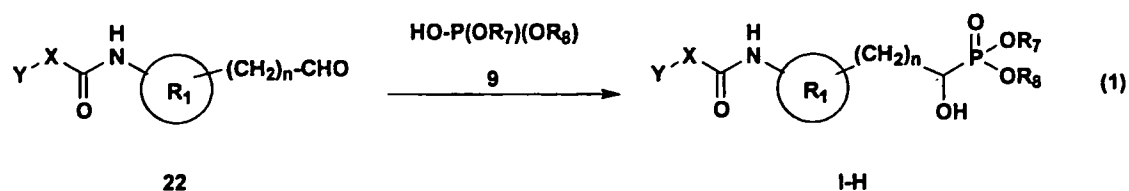


圖式 8 係描述式 I 化合物之合成，其中

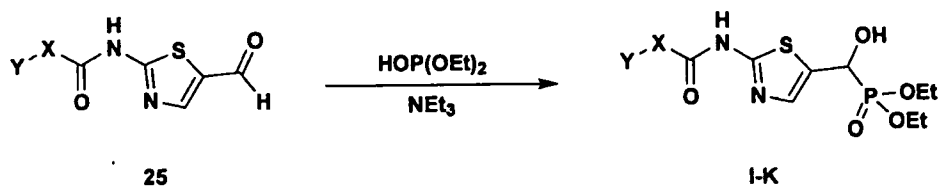
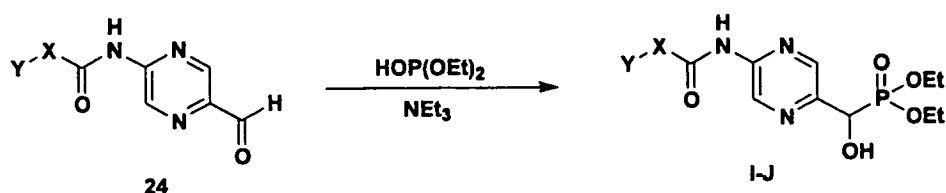


意即以下化合物，其中 R_4 含有羥基取代之亞甲基 [$Z = CH(OH)$]，位在雜芳族環 R_1 與磷酸根基團之間。在反應式 (1) 中，亞磷酸二烷酯 9 與醛 22，於鹼譬如三乙胺或 DBN 存在下之反應，係獲得羥基磷酸酯產物 I-H (Caplan 等人, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2000**, 3: 421-437)，代表式 I 化合物，其中 $Z = CH(OH)$ ， $n = 0, 1, 2$ ，且 $m = 0$ 。在反應式 (2) 中，磷酸烷酯 23 係以鹼譬如 $n-BuLi$ 處理，接著添加醛 22，獲得羥基磷酸酯產物 I-I (Mikolajczyk 等人, *Synthesis*, **1984**, 691-694)，代表式 I 化合物，其中 $Z = CH(OH)$ ， $n = 0, 1, 2$ ，且 $m = 1$ 。以下述作為實例，吡啶 24 與噻唑 25 係如所示被轉化成其相應之羥基磷酸酯 I-J 與 I-K。

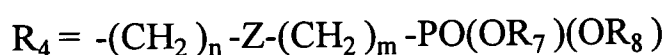
圖式 8



例如，



圖式 9 係描述式 I 化合物之合成，其中



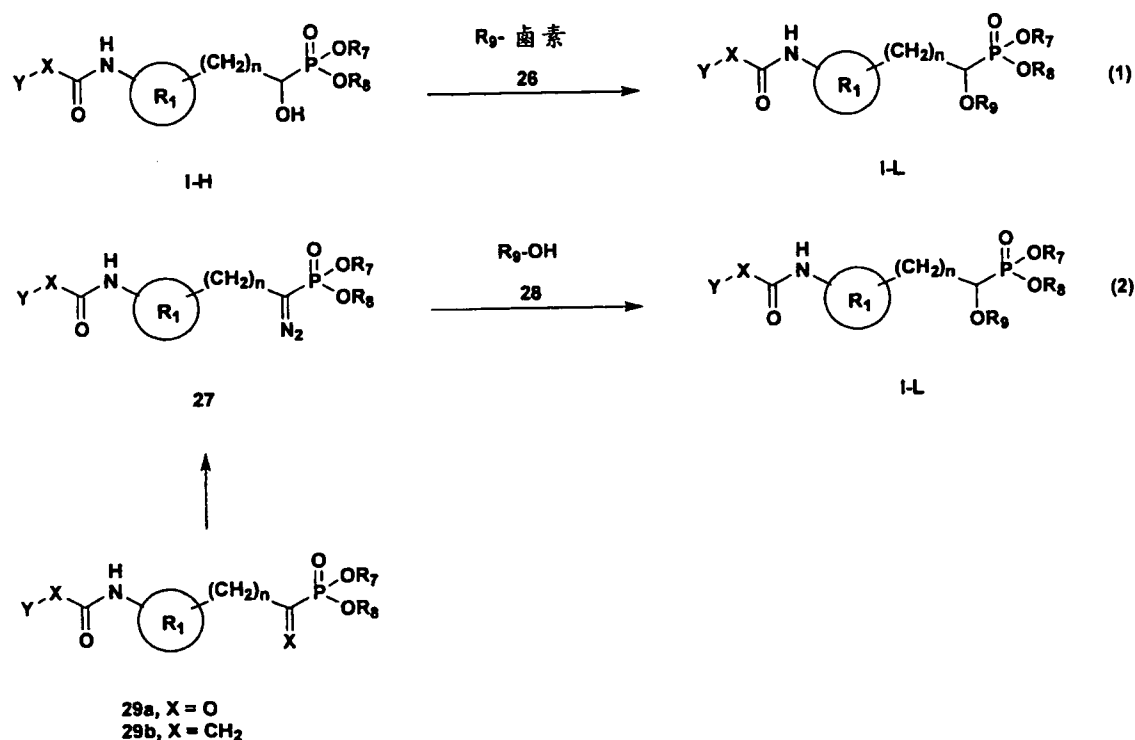
$$m = 0$$

$$n = 0, 1, 2$$

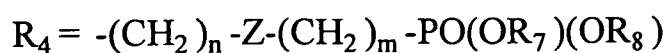
意即以下化合物，其中 R₄ 含有烷氧基取代之亞甲基 [Z = CH(OR₉)]，位在雜芳族環 R₁ 與磷酸根基團之間。在反應式 (1) 中，圖式 8 之羥基磷酸酯產物可以適當活性烷基鹵化物 26 烷基化，而得 α-烷氧基磷酸酯 I-L (Wroblewski 等人, *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 845-850)。或者，反應式 (2) 係描繪醇類 28

與 α -重氮基膦酸酯 27 之經銨催化插入反應，其亦提供化合物 I-L (Cox, G. 等人, *Tetrahedron*, **1994**, 50: 3195-3212; Moody, C. 等人, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12: 1657-1661)。 α -重氮基膦酸酯 28 之製備已藉由直接重氮基轉移至其相應之酮 29a 而加以描述 (Regitz, M., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9: 3171-3174)。或者，重氮基膦酸酯 28 可經由衍生自其相應之酮基膦酸酯 29b 之 α -甲苯磺酰基肼之經鹼催化分解而獲得 (Marmor, R. 等人, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36: 128-136)。 α -酮基膦酸酯 29a 可藉由氧化作用，使用試劑譬如 CrO_3 ，直接合成自 α -羥基膦酸酯 (I-H) (Kaboudin, B. 等人, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41: 3169-2171)。或者，在氯化肼與亞磷酸三烷酯間之 Arbusov 反應，係產生其相應之 α -酮基膦酸酯 (Marmor, R. 等人, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36: 128-136)。用於合成膦酸酯譬如 29a 之方法，已被描述於上文。

圖式 9



圖式 10 係描述式 I 化合物之合成，其中

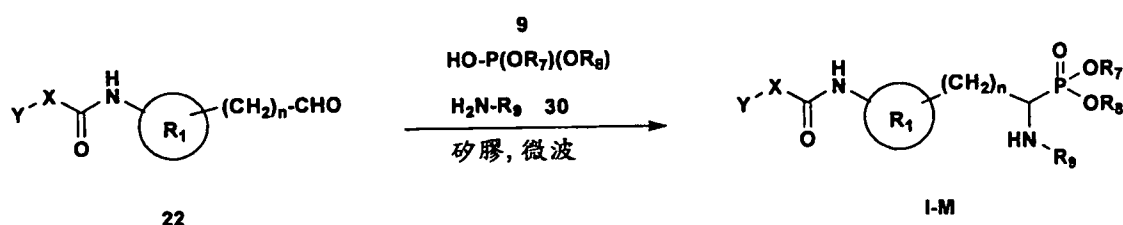


$$m = 0$$

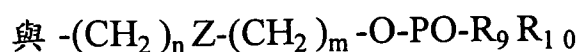
$$n = 0, 1, 2$$

意即以下化合物，其中 R_4 含有胺基取代之亞甲基 [$\text{Z} = \text{CH}(\text{NHR}_9)$]，位在雜芳族環 R_1 與磷酸根基團之間。在圖式 10 中，醛 22 可與亞磷酸二烷酯 9 及胺 30 反應，而得 α -胺基取代之磷酸酯 I-M，其方式是在矽膠與微波照射存在下進行反應 (Zhan 等人, *Chem. Lett.*, **2005**, 34: 1042-1043)。其他方法係涉及由於醛 22 與胺 30 之縮合所形成之相應亞胺之預成形，其係接著與亞磷酸二烷酯 9，於各種觸媒譬如路易士酸存在下反應 (Laschat 與 Kunz, *Synthesis*, **1992**, 90)。再者，其他觸媒可用於圖式 10 中所述之單鍋合成 (例如， SmI_2 之使用係描述於 Xu 等人, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4728) 中。

圖式 10



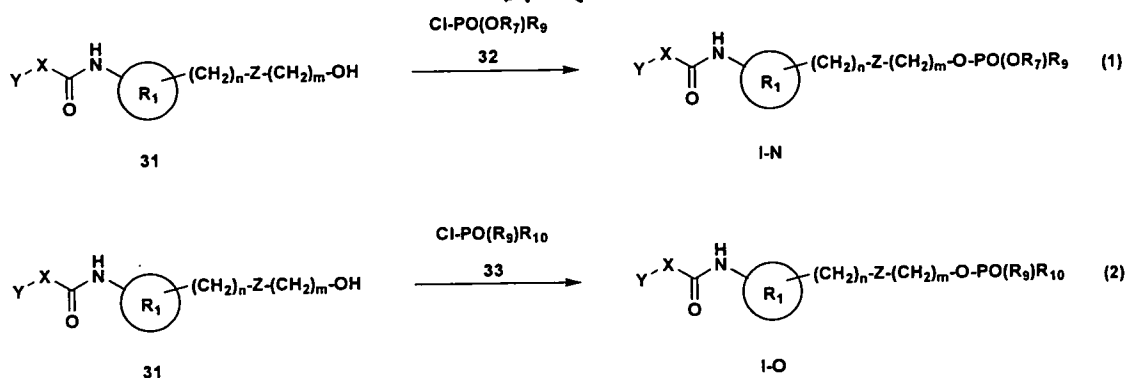
圖式 11 係描述式 I 化合物之合成，其中



醇先質 31 與氯化磷醯 32 或氯化次磷醯 33，於鹼譬如吡啶或三乙胺存在下之反應，係產生磷酸酯化合物 I-N (反應式

1) 或次膦酸酯化合物 I-O (反應式 2)。除了所示用於合成膦酸酯 I-N 之反應以外，其他方法包括膦酸之直接酯化或 Mitsunobu 反應之使用 (Saady 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 2239-2242)。二甲基次膦酸之次膦酸酯類 (I-O，其中 R_9 與 $R_{10} = \text{Me}$) 之製備，已被描述為使用氯化二甲基次膦醯與四唑，於吡啶存在下，以產生中間物次膦酸基四唑化物 (PCT 國際申請案 WO 2000/078763)。

圖式 11



圖式 12 係描述式 I 化合物之合成，其中

$$R_4 = -(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO(OR}_7\text{)R}_9$$

$$\text{與 } -(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO-(R}_9\text{)R}_{10},$$

且 $Z = \text{S}$ 或 SO_2 ，

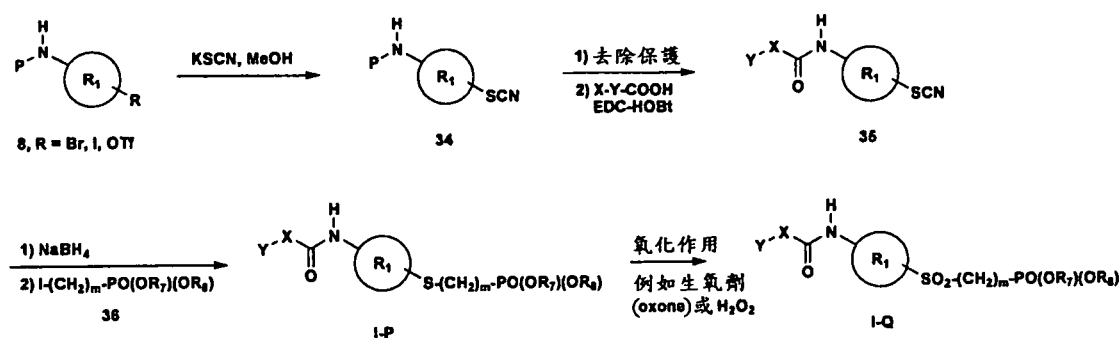
而 $m = 1$ 或 2 ，

及 $n = 0, 1$ 或 2 。

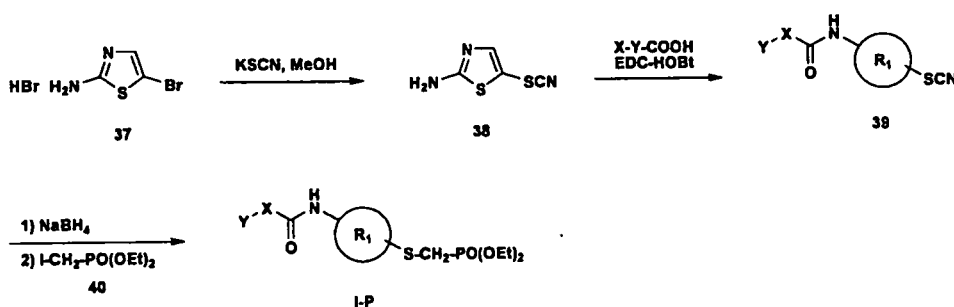
經適當活化之鹵素取代之雜芳族中間物 8 與硫基氰酸鉀之反應，係獲得硫氰酸鹽中間物 34。此時，保護基可被移除，且所形成之胺基雜芳族化合物，使用標準方式譬如 EDC-HOBt，與酸 1 偶合，獲得中間物 35。硫氰酸鹽 35 以 NaBH_4 之處理，係產生其相應之硫醇中間物，其係以經取代之鹵

化物 36 烷基化，而得式 I 化合物，其中 $Z = S$ (I-P)。產物 I-P 以氧化劑譬如過氧化氫或生氧劑(oxone)之處理，係獲得式 I 化合物，其中 $Z = SO_2$ (I-Q)。以下述作為實例，2-胺基-5-溴基噻唑(37)之 HBr 鹽以例如硫基氰酸鉀之處理，係獲得硫氰酸鹽 38。胺基硫氰酸鹽產物係以酸 1，使用標準方式醯基化，而得醯胺 39。39 之硫氰酸根基團以試劑譬如 $NaBH_4$ 之還原作用，接著為所形成之自由態硫醇以膦酸碘基甲酯 40 之烷基化作用，係獲得式 I 膦酸酯化合物，其中 $Z = S$ ， $m = 1$ ，且 $n = 0$ (I-P)。

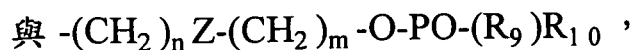
圖式 12



例如，



圖式 13 係描述式 I 化合物之合成，其中



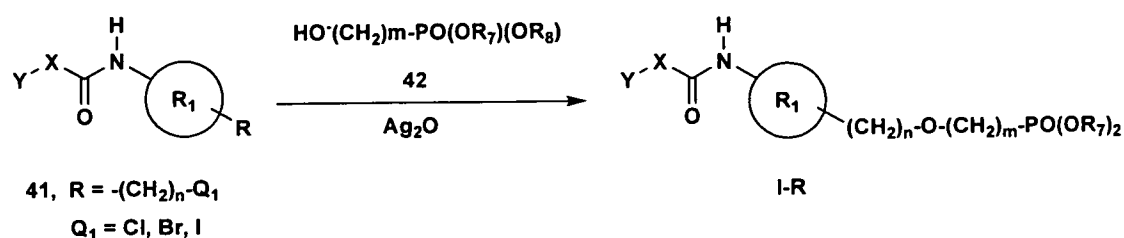
且 $Z = O$ ，

而 $m = 1$ 或 2 ,

及 $n = 0, 1$ 或 2 。

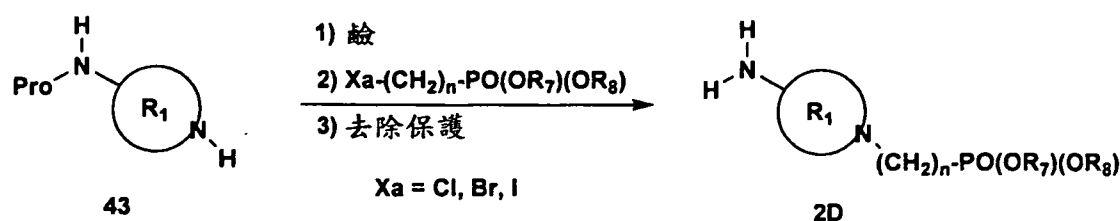
經適當活化之鹵素取代之雜芳族中間物 41 與羥基取代之磷酸酯中間物 42，於氧化銀存在下之反應，係產生 I-R，為式 I 磷酸酯化合物，其中 $Z = O$ ， $m = 1$ 或 2 ，且 $n = 0, 1$ 或 2 (Flor 等人, *J. Med. Chem.*, 1999, 42: 2633-2640)。

圖式 13

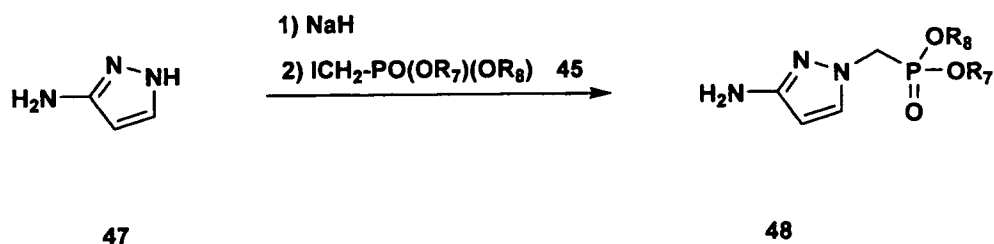
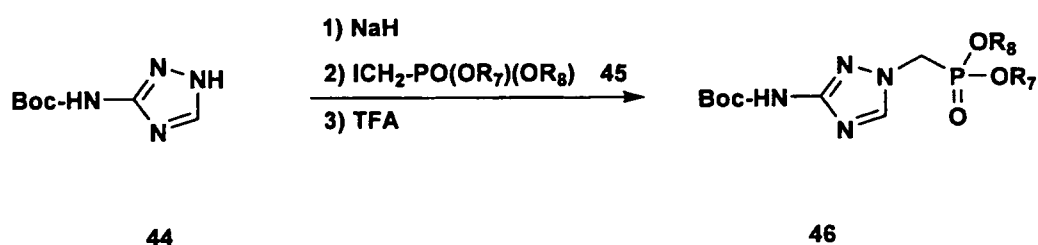


圖式 14 係描述胺 2D 之一般合成，其中磷酸酯或次磷酸酯部份基團 (此處係藉由磷酸酯說明) 係經由氮原子而非碳原子連結至雜環 R1。經保護之 (Pro) 胺基-雜環譬如 43 可以鹼去質子化，接著以含有磷酸酯 / 次磷酸酯部份基團之適當鹵化物進行烷基化作用，接著去除保護，而得胺 2D。其係藉由經 N-Boc 保護之三唑 44 之實例說明，其係以鹼 (例如 NaH) 去質子化，然後以磷酸碘基甲酯 45 烷基化。接著，N-Boc 基團之去除保護，係獲得胺基三唑磷酸酯 46。另一方面，在某些情況中，胺基-雜環不需要被保護，如在吡唑 47 之情況中所示，其可以鹼譬如 KOtBu 去質子化，且優先地在環氮上以親電子劑譬如磷酸碘基甲酯 45 烷基化，以形成產物 48。

圖式 14

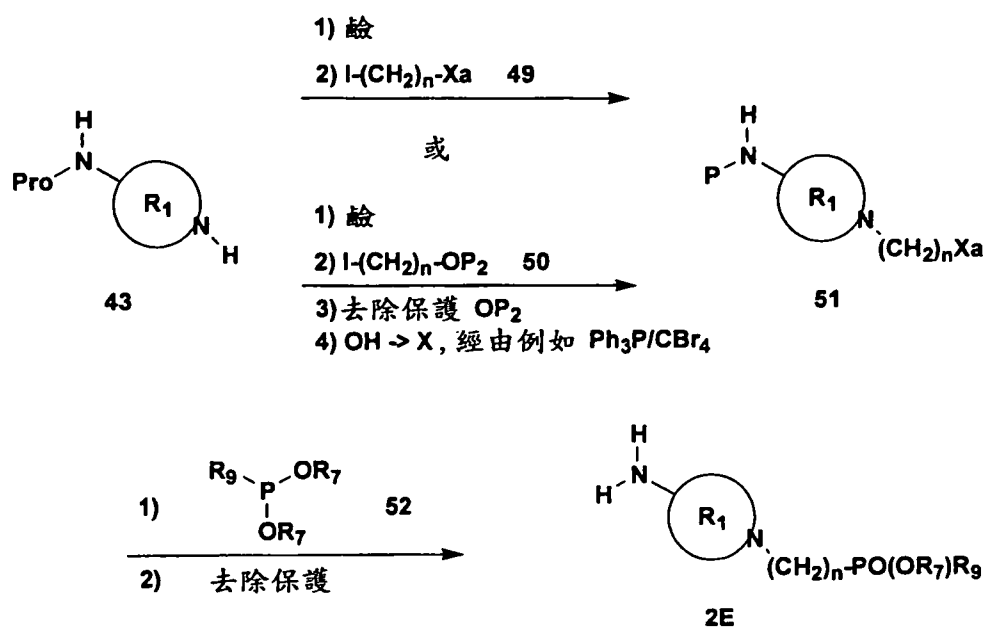


- 例如 ,



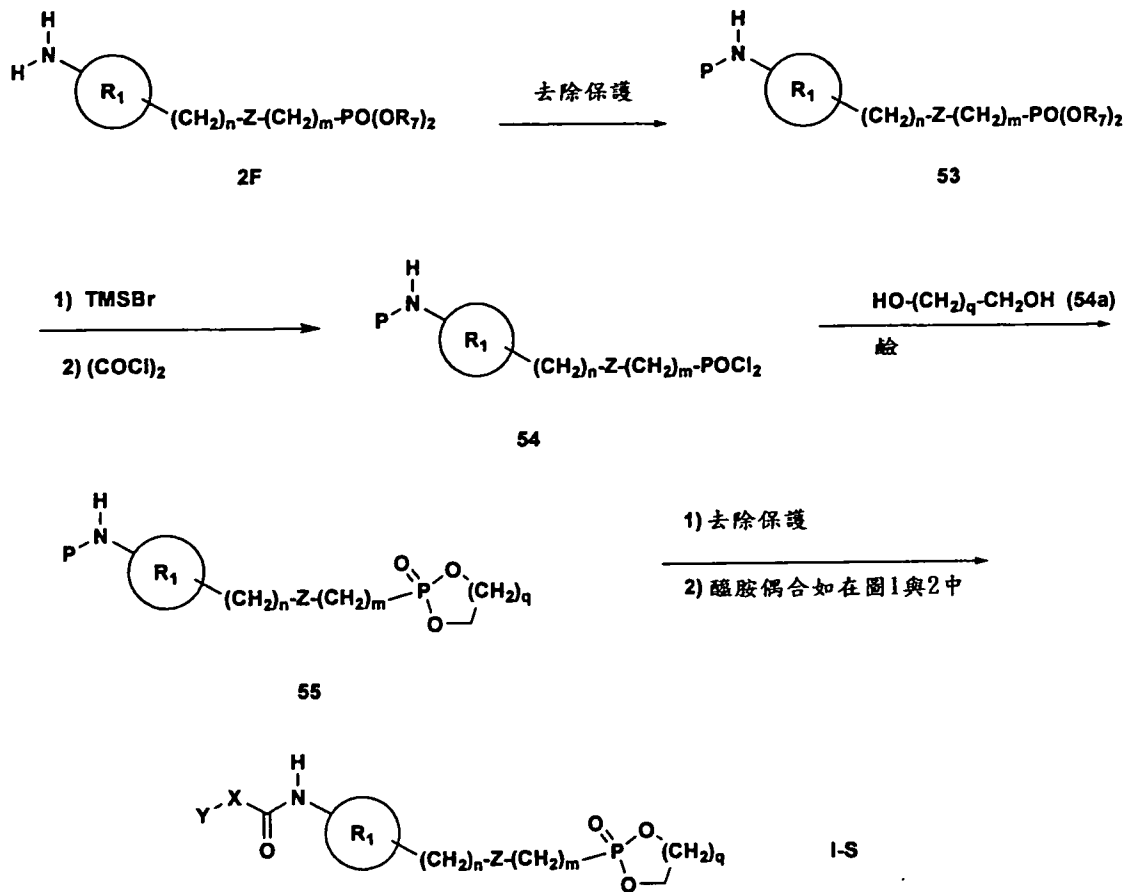
經 N-烷基化之磷酸酯 / 次磷酸酯之替代代表性途徑係示於圖式 15 中。胺 43 可以適當鹼去質子化，且與碘化物譬如 49 (含有官能基 Xa，例如 Cl、Br、OTs) 反應，而得經 N-烷基化之雜環 51。或者，胺可與碘化物譬如 50 (含有例如經保護之羥基 OP_2 ，其可接著被去除保護，且經由已知方法例如 Ph_3P/CBr_4 ，被轉化成鹵化物) 反應，以提供經 N-烷基化之雜環 51。然後，此中間物可與無論是磷酸三烷酯反應 (Arbusov 反應)，如圖式 6 中所述，以提供磷酸酯，或按此處所示。當鹵化物 51 係與亞磷酸酯 52 反應時，產物係為其相應之次磷酸酯 2E (參考資料：Kapustin 等人, *Org. Lett.*, 2003, 5: 3053-3057)。

圖式 15



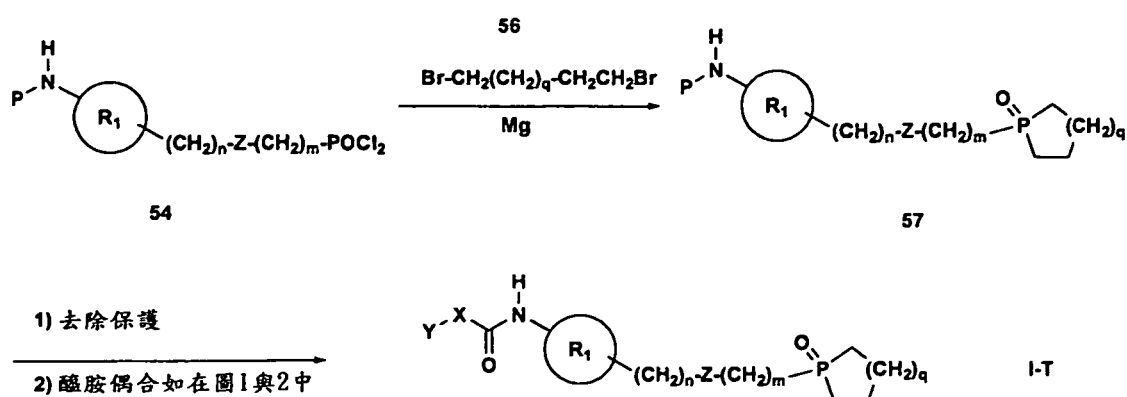
圖式 16 係描述式 I-S 化合物之合成，其含有環狀磷酸酯。中間物胺之磷酸二酯 2F 係經保護（例如作成胺基甲酸第三-丁酯，或作成胺基甲酸苄酯），而得磷酸酯 53，其係以作用劑譬如溴基三甲基矽烷進行脫烷基化。所形成之雙-三甲基矽烷基磷酸酯係直接與氯化草醯反應，而得二氯化磷醯 54。中間物 54 係經由與適當二醇 54a，於鹼存在下反應，而被轉化成所要之環狀磷酸酯 55（參考資料：Notter 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17: 113-117）。55 之去除保護係獲得其相應之胺，然後其係容易地藉由先前描述於圖式 1 與 2 中之方法被轉化成式 I-S 化合物。

圖式 16



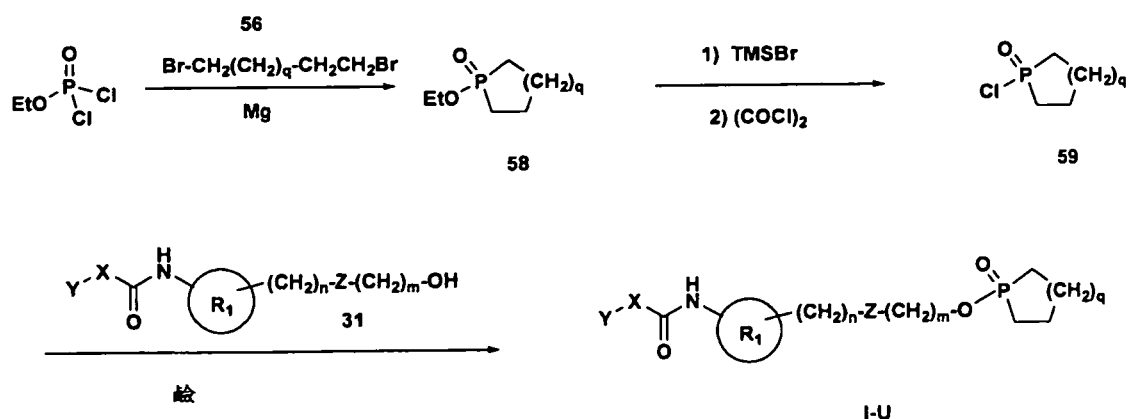
同樣地，圖式 17 係描述式 I-T 化合物之合成，其含有環狀磷氧化物。二氯化磷醯 54 可與製自二溴化物 56 及鎂之 Grignard 試劑反應，以提供環狀氧化磷 57 (參考：R. Polniaszek 等人, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56: 3137-3146)。57 之去除保護係獲得其相應之胺，然後其係藉由先前描述於圖式 1 與 2 中之方法被轉化成式 I-T 化合物。

圖式 17



圖式 18 係描述式 I-U 化合物之合成，其含有環狀次膦酸酯。二氯磷酸乙酯係與製自二溴化物 56 及鎂之 Grignard 試劑反應，而得環狀次膦酸酯 58 (參考：R. Polniaszek 等人, *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 3137-3146)。酯 58 係經脫烷基化 (例如以溴基三甲基矽烷)。所形成之三甲基矽烷基膦酸酯係直接與氯化劑 (例如氯化草醯) 反應，而得氯化磷醯 59，然後其係與醇 31，於鹼存在下反應，而得式 I-U 化合物。

圖式 18



利用性與組合

A. 利用性

本發明之化合物係具有作為酵素葡萄糖激酶活性之增強劑之活性，因此，可用於治療與葡萄糖激酶活性有關聯之

疾病。

因此，可將本發明化合物投予哺乳動物，較佳為人類，供治療多種症狀與病症，包括但不限於治療、預防或減緩糖尿病及相關症狀、與糖尿病有關聯之微血管併發症、與糖尿病有關聯之巨血管併發症、心血管疾病、代謝徵候簇及其成份症狀以及其他病患之進展。因此，咸信本發明化合物可用於預防、抑制或治療糖尿病、高血糖、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、胰島素過多、視網膜病、神經病、腎病、延遲之傷口癒合、動脈粥瘤硬化及其後遺症、異常心臟功能、心肌絕血、中風、代謝徵候簇、高血壓、肥胖、脂血症障礙、血脂肪過多、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症、低HDL、高LDL、非心臟絕血、感染、癌症、血管再狹窄、胰腺炎、神經變性疾病、脂質病症、認知力減弱與癡呆症、骨質疾病、與HIV蛋白酶有關聯之脂肪代謝障礙及青光眼。

代謝徵候簇或"徵候簇X"係被描述於Ford等人, *J. Am. Med. Assoc.*, **2002**, 287: 356-359與Arbeeney等人, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, **2001**, 1: 1-24中。

B. 組合

本發明在其範圍內係包括醫藥組合物，其包含作為活性成份之治療上有效量之至少一種式I化合物，單獨或併用醫藥載劑或稀釋劑。本發明化合物可視情況單獨使用，併用其他本發明化合物，或併用一或多種其他治療劑，例如抗糖尿病劑或其他醫藥活性物質。

本發明化合物可與葡萄糖激酶活性之其他增強劑或一或多種其他可用於治療前文所提及病症之適當治療劑合併採用，包括：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗胰島素過多劑、抗視網膜病劑、抗神經病原性劑、抗腎病劑、抗動脈粥瘤硬化劑、抗感染劑、抗絕血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗脂血症障礙劑、抗血脂肪過多劑、抗血甘油三酯過多劑、抗高膽固醇血症劑、抗絕血劑、抗癌劑、抗細胞毒劑、抗再狹窄劑、抗胰劑、脂質降低劑、食慾抑制劑、記憶增強劑及認知劑。

與本發明化合物合併使用之適當抗糖尿病劑之實例，包括胰島素與胰島素類似物：LysPro胰島素、包含胰島素之吸入配方；似胰高血糖素肽；磺醯基脲類與類似物：氯磺丙脲、優降糖(glibenclamide)、甲苯磺丁脲、甲磺氮革脲、醋磺環己脲、葛來吡再得(glypizide)、葛來布賴得(glyburide)、葛利美皮利得(glimepiride)、瑞巴葛奈(repaglinide)、美革里汀奈(meglitinide)；雙縮脲類：二甲雙胍(metformin)、苯乙雙胍(phenformin)、丁二胍(buformin)； $\alpha 2$ 拮抗劑與二氫咪唑：米達利唑(midaglizole)、衣沙葛利唑(isaglidole)、迭里葛利唑(deriglidole)、衣達坐山(idazoxan)、約發洛山(efaroxan)、弗巴洛散(fluparoxan)；其他胰島素促分泌素：利諾利來得(linoglriride)、親胰島素、乙先素(exendin)-4、BTS-67582、A-4166；噻唑啉二酮(PPAR γ 催動劑)：西葛塔宗(ciglitazone)、皮歐葛塔宗(pioglitazone)、卓葛塔宗(troglitazone)、若西葛塔宗(rosiglitazone)；非噻唑啉二酮 PPAR- γ 催動劑；選擇性 PPAR γ 調制劑

(SPPARM; 例如, 得自 Metabolex 之間葛達山 (metaglidase)); PPAR- α 催動劑; PPAR α/γ 雙重催動劑; PPAR δ 催動劑、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 泛催動劑; SGLT2 抑制劑; 二肽基肽酶-IV (DPP4) 抑制劑; 醛糖還原酶抑制劑; RXR 催動劑: JTT-501、MX-6054、DRF2593、LG100268; 脂肪酸氧化作用抑制劑: 可洛莫捨 (clomoxir)、約托莫捨 (etomoxir); α -葡萄糖苷酶抑制劑: 普瑞可糖 (precose)、阿卡糖 (acarbose)、米葛利妥 (miglitol)、約米葛利特 (emiglitate)、沃葛利糖 (voglibose)、MDL-25,637、卡蜜葛利糖 (camiglibose)、MDL-73,945; β -催動劑: BRL 35135、BRL 37344、Ro 16-8714、ICI D7114、CL 316,243、TAK-667、AZ40140; 磷酸二酯酶抑制劑, 兩種 cAMP 與 cGMP 類型: 席墊那費 (sildenafil), L686398: L-386,398; 糊精拮抗劑: 普拉林太 (pramlintide)、AC-137; 脂肪氧化酶抑制劑: 馬索普洛卡 (masoprocal); 生長激素釋放抑制因子類似物: BM-23014、謝葛利太 (seglitide)、八瑞歐肽 (octreotide); 胰高血糖素拮抗劑: BAY 276-9955; 胰島素發出訊息催動劑、胰島素擬似物、PTP1B 抑制劑: L-783281、TER17411、TER17529; 糖生成作用抑制劑: GP3034; 生長激素釋放抑制因子類似物與拮抗劑; 抗脂肪分解劑: 菸鹼酸、阿西皮莫克斯 (acipimox)、WAG 994; 葡萄糖輸送刺激劑: BM-130795; 葡萄糖合成酶激酶抑制劑: 氯化鋰、CT98014、CT98023; 及高良薑黃素受體催動劑。

其他適當噻唑啉二酮包括 Mitsubishi 之 MCC-555 (揭示於美國專利 5,594,016 中)、Glaxo-Wellcome 之發葛塔札 (farglitazar) (GI-262570)、恩葛塔宗 (englitazone) (CP-68722, Pfizer) 或達葛塔

宗 (darglitazone) (CP-86325 , Pfizer) 、愛沙葛塔宗 (isaglitazone) (MIT/J&J) 、 JTT-501 (JPNT/P&U) 、 L-895645 (Merck) 、 R-119702 (Sankyo/WL) 、 NN-2344 或巴拉葛塔宗 (balaglitazone) (Dr. Reddy/NN) 或 YM-440 (Yamanouchi) 。

適當 PPAR α/γ 雙重催動劑包括目拉葛塔札 (muraglitazar) (Bristol-Myers, Squibb) 、帖沙葛塔札 (tesaglitazar) (Astra/Zeneca) 、那維葛塔札 (naveglitazar) (Lilly/Ligand) ; AVE-0847 (Sanofi-Aventis) ; TAK-654 (Takeda) , 以及由 Murakami 等人, "新穎胰島素敏化劑充作關於過氧化物酶體增生之共配位體-經活化之受體 α (PPAR α) 與 PPAR γ ; PPAR α 活化對 Zucker 肥胖大白鼠肝臟中之異常脂質代謝之作用", 糖尿病 47 : 1841-1847 (1998) 、 WO 01/21602 及 U.S. 6,414,002 所揭示者, 其揭示內容係併於本文供參考, 採用如其中所提出之劑量, 被稱為較佳之化合物係較佳供本文使用。適當 PPAR δ 催動劑包括例如 GW-501516 (Glaxo) 。適當 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 泛催動劑包括例如 GW-677954 (Glaxo) 。

適當 α_2 拮抗劑亦包括在 WO 00/59506 中所揭示者, 採用如本文所提出之劑量。

適當 SGLT2 抑制劑包括 T-1095 、根皮苷、WAY-123783 及在 WO 01/27128 中所述者。

適當 DPP4 抑制劑包括沙克沙葛菌素 (saxagliptin) (Bristol-Myers Squibb) 、威達葛菌素 (vildagliptin) (Novartis) 及西塔葛菌素 (sitagliptin) (Merck) , 以及在 WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431

(PROBIODRUG) 中所揭示者，NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)胺基]乙基]胺基]乙基]乙基]-2-氟基-(S)-四氫吡咯)(Novartis)，如由 Hughes 等人，Biochemistry, 38(36): 11597-11603, 1999 所揭示者，TSL-225 (色胺醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸)，如由 Yamada 等人，Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8: 1537-1540 (1998) 所揭示者，2-氟基四氫吡咯化物與4-氟基四氫吡咯化物，如由 Ashworth 等人，Bioorg. & Med. Chem. Lett., 第6卷，第22期，第1163-1166與2745-2748頁(1996)所揭示者，採用如上述參考資料中所提出之劑量。

適當醛糖還原酶抑制劑包括在 WO 99/26659 中所揭示者。

適當美革里汀奈 (meglitinide) 包括拿貼葛奈 (nateglinide) (Novartis) 或 KAD1229 (PF/Kissei)。

似胰高血糖素肽-1 (GLP-1) 之實例包括 GLP-1 (1-36) 醯胺、GLP-1 (7-36) 醯胺、GLP-1 (7-37) (如在頒予 Habener 之美國專利 5,614,492 中所揭示者)，以及 AC2993 (Amylin) 與 LY-315902 (Lilly)。

其他可與本發明化合物合併使用之抗糖尿病劑，包括姍果謝特 (ergoset) 與 D-氟肌醇。

適當抗絕血劑包括但不限於醫師桌上參考資料 (Physician's Desk Reference) 中所述者，與 NHE 抑制劑，包括在 WO 99/43663 中所揭示者。

適當抗感染劑之實例為抗菌劑，包括但不限於醫師桌上參考資料 (Physicians' Desk Reference) 中所述者。

與本發明化合物合併使用之適當脂質降低劑之實例，包括一或多種 MTP 抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、角鯊烯

合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT抑制劑、脂肪氧化酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、迴腸 Na^+ /膽汁酸共輸送子抑制劑、LDL受體活性之向上調節劑、膽汁酸多價螯合劑、膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑(例如妥西卓比(torcetrapib)(Pfizer))及/或菸鹼酸及其衍生物。

可如上述被採用之MTP抑制劑,包括在美國專利5,595,872、美國專利5,739,135、美國專利5,712,279、美國專利5,760,246、美國專利5,827,875、美國專利5,885,983及美國專利5,962,440中所揭示者。

可與一或多種式I化合物合併採用之HMG CoA還原酶抑制劑,包括美伐制菌素(mevastatin)及相關化合物,如在美國專利3,983,140中所揭示者,洛伐制菌素(lovastatin)(美文諾林(mevinolin))及相關化合物,如在美國專利4,231,938中所揭示者,普拉伐制菌素(pravastatin)及相關化合物,譬如在美國專利4,346,227中所揭示者,辛伐制菌素(simvastatin)及相關化合物,如在美國專利案號4,448,784與4,450,171中所揭示。可於本文中採用之其他HMG CoA還原酶抑制劑包括但不限於弗伐制菌素(fluvastatin),揭示於美國專利5,354,772中;些利伐制菌素(cerivastatin),如在美國專利案號5,006,530與5,177,080中所揭示者;阿托瓦制菌素(atorvastatin),如在美國專利案號4,681,893, 5,273,995, 5,385,929及5,686,104中所揭示者;阿他伐制菌素(atavastatin)(Nissan/Sankyo之尼斯伐制菌素(nisvastatin)(NK-104)),如在美國專利5,011,930中所揭示者;維沙制菌素(visastatin)(Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)),如在美國專利

5,260,440 中所揭示者；及相關之制菌素化合物，揭示於美國專利 5,753,675 中；美法隆內酯 (mevalonolactone) 衍生物之吡唑類似物，如在美國專利 4,613,610 中所揭示者；美法隆內酯 (mevalonolactone) 衍生物之茛類似物，如在 PCT 申請案 WO 86/03488 中所揭示者；6-[2-(取代之-吡咯-1-基)烷基)哌喃-2-酮及其衍生物，如在美國專利 4,647,576 中所揭示者；Searle 之 SC-45355 (3-取代之戊二酸衍生物) 二氯醋酸鹽；美法隆內酯 (mevalonolactone) 之咪唑類似物，如在 PCT 申請案 WO 86/07054 中所揭示者；3-羧基-2-羥基-丙烷-膦酸衍生物，如在法國專利 2,596,393 中所揭示者；2,3-二取代吡咯、呋喃及噻吩衍生物，如在歐洲專利申請案號 0221025 中所揭示者；美法隆內酯 (mevalonolactone) 之萘基類似物，如在美國專利 4,686,237 中所揭示者；八氫萘，譬如於美國專利 4,499,289 中所揭示者；美文諾林 (mevinolin) (洛伐制菌素 (lovastatin)) 之酮基類似物，如在歐洲專利申請案號 0142146 A2 中所揭示者；及喹啉與吡啶衍生物，如在美國專利案號 5,506,219 與 5,691,322 中所揭示者。

較佳血脂肪過少劑為普拉伐制菌素 (pravastatin)、洛伐制菌素 (lovastatin)、辛伐制菌素 (simvastatin)、阿托瓦制菌素 (atorvastatin)、弗伐制菌素 (fluvastatin)、些利伐制菌素 (cerivastatin)、阿他伐制菌素 (atavastatin) 及 ZD-4522。

此外，可用於抑制 HMG CoA 還原酶之次膦酸化合物，譬如在 GB 2205837 中所揭示者，係適合與本發明之化合物合併使用。

適合用於此處之角鯊烯合成酶抑制劑，包括但不限於 α -

麟羧基磺酸鹽，經揭示於美國專利 5,712,396 中，由 Biller 等人，J. Med. Chem., 1988, 第 31 卷，第 10 期，第 1869-1871 頁所揭示者，包括類異戊二烯(次麟酸基-甲基)麟酸酯，以及其他已知角鯊烯合成酶抑制劑，例如，如在美國專利 4,871,721 與 4,924,024，及在 Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. 及 Poulter, C.D., 現行醫藥設計, 2: 1-40 (1996) 中所揭示者。

此外，適合用於此處之其他角鯊烯合成酶抑制劑，包括類蒽焦磷酸鹽，由 P. Ortiz de Montellano 等人，J. Med. Chem., 1977, 20: 243-249 所揭示者，法呢基二磷酸酯類似物 A 與前角鯊烯焦磷酸鹽 (PSQ-PP) 類似物，如由 Corey 與 Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98: 1291-1293 所揭示者，次麟酸基麟酸酯，由 McClard, R.W. 等人，J.A.C.S., 1987, 109: 5544 所報告者，及環丙烷類，由 Capson, T.L., Ph.D. 論文，1987 年 6 月，Utah 大學之 Dept. Med. Chem., 摘要，內容表，第 16, 17, 40-43, 48-51 頁摘述所報告者。

可與一或多種式 I 化合物合併採用之纖維酸衍生物，包括非諾纖維酸酯 (fenofibrate)、傑非布洛吉 (gemfibrozil)、氯苯丁酯 (clofibrate)、苯雜纖維酸酯 (bezafibrate)、西普纖維酸酯 (ciprofibrate)、可利諾纖維酸酯 (clinfibrate) 及其類似物、普洛布可 (probucol) 及相關化合物，如在美國專利 3,674,836 中所揭示者，普洛布可 (probucol) 與傑非布洛吉 (gemfibrozil) 係為較佳，膽汁酸多價螯合劑，譬如消膽胺 (cholestyramine)、可列斯替保 (colestipol) 及 DEAE-交聯葡聚糖 (Sephadex) (Secholex[®]、Policexide[®])，以及脂安定 (lipostabil) (Rhône-Poulenc)、Eisai E-5050 (N-取代之乙醇胺衍生物)、衣曼尼西爾 (imanixil) (HOE-402)、四氫制脂素 (THL)、異

豆脂烷基磷醯基膽鹼 (SPC, Roche)、胺基環糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (萘衍生物)、美林醯胺 (melinamide) (Sumitomo)、Sandoz 58-035、美國氰胺 CL-277,082 與 CL-283,546 (二取代之脲衍生物)、菸鹼酸、阿西皮莫克斯 (acipimox)、阿西弗蘭 (acifran)、新黴素、對-胺基柳酸、阿斯匹靈、聚(二烯丙基甲胺)衍生物，譬如在美國專利 4,759,923 中所揭示者，四級胺聚(氯化二烯丙基二甲基銨)與艾恩寧 (ionenes)，譬如在美國專利 4,027,009 中所揭示者，及其他已知之血清膽固醇降低劑。

可與一或多種式 I 化合物合併採用之 ACAT 抑制劑，包括揭示於以下者，未來藥物 24：9-15 (1999)(亞發西米貝 (Avasimibe))；"ACAT 抑制劑 Cl-1011 在大頰鼠中主動脈脂肪層區域之預防與退化上係有效"，Nicolosi 等人，動脈粥瘤硬化 (Shannon, Irel). (1998), 137(1)：77-85；"FCE 27677 之藥理學作用形態：一種藉由選擇性抑制含 ApoB100 脂蛋白之肝分泌所媒介而具有有效血脂肪過少活性之新穎 ACAT 抑制劑"，Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1)：16-30, "RP 73163：生物可利用之烷基亞磺醯基-二苯基咪唑 ACAT 抑制劑"，Smith, C. 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50；"ACAT 抑制劑：在實驗動物中血脂肪過少與抗動脈粥瘤硬化活性之生理機制"，Krause 等人，編輯者：Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., 發炎：介體途徑 (1995), 173-98, 出版社：CRC, Boca Raton, Fla.；"ACAT 抑制劑：潛在抗動脈粥瘤硬化劑"，Sliskovic 等人，Curr. Med. Chem. (1994), 1(3)：204-25；"醯基-CoA：膽固醇

O-醯基轉移酶 (ACAT) 之抑制劑作為血膽固醇過少劑。6. 具有脂質調節活性之第一種水溶性 ACAT 抑制劑。醯基-CoA：膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 之抑制劑。7. 具有加強血膽固醇過少活性之一系列經取代 N-苯基-N'-[(1-苯基環戊基)甲基]脲類之發展", Stout 等人, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6): 359-62 或 TS-962 (Taisho 醫藥公司)。

低脂血劑可為 LD2 受體活性之向上調節劑，譬如 MD-700 (Taisho 醫藥公司) 與 LY295427 (Eli Lilly)。

與本發明化合物合併使用之適當膽固醇吸收抑制劑之實例，包括 SCH48461 (Schering-Plough)，以及在動脈粥瘤硬化 115: 45-63 (1995) 與 J. Med. Chem. 41: 973 (1998) 中所揭示者。

與本發明化合物合併使用之適當迴腸 Na^+ /膽汁酸共輸送子抑制劑之實例，包括如揭示於未來藥物, 24: 425-430 (1999) 中之化合物。

可與一或多種式 I 化合物合併採用之脂肪氧化酶抑制劑，包括 15-脂肪氧化酶 (15-LO) 抑制劑，譬如在 WO 97/12615 中所揭示之苯并咪唑衍生物，在 WO 97/12613 中所揭示之 15-LO 抑制劑，在 WO 96/38144 中所揭示之異噻唑酮，及由 Sendobry 等人"在兔子中飲食引致之動脈粥瘤硬化使用缺乏顯著抗氧化性質之高度選擇性 15-脂肪氧化酶抑制劑之減弱", Brit. J. Pharmacology (1997) 120: 1199-1206 與 Cornicelli 等人, "15-脂肪氧化酶及其抑制：血管疾病之新穎治療標的", 現行醫藥設計, 1999, 5: 11-20 所揭示之 15-LO 抑制劑。

與本發明化合物合併使用之適當抗高血壓劑之實例，包

括 β 腎上腺素能阻斷劑、鈣通道阻斷劑(L-型與T-型；例如迪耳替阿簡(diltiazem)、異博停(verapamil)、硝苯吡啶(nifedipine)、胺若地平(amlodipine)及麥貝弗拉迪(mybefradil)、利尿劑(例如氯噻嗪、氫氯噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟甲噻嗪、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、多噻嗪、苄噻嗪、利尿酸三可利那吩(tricrynafen)、氯噻酮、利尿磺胺、目索里敏(musolimine)、丁苯氧酸(bumetanide)、三安催寧(triamtrenene)、胺氯吡咪、螺甾內酯)、腎造素抑制劑、ACE抑制劑(例如卡普脫普利(captopril)、坐非諾普利(zofenopril)、弗新諾普利(fosinopril)、安那拉普利(enalapril)、謝拉諾普利(ceranopril)、西拉坐普利(cilazopril)、迪拉普利(delapril)、片投普利(pentopril)、奎那普利(quinapril)、瑞米普利(ramipril)、利辛諾普利(lisinopril))、AT-1受體拮抗劑(例如若沙坦(losartan)、愛貝沙坦(irbesartan)、法沙坦(valsartan)、ET受體拮抗劑(例如西塔仙坦(sitaxsentan)、阿特仙坦(atrsentan)及揭示於美國專利案號5,612,359與6,043,265中之化合物)、雙重ET/AII拮抗劑(例如揭示於WO 00/01389中之化合物)、中性內肽酶(NEP)抑制劑、血管肽酶抑制劑(雙重NEP-ACE抑制劑)(例如歐馬巴列特(omapatrilat)與吉莫巴列特(gemopatrilat))及硝酸鹽。

與本發明化合物合併使用之適當抗肥胖劑之實例，包括類大麻素受體1拮抗劑或逆催動劑、 β_3 腎上腺素能催動劑、脂肪酶抑制劑、血清素(與多巴胺)再攝取抑制劑、甲狀腺受體 β 藥物及/或減食慾劑。

可視情況與本發明化合物合併採用之類大麻素受體1拮

抗劑與逆催動劑，包括利夢那班 (rimonabant)、SLV 319 及在 D.L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents, 2004, 14: 1435-1452 中所討論者。

可視情況與本發明化合物合併採用之 $\beta 3$ 腎上腺素能催動劑包括 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer) 或其他已知 $\beta 3$ 催動劑，如在美國專利案號 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 及 5,488,064 中所揭示者，其中 AJ9677, L750,355 及 CP331648 為較佳。

可視情況與本發明化合物合併採用之脂肪酶抑制劑之實例，包括奧麗斯特 (orlistat) 或 ATL-962 (Alizyme)，其中奧麗斯特 (orlistat) 為較佳。

可視情況與式 I 化合物合併採用之血清素 (與多巴胺) 再攝取抑制劑可為希布拉胺 (sibutramine)、托皮拉美 (topiramate) (Johnson & Johnson) 或約克索活素 (axokine) (Regeneron)，其中希布拉胺 (sibutramine) 與托皮拉美 (topiramate) 為較佳。

可視情況與本發明化合物合併採用之甲狀腺受體 β 化合物之實例，包括甲狀腺受體配位體，譬如在 WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio) 及 WO 00/039077 (KaroBio) 中所揭示者，其中 KaroBio 申請案之化合物為較佳。

可視情況與本發明化合物合併採用之減食慾劑，包括右旋安非他命、吩特明 (phentermine)、苯丙醇胺或氯苯咪唑啉 (mazindol)，其中右旋安非他命為較佳。

可與本發明化合物合併使用之其他化合物，包括 CCK 受體催動劑 (例如 SR-27895B)；高良薑黃素受體拮抗劑；MCR-4 拮抗劑 (例如 HP-228)；勒帕茄鹼或擬似物；11- β -羥基類固醇

脫氫酶類型-1抑制劑；尿可體素擬似物、CRF拮抗劑及CRF結合蛋白質(例如RU-486、尿可體素)。

再者，本發明化合物可與抗癌及細胞毒劑合併使用，包括但不限於烷基化劑，譬如氮芥末類、烷基磺酸鹽、亞硝基脲類、一氮參圈及三氮烯類；抗代謝物，譬如葉酸鹽拮抗劑、嘌呤類似物及嘧啶類似物；抗生素，譬如蒽環素、博來黴素、絲裂黴素、達克汀黴素及普利卡黴素；酵素，譬如L-天冬醯胺酶；法呢基蛋白質轉移酶抑制劑； 5α 還原酶抑制劑； 17β -羥基類固醇脫氫酶類型3之抑制劑；激素劑，譬如類皮質糖、雌激素/抗雌激素劑、雄激素/抗雄激素劑、黃體製劑與促黃體生成激素釋放激素拮抗劑、八瑞歐肽(octreotide)醋酸鹽；微管瓦解劑，譬如也天西定(ecteinascidin)或其類似物與衍生物；微管安定化劑，譬如紅豆杉烷類，例如培克里他索(paclitaxel) (Taxol®)、多謝他索(docetaxel) (紅豆杉帖里(Taxotere®))及其類似物，以及艾波希酮(epothilone)，譬如艾波希酮(epothilone) A-F及其類似物；植物衍生之產物，譬如長春花植物鹼、表鬼白脂素、紅豆杉烷類；及拓撲異構酶抑制劑；異戊烯基-蛋白質轉移酶抑制劑；以及雜項藥劑，譬如羥基脲、甲基苄胼、米托坦(mitotane)、六甲三聚氰胺，鉑配位錯合物，譬如順氯胺鉑與碳氯胺鉑；及作為抗癌與細胞毒劑使用之其他藥劑，譬如生物回應改變劑、生長因子；免疫調制劑；以及單株抗體。其他抗癌劑係揭示於EP 1177791中。本發明化合物亦可搭配放射療法使用。

與本發明化合物合併使用之適當記憶增強劑、抗癡呆症劑或認知劑之實例，包括但不限於多梟佩吉 (donepezil)、利發史替明 (rivastigmine)、雪花蓮胺、美漫汀 (memantine)、塔克林 (tacrine)、美三風特 (metrifonate)、蠅蕈鹼、詹諾美林 (xanomelline)、地普瑞尼 (deprenyl) 及毒扁豆鹼。

前述專利與專利申請案均併於本文供參考。

上述其他治療劑，當與本發明化合物合併採用時，可例如以醫師之桌上參考資料 (Physicians' Desk Reference) 中所指示之量使用，如在上文所提出之專利中者，或如一般熟諳此藝者以其他方式所測得者。

式I化合物可藉任何適當方式投藥，以供任何本文中所述之用途使用，例如口服，譬如呈片劑、膠囊、顆粒或粉末形式；舌下方式；面頰方式；非經腸方式，譬如藉由皮下、靜脈內、肌內或腦池內注射或灌注技術(例如作成無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液)；經鼻方式，包括對鼻膜投藥，譬如藉由吸入噴霧；局部方式，譬如呈乳膏或軟膏形式；或直腸方式，譬如呈栓劑形式；在含有無毒性藥學上可接受之媒劑或稀釋劑之劑量單位配方中。

在進行本發明之方法以治療糖尿病及相關疾病上，將採用含有式I化合物之醫藥組合物，使用或未使用其他抗糖尿病劑及/或抗高血脂劑及/或其他類型治療劑，伴隨著醫藥媒劑或稀釋劑。醫藥組合物可經調配，採用對所要之投藥模式為適當類型之習用固體或液體媒劑或稀釋劑及醫藥添加劑，譬如藥學上可接受之載劑、賦形劑、黏合劑等。化

合物可藉口服途徑投予哺乳動物病患，包括人類、猴子、狗等，例如呈片劑、膠囊、珠粒、顆粒或粉末之形式。對於成人之劑量，係在每天0.25與2,000毫克之間，較佳係在1與500毫克之間，其可在單一劑量中或以個別劑量形式，每天投予1-4次。

供口服投藥之典型膠囊，係含有結構I之化合物(250毫克)、乳糖(75毫克)及硬脂酸鎂(15毫克)。使混合物通過60網目篩網，且包裝至編號1明膠膠囊中。

典型可注射製劑係經由以無菌方式將250毫克之結構I化合物放置在小玻瓶中，以無菌方式冷凍乾燥與密封而製成。關於使用，係將小玻瓶之內容物與2毫升生理食鹽水混合，以製造可注射製劑。

縮寫

下列縮寫係被採用於實例中及本文別處：

Ph = 苯基

Bn = 苄基

t-Bu = 第三丁基

i-Bu = 異丁基

Me = 甲基

Et = 乙基

Pr = 丙基

iPr = 異丙基

Bu = 丁基

AIBN = 2,2'-偶氮雙異丁腈

TMS = 三 甲 基 矽 烷 基

TMSCHN₂ = (三 甲 基 矽 烷 基)重 氮 甲 烷

TMSN₃ = 三 甲 基 矽 烷 基 疊 氮 化 物

TBS = 第 三 - 丁 基 二 甲 基 矽 烷 基

FMOC = 苐 基 甲 氧 羰 基

Boc 或 BOC = 第 三 - 丁 氧 羰 基

Cbz = 羰 苄 基 氧 基 或 羰 苄 氧 基 或 苄 氧 羰 基

THF = 四 氫 呋 喃

Et₂O = 乙 醚

hex = 己 烷

EtOAc = 醋 酸 乙 酯

DMF = 二 甲 基 甲 醯 胺

MeOH = 甲 醇

EtOH = 乙 醇

DCM = 二 氯 甲 烷

i-PrOH = 異 丙 醇

DMSO = 二 甲 亞 砜

DME = 1,2-二 甲 氧 基 乙 烷

DMA = N,N-二 甲 基 乙 醯 基 醯 胺

DCE = 1,2-二 氯 乙 烷

HMPA = 六 甲 基 磷 三 醯 胺

HOAc 或 AcOH = 醋 酸

TFA = 三 氟 醋 酸

DIEA 或 DIPEA 或 i-Pr₂NEt 或 Hunig 氏 鹼 = 二 異 丙 基 乙 胺

TEA 或 Et_3N = 三乙胺

NMM = N-甲基嗎福啉

NBS = N-溴基琥珀醯亞胺

NCS = N-氯基琥珀醯亞胺

DMAP = 4-二甲胺基吡啶

DEPBT = 3-二乙氧基磷醯基氧基-1,2,3-苯并三吡-4[3H]-酮

mCPBA = 3-氯基過氧苯甲酸

NaBH_4 = 硼氫化鈉

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = 三乙醯氧基硼氫化鈉

NaN_3 = 疊氮化鈉

DIBALH = 氫化二異丁基鋁

LiAlH_4 = 氫化鋁

n-BuLi = 正-丁基鋁

Oxone[®] = 單過硫酸鹽

Pd/C = 鈀 / 碳

PXPd_2 = 二氯(氯基二-第三-丁基膦)鈀(II)二聚體或



PtO_2 = 氧化鉑

KOH = 氫氧化鉀

NaOH = 氫氧化鈉

LiOH = 氫氧化鋁

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 氫氧化鋁單水合物

HCl = 鹽酸

H_2SO_4 = 硫酸

H_2O_2 = 過氧化氫

Al_2O_3 = 氧化鋁

K_2CO_3 = 碳酸鉀

Cs_2CO_3 = 碳酸銫

NaHCO_3 = 碳酸氫鈉

ZnBr_2 = 溴化鋅

MgSO_4 = 硫酸鎂

Na_2SO_4 = 硫酸鈉

KSCN = 硫基氰酸鉀

NH_4Cl = 氯化銨

DBU = 1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯

EDC (或 EDC.HCl) 或 EDCI (或 EDCI.HCl) 或 EDAC = 3-乙基-3'-(二甲胺基)丙基-碳化二亞胺鹽酸鹽 (或 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)

HOBT 或 $\text{HOBT.H}_2\text{O}$ = 1-羥基苯并三唑水合物

HOAT = 1-羥基-7-氮苯并三唑

PyBOP 試劑 或 BOP 試劑 = 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲胺基)鎘

NaN(TMS)_2 = 六甲基二矽氮化鈉或鈉雙(三甲基矽烷基)胺

Ph_3P = 三苯膦

Pd(OAc)_2 = 醋酸鈰

$(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ = 肆三苯膦鈰

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = 參(二苄基丙酮)二鈰

DPPF = 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵

HATU = 六 氟 磷 酸 2-(7-氮 -1H-苯 并 三 唑 -1-基)-1,1,3,3-四 甲 基 錄 、
 六 氟 磷 酸 2-(3H-[1,2,3]三 唑 并 [4,5-b]吡 啶 -3-基)-1,1,3,3-四 甲 基
 異 錄 (V)

DEAD = 偶 氮 二 羧 酸 二 乙 酯

DIAD = 偶 氮 二 羧 酸 二 異 丙 酯

Cbz-Cl = 氯 甲 酸 苄 酯

CAN = 硝 酸 高 鉀 鉍

SAX = 強 陰 離 子 交 換 劑

SCX = 強 陽 離 子 交 換 劑

H₂ = 氫

Ar = 氫

N₂ = 氮

Equiv = 當 量

min = 分 鐘

h 或 hr = 小 時

L = 升

mL = 毫 升

μL = 微 升

g = 克

mg = 毫 克

mol = 莫 耳

mmol = 毫 莫 耳

meq = 毫 當 量

RT 或 R.T. = 室 溫

AT = 環境溫度

sat 或 sat'd = 飽和

aq. = 水溶液

TLC = 薄層層析法

HPLC = 高性能液相層析法

HPLC R_t = HPLC 滯留時間

LC/MS = 高性能液相層析法 / 質量光譜法

MS 或 Mass Spec = 質量光譜法

NMR = 核磁共振

NMR 光譜數據：s = 單重峰；d = 二重峰；m = 多重峰；br = 寬廣；t = 三重峰，mp = 熔點

【實施方式】

實例

下述實施例係用以更良好地說明而非限制一些本發明之較佳具體實施例。

一般說明

HPLC 一詞係指 Shimadzu 高性能液相層析法，使用下列方法之一：

方法 A：YMC 或 Phenomenex C18 5 微米 4.6 X 50 毫米管柱，使用 0-100% 溶劑 B [90% MeOH：10% H₂O：0.2% H₃PO₄] 與 100-0% 溶劑 A [10% MeOH：90% H₂O：0.2% H₃PO₄] 之 4 分鐘梯度液，使用 4 毫升 / 分鐘流率與 1 分鐘保持，設定在 220 毫微米下之紫外光 (uv) 偵測器。

方法 B：Phenomenex S5 ODS 4.6 x 30 毫米管柱，梯度溶離液，

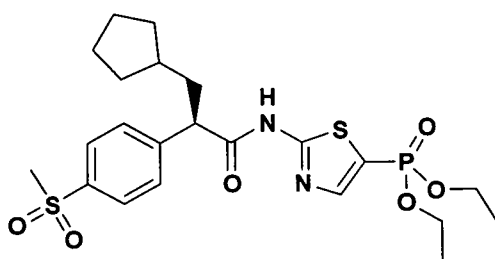
0-100% B/A，歷經2分鐘(溶劑A = 10% MeOH/H₂O，含有0.1% TFA，溶劑B = 90% MeOH/H₂O，含有0.1% TFA)，流率5毫升/分鐘，在220毫微米下之UV偵測。

方法C: YMC S7 ODS 3.0 x 50 毫米管柱，梯度溶離液，0-100% B/A，歷經2分鐘(溶劑A = 10% MeOH/H₂O，含有0.1% TFA，溶劑B = 90% MeOH/H₂O，含有0.1% TFA)，流率5毫升/分鐘，在220毫微米下之UV偵測。

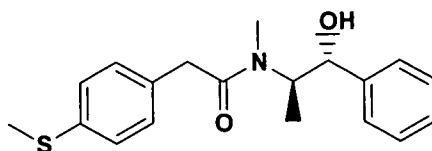
預備之HPLC一詞係指自動化Shimadzu HPLC系統，使用溶劑A (10% MeOH/90% H₂O/0.2% TFA)與溶劑B (90% MeOH/10% H₂O/0.2% TFA)之混合物。預備管柱係以YMC或Phenomenex ODS C18 5微米樹脂或相當物裝填。

下述實例係為本發明較佳化合物之說明例。

實例1



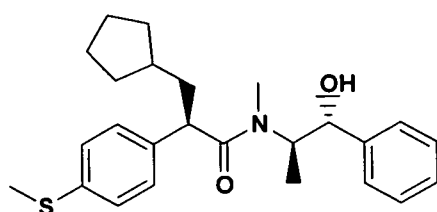
A.



將三甲基氯化乙鹽(3.83毫升；31.1毫莫耳)逐滴添加至4-甲硫基-苯基醋酸(5.40克；29.6毫莫耳)與K₂CO₃(12.3克；88.8毫莫耳)在丙酮(40毫升)中之-10°C混合物內，同時保持溫度在<-10°C下。於-10°C下10分鐘後，使反應物溫熱至0°C。在0°C下10分鐘後，使反應物冷卻至-10°C。添加(1R,2R)-(-)-假麻

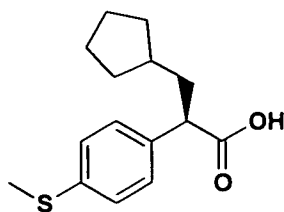
黃鹼(7.34 克；44.4 毫莫耳)。於 -10°C 下 10 分鐘後，使反應混合物溫熱至室溫。在 4 小時後，使反應物於 EtOAc (60 毫升) 與 H_2O (30 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (30 毫升) 萃取水相。合併全部有機相，以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物自溫熱 EtOAc/己烷再結晶，而得部份 A 化合物 (7.3 克；75%)，為結晶性固體。

B.



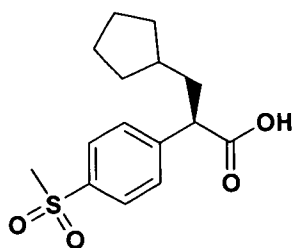
將部份 A 化合物 (7.0 克；21.27 毫莫耳) 在 THF (51 毫升) 中之溶液，在 45 分鐘內，添加至 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (44.7 毫升，在 THF 中之 1.0M 溶液；44.7 毫莫耳) 之 -70°C 溶液中，同時保持內部溫度低於 -65°C 。在添加後，將反應混合物於 -70°C 下攪拌 15 分鐘，然後使其溫熱至 0°C 。在 0°C 下 20 分鐘後，使反應物再冷卻至 -70°C 。添加環戊基碘化甲烷 (6.70 克；31.91 毫莫耳) 在 DMPU (5.4 毫升；44.68 毫莫耳) 中之溶液。將反應物在 -70°C 下攪拌 30 分鐘，接著使其溫熱至室溫。於 20 小時後，藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 使反應混合物淬滅。以 EtOAc (175 毫升) 萃取溶液。單離有機相，以飽和 NH_4Cl (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 90% 溶劑 B，歷經 75 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (6.94 克；79%)。

C.



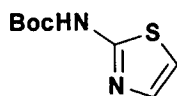
將部份B化合物(5.44克；13.22毫莫耳)在1,4-二氧陸園(24毫升)中之溶液以9N H_2SO_4 水溶液(15毫升)處理。然後，將反應混合物在 105°C 下加熱。於20小時後，停止加熱，並使溶液冷卻至室溫。添加 H_2O (100毫升)，以使產物沉澱。藉過濾單離固體，並在真空中乾燥，而得部份C化合物(3.40克；97%)。

D.



將Oxone[®](17.64克；28.70毫莫耳)添加至部份C化合物(3.30克；12.48毫莫耳)在2-丙醇(90毫升)與 H_2O (45毫升)中之混合物內。於室溫下20小時後，在真空中移除2-丙醇。以EtOAc(175毫升)萃取水溶液。將有機相以 H_2O (50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並於真空中濃縮，而得部份D化合物(3.60克；97%)，為白色固體。(部份D化合物係藉由專利WO 02/46173中所發現程序之少許修正而製成)。

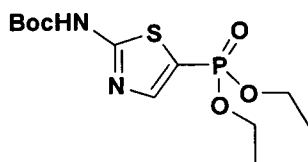
E.



將二碳酸二-第三-丁酯(2.40克；11.00毫莫耳)添加至2-胺基

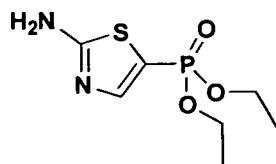
噻唑(1.00 克； 9.99 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之溶液內。添加 TEA (1.67 毫升； 11.98 毫莫耳)，接著為催化量之 4-DMAP (2.0 毫克)。於 4 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物於 EtOAc (20 毫升)與 0.1N HCl 水溶液(15 毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水(15 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO₂；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 25 分鐘；在 100% 溶劑 B 下保持 5 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 E 化合物(0.77 克； 39%)，為白色固體。

F.



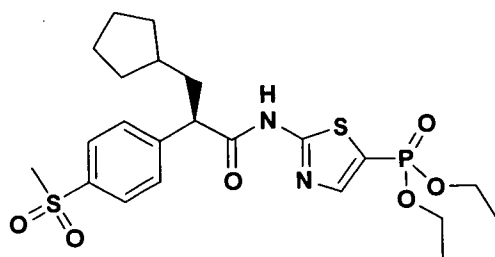
將 LDA (1.44 毫升，在 THF/庚烷/乙苯中之 2.0M 溶液； 2.88 毫莫耳)之 -78°C 溶液以套管添加至部份 A 化合物(0.25 克； 1.25 毫莫耳)在 THF (4 毫升)中之 -78°C 溶液內。於 30 分鐘後，慢慢添加 ClPO₃Et₂(270 微升； 1.87 毫莫耳)在 THF (0.5 毫升)中之溶液。使反應混合物慢慢溫熱至室溫過夜。在 16 小時後，藉由添加 H₂O (0.5 毫升)使反應淬滅。使溶液於 EtOAc (5 毫升)與鹽水(5 毫升)之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO₂；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 10 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 F 化合物(0.12 克； 29%)。

G.



將 TFA (0.40 毫升) 添加至部份 B 化合物 (0.12 克 ; 0.37 毫莫耳) 在 DCM (0.80 毫升) 中之 0°C 溶液內。於添加完成後，使反應混合物溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 4 小時。於真空中移除揮發性物質，並使殘留物溶於 EtOAc (3 毫升) 中。將 EtOAc 溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 毫升) 洗滌。以 EtOAc (2 毫升) 萃取水層。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 G 化合物 (83.0 毫克 ; 96%)。

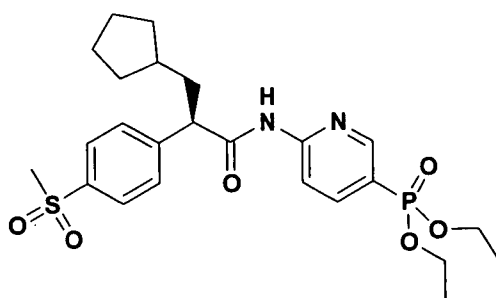
H.



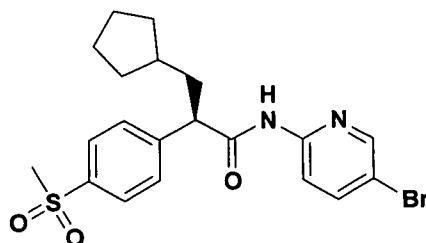
將 DEPBT (47.8 毫克 ; 0.16 毫莫耳) 添加至部份 D 化合物 (23.7 毫克 ; 0.08 毫莫耳) 與部份 G 化合物 (20.8 毫克 ; 0.09 毫莫耳) 在 THF (0.40 毫升) 中之溶液內。添加 DIPEA (27.0 微升 ; 0.16 毫莫耳)。於室溫下 24 小時後，使反應混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc (3 毫升) 中。將 EtOAc 層以 1N HCl 水溶液 (2 毫升)、 H_2O (2 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 2 毫升) 及鹽水 (2 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物溶於 DCM (3 毫升) 中。將溶液與胺基甲基化聚苯乙烯樹脂 (40 毫克 ; 以移除未經反應之活化酯) 一起攪拌 20 分鐘，然後過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物藉預備之 HPLC

純化(YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，10 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 16 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (15 毫克；37%)，為無色固體。 $[M+H]^+ = 515.2$ ；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.00 (t, 1H), 4.12 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.89 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, 2H).

實例 2



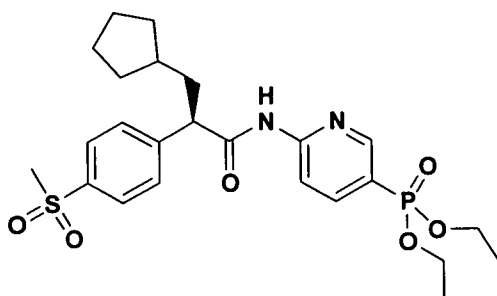
A.



將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (0.68 毫升；1.35 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (200 毫克；0.68 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之混合物內。添加 DMF (5 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 2 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 2 毫升) 汽提，然後溶於 DCM (2.5 毫升) 中。使溶液冷卻至 0°C，並添加 2-胺基-5-溴基吡啶 (175 毫克；1.01 毫莫耳)，接著為吡啶 (82 微升；1.01 毫莫耳)。將反應混合物於

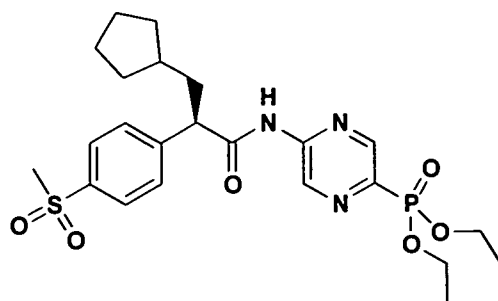
室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (5 毫升) 與 0.1N HCl 水溶液 (4 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (4 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 80% 溶劑 B，歷經 18 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (250 毫克；82%)。

B.



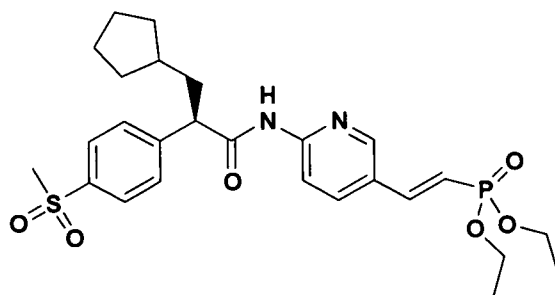
將 THF (經脫氣) (0.50 毫升) 添加至部份 A 化合物 (28.9 毫克；0.064 毫莫耳) 與 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ (14.8 毫克；0.013 毫莫耳) 中。添加 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (10.3 微升；0.079 毫莫耳)，接著為 TEA (13.7 微升；0.098 毫莫耳)。將容器加蓋，並將反應混合物於 75°C 下加熱 9 小時，然後冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 17 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物 (18 毫克；55%)，為非晶質固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.32 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.02 (t, 1H), 4.12 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.08 (ddd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H).

實例 3



標題化合物(14.3 毫克；44%；黃色非晶質固體)係採用實例2中所述之程序，合成自5-溴基-2-吡啶胺。 $[M+H]^+ = 510.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.33 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.03 (t, 1H), 4.21 (m, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

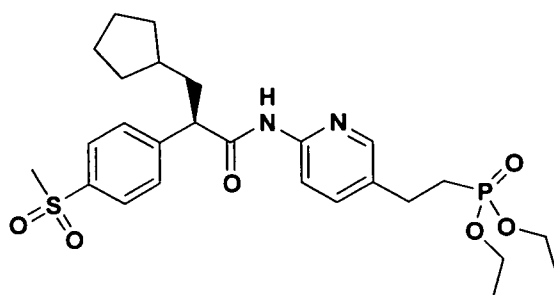
實例 4



將 CH_3CN (150 微升) 添加至實例2部份A化合物(30 毫克；0.066 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.30 毫克；0.0013 毫莫耳) 及三-鄰-甲基磷(0.80 毫克；0.0026 毫莫耳)之混合物中。添加乙烯基磷酸二乙酯(10.7 微升；0.083 毫莫耳)，接著為 TEA (27.7 微升；0.199 毫莫耳)。將反應混合物在 95°C 下加熱4小時，然後冷卻至室溫。使溶液於 EtOAc (3 毫升) 與鹽水(2 毫升)之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 ；連續梯度液，從0至100%溶劑B，歷經12分鐘，在100%下保持8分鐘，其中溶劑A=己烷，且溶劑B=

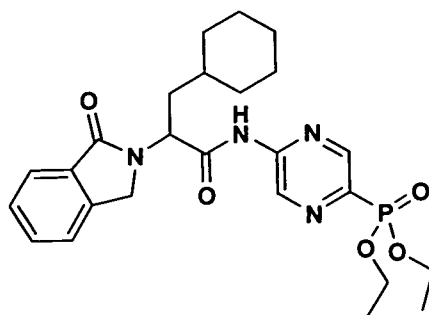
EtOAc), 而得標題化合物(24毫克; 68%), 為非晶質固體。
 $[M+H]^+ = 535.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (m, 2H), 1.36 (t, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 6.25 (t, 1H), 7.42 (d, $J=22.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.31 (d, 1H).

實例 5

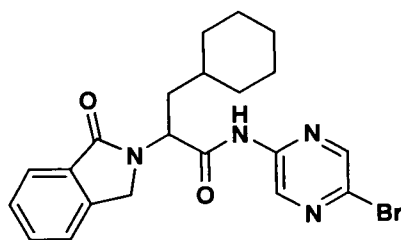


將 10% Pd/C (5 毫克) 添加至實例 4 化合物(20 毫克; 0.037 毫莫耳)在 MeOH (0.30 毫升)中之溶液內。將 H_2 大氣經由氣瓶引進。於 8 小時後, 過濾反應混合物。將觸媒以 MeOH (1.5 毫升) 沖洗, 並使合併之濾液在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ; 連續梯度液, 從 0 至 100% 溶劑 B, 歷經 6 分鐘, 在 100% 溶劑 B 下保持 15 分鐘, 其中, 溶劑 A = 己烷, 且溶劑 B = EtOAc), 而得標題化合物(14.5 毫克; 73%), 為無色固體。 $[M+H]^+ = 537.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (m, 2H), 1.31 (t, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (t, 1H), 4.10 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

實例 6

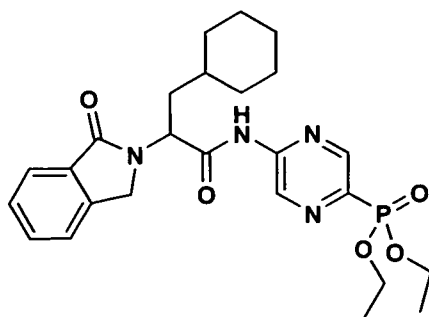


A.



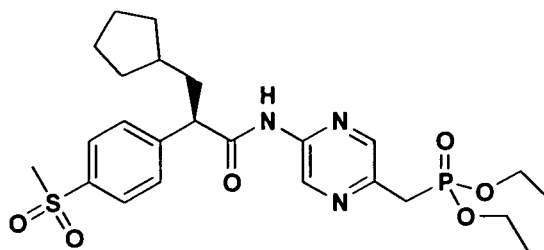
在 Ar 下，於 (S)-3-環己基-2-(1-氧基, 酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-丙酸 (144 毫克, 0.5 毫莫耳, 按 WO 2002/048106 中所述製成) 與氯化草醯 (0.38 毫升, 在 DCM 中之 2M 溶液; 0.75 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加 DMF (1 滴)。於 30 分鐘後, 使反應物溫熱至室溫, 並在室溫下攪拌 4 小時。在真空中移除揮發性物質; 使粗製氯化醯再溶於 DCM (3 毫升) 中。在 Ar 下, 將 5-溴基-2-胺基吡啶 (130 毫克, 0.75 毫莫耳) 與吡啶 (0.061 毫升, 0.75 毫莫耳) 添加至已在冰浴中冷卻之氯化醯溶液內。使反應混合物溫熱至室溫過夜, 然後以 DCM (6 毫升) 稀釋, 並以 0.5N HCl 水溶液 (1 毫升, 2x)、水 (1 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 毫升)、鹽水 (1 毫升) 沖洗, 接著脫水乾燥 (MgSO₄), 並在真空中濃縮。使殘留物層析 (40 克 SiO₂, 0-50% EtOAc-己烷梯度液), 獲得 188 毫克 (84%) 外消旋部份 A 化合物。

B.

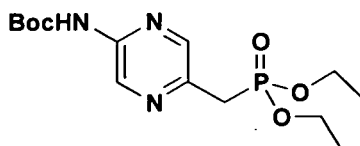


將 THF (經脫氣) (0.40 毫升) 添加至含有部份 A 化合物 (25.0 毫克 ; 0.056 毫莫耳) 與 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (12.9 毫克 ; 0.011 毫莫耳) 之反應燒瓶中。添加亞磷酸二乙酯 (8.72 微升 ; 0.068 毫莫耳), 接著為 TEA (10.9 微升 ; 0.078 毫莫耳)。將反應容器加蓋, 並將反應混合物於 85°C 下加熱 6 小時, 然後冷卻至室溫, 且在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (2 毫升) 與鹽水 (1.5 毫升) 之間作分液處理。單離有機相, 脫水乾燥 (MgSO_4), 在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘, 45 至 100% 溶劑 B, 歷經 12 分鐘, 保持至 16 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA, 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA), 而得標題化合物 (8 毫克 ; 29%; 無色固體), 為外消旋混合物。
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.35 (m, 6H), 1.65 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 5.23 (t, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

實例 7

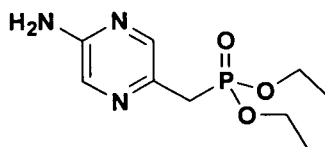


A.



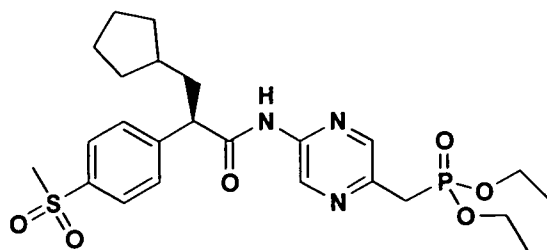
將 $(\text{EtO})_3\text{P}$ (0.60 毫升；3.47 毫莫耳) 添加至含有 5-(溴基甲基) 吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12: 1203-1208) (125 毫克；0.434 毫莫耳) 在 THF (1.0 毫升) 中之溶液之反應燒瓶內。將反應容器加蓋，並將反應混合物在 80°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫，且在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 8 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 8 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (145 毫克；96%)。

B.



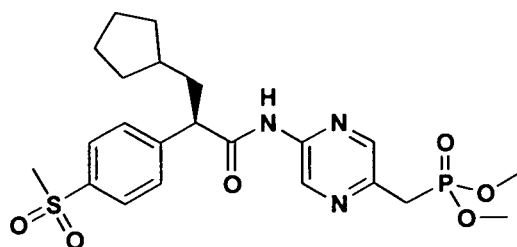
將 TFA (0.30 毫升) 添加至部份 A 化合物 (144 毫克；0.417 毫莫耳) 在 DCM (1.2 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內。然後將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，接著在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (4 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 毫升) 之間作分液處理。單離有機相，以鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (51 毫克；50%)。

C.



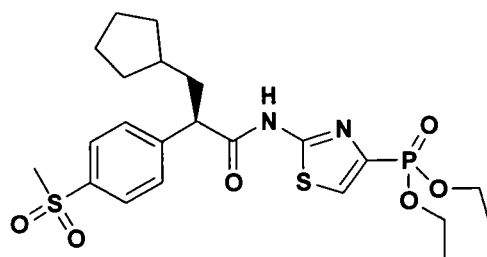
將氯化草醯(0.84 微升，在 DCM 中之 2.0M 溶液；0.168 毫莫耳)添加至實例 1 部份 D 化合物(25 毫克；0.084 毫莫耳)在 DCM (0.15 毫升)中之混合物內。添加 DMF (5 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 1.5 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl_3 (2 x 0.8 毫升)汽提。然後使粗製氯化醯溶於 DCM (0.25 毫升)中。添加部份 B 化合物(24.8 毫克；0.101 毫莫耳)，接著為吡啶(10.2 微升；0.126 毫莫耳)。於室溫下攪拌 16 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (4 毫升)與鹽水(2 毫升)之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化(YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率=40 毫升/分鐘，10 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 16 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物(18 毫克；41%)，為非晶質固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524.4$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 4.00 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

實例 8

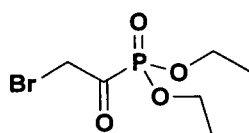


標題化合物 (11 毫克 ; 19% ; 無色固體) 係採用關於實例 7 之合成所述之順序，合成自亞磷酸三甲酯。 $[M+H]^+ = 496.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.00 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

實例 9

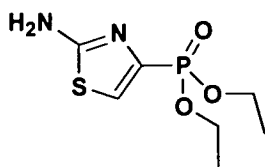


A.



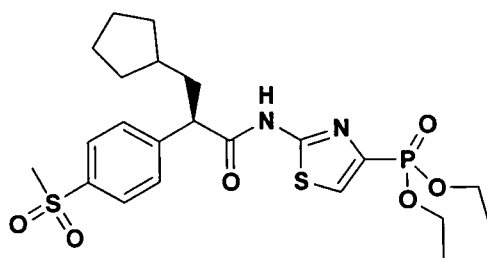
將溴 (145 微升 ; 2.82 毫莫耳) 在 CCl_4 (5 毫升) 中之溶液，逐滴添加至乙醯基-磷酸二-乙酯 (0.508 克 ; 2.82 毫莫耳) 在 CCl_4 (5 毫升) 中之 0°C 溶液內。然後，將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，接著在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ; 連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 10 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (250 毫克 ; 34%)。

B.



將硫脲(43.9 毫克； 0.577 毫莫耳)添加至部份 A 化合物(135 毫克 0.52 毫莫耳)在 EtOH (1.0 毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 48 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (5 毫升)與飽和 NaHCO₃ 水溶液(3 毫升)之間作分液處理。單離有機相，以鹽水(3 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO₂；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 2 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 10 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物(22 毫克； 18%)。

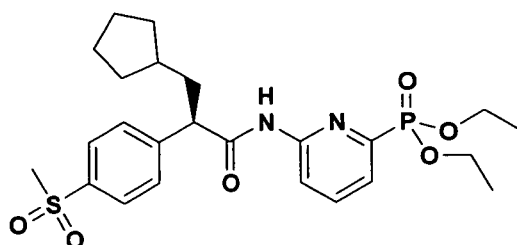
C.



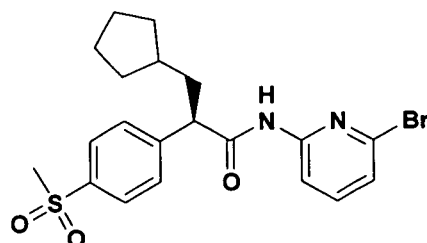
將 DEPBT (50 毫克； 0.168 毫莫耳)添加至實例 1 部份 D 化合物(25 毫克； 0.084 毫莫耳)與部份 B 化合物(21.9 毫克； 0.093 毫莫耳)在 THF (0.40 毫升)中之經攪拌溶液內。添加 DIPEA (28.4 微升； 0.168 毫莫耳)。於室溫下 96 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物溶於 EtOAc (3 毫升)中。將 EtOAc 溶液以鹽水(2 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化(YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x

100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (13 毫克；30%)，為白色固體。[M+H]⁺ = 515.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.51 (2H), 1.64 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, J=4.95 Hz, 1H), 7.93 (d, 2H).

實例 10



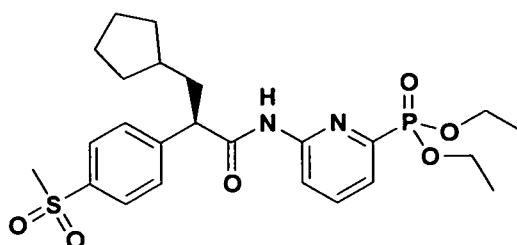
A.



將 DEPBT (162 毫克；0.540 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (80 毫克；0.270 毫莫耳) 與 2-胺基-6-溴基吡啶 (51.4 毫克；0.297 毫莫耳) 在 THF (1.0 毫升) 中之經攪拌溶液內。添加 DIPEA (91.0 微升；0.540 毫莫耳)。於室溫下 48 小時後，添加更多 2-胺基-6-溴基吡啶 (93.0 毫克；0.537 毫莫耳)。再 48 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物於 EtOAc (6 毫升) 與 0.1N HCl 水溶液 (3 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流

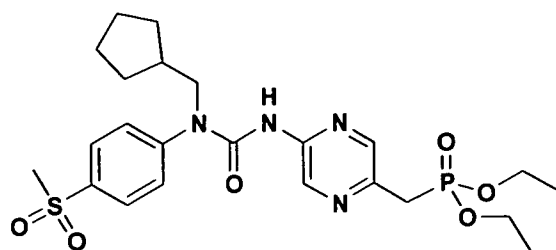
率 = 40 毫升 / 分鐘，35 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 13 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 A 化合物 (16 毫克 ; 13%)。

B.

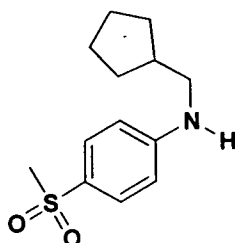


將 THF (經脫氣) (0.50 毫升) 添加至含有部份 A 化合物 (14.0 毫克 ; 0.031 毫莫耳) 與 (Ph₃P)₄Pd(0) (7.2 毫克 ; 0.006 毫莫耳) 之反應燒瓶中。添加亞磷酸二乙酯 (4.8 微升 ; 0.037 毫莫耳)，接著為 Et₃N (6.0 微升 ; 0.043 毫莫耳)。將反應容器加蓋，並將反應混合物在 75°C 下加熱 12 小時，然後冷卻至室溫。於真空中濃縮反應混合物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 20 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (3.6 毫克 ; 23%)，為無色固體。[M+H]⁺ = 509.3 ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.20 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.19 (m, 4H), 7.61 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.91 (m, 3H), 8.32 (d, 1H).

實例 11

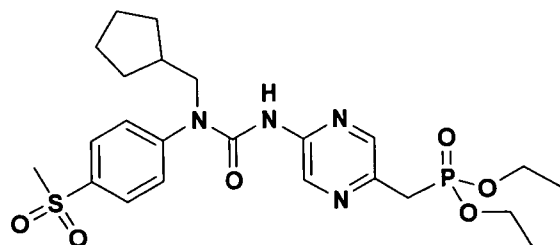


A.



於 4-甲磺醯基苯胺鹽酸鹽 (1.06 克，5.10 毫莫耳)、環戊烷羧醛 (0.5 克，5.10 毫莫耳) 及 Et_3N (1 毫升，7.14 毫莫耳) 在 20 毫升二氯乙烷中之 0°C 混合物內，添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.51 克，7.14 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌兩天，然後以過量飽和 NaHCO_3 水溶液處理。以 EtOAc 萃取水層。將有機萃液以鹽水沖洗，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。藉急驟式層析純化 (120 克矽膠，連續梯度液，從 0-100% EtOAc -己烷)，獲得部份 A 化合物 (904 毫克，70% 產率)。

B.

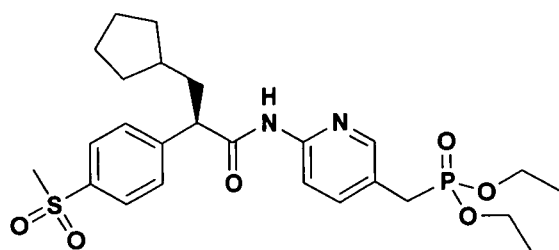


部份 1：將氯甲酸 4-硝基苯酯 (49.3 毫克；0.245 毫莫耳) 添加至實例 7 部份 B 化合物 (60 毫克；0.245 毫莫耳) 之冷 (0°C) 溶液中。添加吡啶 (20.8 微升；0.257 毫莫耳)。將反應混合物於室

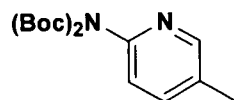
溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮，而得粗製胺基甲酸酯。

部份2：使粗製胺基甲酸酯溶於CH₃CN (1.0毫升)中。添加部份A化合物 (62毫克；0.245毫莫耳)。將反應混合物在40℃下加熱2小時，然後冷卻至室溫，並於真空中濃縮。使粗產物層析(SiO₂；連續梯度液，從0至100%溶劑B，歷經4分鐘，轉換至溶劑C，在100%溶劑C下保持8分鐘，其中，溶劑A = 己烷，溶劑B = EtOAc，且溶劑C = EtOAc中之10% MeOH)，而得標題化合物 (30毫克；23% - 兩個步驟)，為非晶質固體。[M+H]⁺ = 525.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.28 (t, 8H), 1.54 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 4.09 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

實例 12



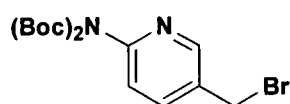
A.



將DIPEA (8.05毫升；46.24毫莫耳)添加至2-胺基-5-甲基吡啶 (2.50克；23.12毫莫耳)在DCM (30毫升)中之冷(0℃)溶液內。添加二碳酸二-第三-丁酯 (12.61克；57.80毫莫耳)在DCM (17毫升)中之溶液，接著為4-DMAP (2.82克；23.12毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫下攪拌16小時，接著，在真空中

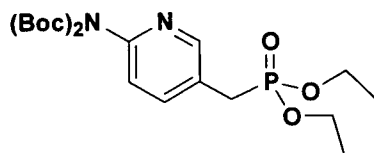
濃縮至一半體積。以 EtOAc (125 毫升) 稀釋溶液。將有機溶液以飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 x 45 毫升)、鹽水 (45 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 45 毫升) 及鹽水 (45 毫升) 洗滌。然後，使溶液脫水乾燥 (MgSO_4)，並於真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 15 至 20% EtOAc)，而得部份 A 化合物 (2.70 克；38%)。

B.



將 N-溴基琥珀醯亞胺 (1.56 克；8.76 毫莫耳) 添加至部份 A 化合物 (2.70 克；8.76 毫莫耳) 在 CCl_4 (40 毫升) 中之溶液內。添加過氧化二苯甲醯 (0.21 克；0.88 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流 (80°C)，歷經 7 小時，然後冷卻至室溫。過濾反應混合物，並使濾液在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；在 DCM 中之 5% EtOAc)，而得部份 B 化合物 (1.48 克；44%) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14: 2227-2231)。

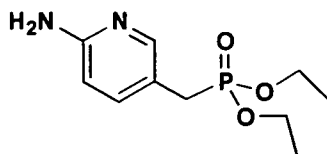
C.



將亞磷酸三乙酯 (1.2 毫升；6.97 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (0.45 克；1.16 毫莫耳) 在 THF (2.5 毫升) 中之溶液內。將反應容器加蓋，並將反應混合物於 80°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。在真空中濃縮溶液。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 8 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 6 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而

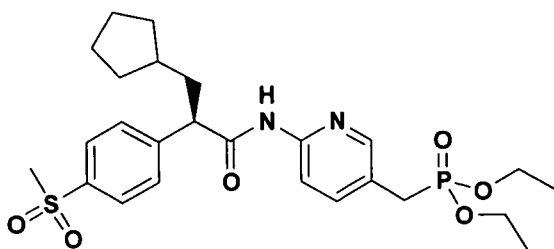
得部份 C 化合物 (0.52 克 ; 100%)。

D.



將 TFA (1.5 毫升) 添加至部份 C 化合物 (0.52 克 ; 1.17 毫莫耳) 在 DCM (3 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內。然後，將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，接著在真空中濃縮。使殘留物於 CHCl₃ (10 毫升) 與飽和 NaHCO₃ 水溶液 (8 毫升) 之間作分液處理。以 CHCl₃ (8 毫升) 萃取水相。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 D 化合物 (0.25 克 ; 88%)。

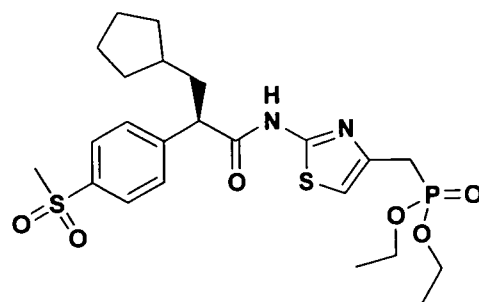
E.



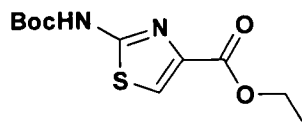
將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (104 微升 ; 0.208 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (30.9 毫克 ; 0.104 毫莫耳) 在 DCM (0.3 毫升) 中之 0°C 溶液內。添加 DMF (5 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 1 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 1 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.42 毫升) 中。添加部份 D 化合物 (25.5 毫克 ; 0.104 毫莫耳)，接著為吡啶 (12.6 微升 ; 0.156 毫莫耳)。於攪拌 16 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (5 毫升) 與鹽水 (4 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。

使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 15 分鐘，保持至 20 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (19 毫克；34%)，為非晶質固體。[M+H]⁺ = 523.4；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.20 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 3.98 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (m, 4H), 8.23 (s, 1H).

實例 13



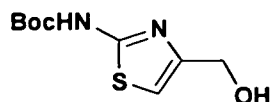
A.



將二碳酸二-第三-丁酯 (11.3 克；51.83 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液添加至 2-胺基噻唑-4-羧酸乙酯 (8.59 克；49.36 毫莫耳) 在 THF (150 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內。添加 TEA (7.57 毫升；54.30 毫莫耳)，接著為催化量之 4-DMAP (30 毫克)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。將殘留物在 EtOAc (300 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (250 毫升) 之間分配。將有機相以鹽水 (150 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (12.38 克；產率係示於下

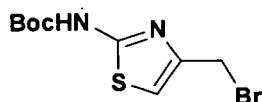
文部份B中)。將此粗產物使用於下一步驟中，無需進一步純化。

B.



將 LiAlH_4 (1.0M，在 THF 中) (48.0 毫升；48.0 毫莫耳) 之溶液添加至部份 A 化合物 (12.38 克；45.3 毫莫耳) 在 THF (130 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內。於 0°C 下 3 小時後，藉由逐滴添加 H_2O (5 毫升)，小心地使反應淬滅。10 分鐘後，添加 5N NaOH 水溶液 (2.5 毫升)。再 10 分鐘後，在真空中濃縮溶液。使殘留物於 EtOAc (300 毫升) 與 H_2O (200 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (100 毫升) 萃取水相。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 16 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 5 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (8.67 克；67% - 兩個步驟)。

C.

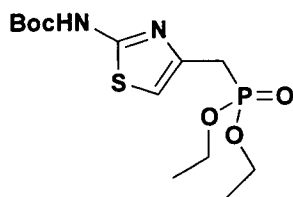


方法 1：將氯化甲烷磺鹽 (318 微升；4.10 毫莫耳) 在 DCM (3 毫升) 中之溶液慢慢添加至部份 B 化合物 (900 毫克；3.91 毫莫耳) 與 TEA (600 微升；4.30 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之 0°C 溶液內。於攪拌 25 分鐘後，將反應混合物以丙酮 (13 毫升) 稀釋。添加 LiBr (2.03 克；23.46 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時，然後以飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 稀釋，並以

Et₂O (2 x 40 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 x 20 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 洗滌。使溶液脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (1.03 克；89%)。將粗產物繼續採用，無需進一步純化。

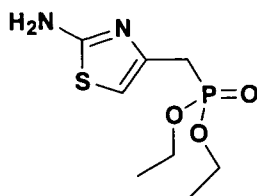
方法 2：將 N-Boc 硫脲 (428 毫克；2.427 毫莫耳) 添加至 1,3-二溴丙酮 (524 毫克；2.427 毫莫耳) 在丙酮 (9.7 毫升) 中之溶液內。於室溫下 24 小時後，使反應混合物在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (0.78 克；定量)，為褐色泡沫物。將粗產物繼續採用，無需進一步純化。

D.



將亞磷酸三乙酯 (3.6 毫升；20.96 毫莫耳) 添加至部份 C 化合物 (878 毫克；2.99 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液內。將反應容器加蓋，並將反應混合物於 80°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。在真空中濃縮溶液。使粗產物層析 (SiO₂；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 8 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 10 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 D 化合物 (0.86 克；82%)。

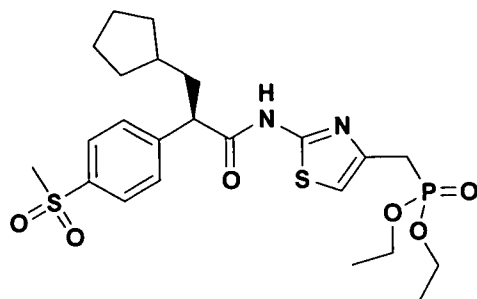
E.



將 TFA (3.0 毫升) 添加至部份 D 化合物 (0.86 克；2.45 毫莫耳)

在 DCM (7 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 2.5 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (15 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (10 毫升) 萃取水相。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 E 化合物 (488 毫克；80%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (1H, d, $J=3.95$ Hz), 5.85 (2H, 寬廣 s.), 3.92-4.05 (4H, m), 3.08 (2H, d, $J=21.09$ Hz), 1.18 (6H, t, $J=7.03$ Hz).

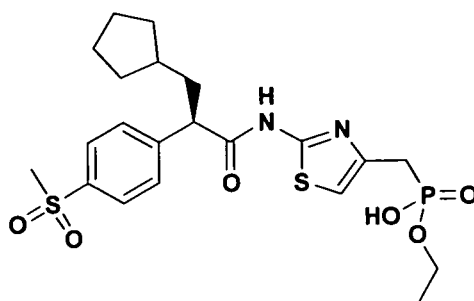
F.



將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (0.63 毫升；1.26 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (250 毫克；0.844 毫莫耳) 在 DCM (2.5 毫升) 中之 0°C 混合物內。添加 DMF (10 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 1.5 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl_3 (2 x 3 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (3.0 毫升) 中。添加部份 E 化合物 (253 毫克；1.013 毫莫耳)，接著為吡啶 (205 微升；2.532 毫莫耳)。於室溫下 2 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (15 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。將有機相以 0.5N HCl 水溶液 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌。使溶液脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 3 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 14 分鐘，

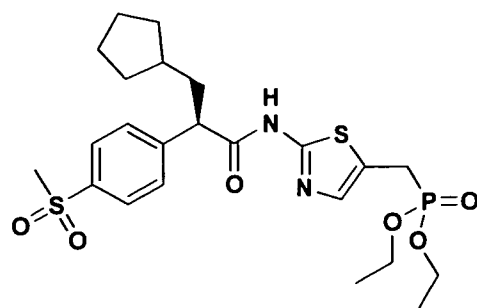
其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得標題化合物 (0.40 克；89%)，為非晶質固體。 $[M+H]^+ = 529.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.26 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 3.95 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 6.89 (d, $J=4.03$ Hz, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

實例 14

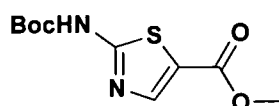


將 1N NaOH 水溶液 (136 微升；0.136 毫莫耳) 添加至實例 13 部份 F 化合物 (50.5 毫克；0.096 毫莫耳) 在 EtOH (100 微升) 中之溶液內。將反應混合物於 80°C 下加熱 48 小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，10 至 100% 溶劑 B，歷經 16 分鐘，保持至 20 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物 (12.5 毫克；26%)，為非晶質固體。 $[M+H]^+ = 501.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 4.05 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

實例 15

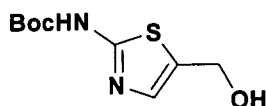


A.



將二碳酸二-第三-丁酯 (1.66 克； 7.59 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液添加至 2-胺基噻唑-5-羧酸甲酯 (1.20 克； 7.59 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之 0°C 溶液內。添加 TEA (1.11 毫升； 7.97 毫莫耳)，接著為催化量之 4-DMAP (10 毫克)。然後將反應混合物於室溫下攪拌 20 小時，接著在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (80 毫升) 與 0.2N HCl 水溶液 (40 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (40 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (1.70 克；產率係示於下文部份 B 中)。將粗產物繼續採用，無需進一步純化。

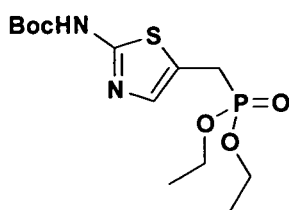
B.



將 LiAlH₄ (7.60 毫升，在 THF 中之 1.0M 溶液； 7.60 毫莫耳) 之溶液添加至部份 A 化合物 (1.70 克； 6.58 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後冷卻至 0°C，並藉由逐滴添加 H₂O (0.76 毫升)，小心地使反應淬滅。於 10 分鐘後，添加 5N NaOH 水溶液 (0.38 毫升)。

再 10 分鐘後，使溶液經過矽藻土墊過濾，並在真空中濃縮濾液。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 13 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 6 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (0.80 克；46% - 兩個步驟)。

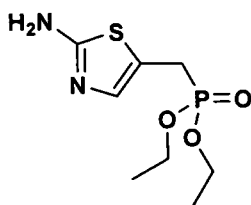
C.



部份 1：將二氯化亞硫醯 (253 微升；3.47 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (200 毫克；0.869 毫莫耳) 在 DCM (0.40 毫升) 中之 0°C 混合物內。將反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮，而得粗製氯化物。

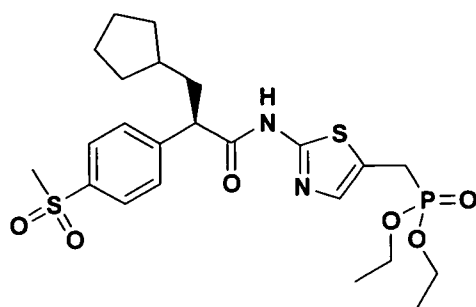
部份 2：使粗製氯化物溶於 THF (3.0 毫升) 中。添加 $(\text{EtO})_3\text{P}$ (1.20 毫升；6.95 毫莫耳)。將反應混合物在 80°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫，並於真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 8 分鐘，轉換至溶劑 C，在 100% 溶劑 C 下保持 7 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，溶劑 B = EtOAc，且溶劑 C = EtOAc 中之 3% MeOH)，而得部份 C 化合物 (270 毫克；89% - 兩個步驟)。

D.



將 TFA (0.80 毫升) 添加至部份 C 化合物 (0.31 克 ; 0.885 毫莫耳) 在 DCM (2.4 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 CHCl₃ (10 毫升) 與飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。以 CHCl₃ (10 毫升) 萃取水相。使合併之有機萃取液脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 D 化合物 (198 毫克 ; 89%)。

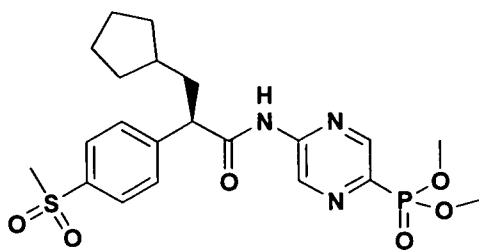
E.



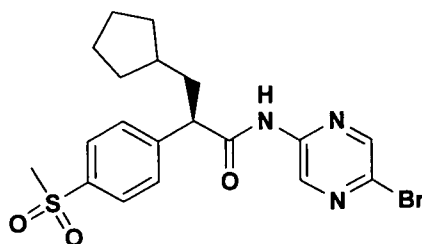
將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (101 微升 ; 0.202 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (40 毫克 ; 0.135 毫莫耳) 在 DCM (0.35 毫升) 中之 0°C 混合物內。添加 DMF (6 微升)。發生氣體釋出。然後，將反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，接著在真空中濃縮。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 1 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.45 毫升) 中。添加部份 D 化合物 (47.3 毫克 ; 0.189 毫莫耳)，接著為吡啶 (33.0 微升 ; 0.405 毫莫耳)。於室溫下 4 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (6 毫升) 與鹽水 (4 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O :

TFA)，而得標題化合物(46毫克；65%)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 529.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (t, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.26 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

實例 16



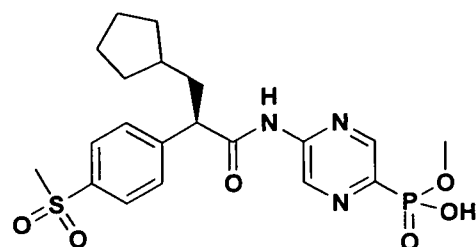
A.



將氯化草醯(169微升，在DCM中之2M溶液；0.338毫莫耳)添加至實例1部份D化合物(50毫克；0.169毫莫耳)在DCM(0.35毫升)中之混合物內。使溶液冷卻至 0°C 。添加DMF(5微升)。發生氣體釋出。於室溫下2小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl_3 (2 x 1毫升)汽提。使粗製氯化醯溶於DCM(0.5毫升)中。添加5-溴基-2-吡啶胺(44毫克；0.253毫莫耳)，接著為吡啶(20.5微升；0.253毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌3小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於EtOAc(6毫升)與鹽水(4毫升)之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，從0至30%溶劑B，歷經30分鐘，然後30%至65%

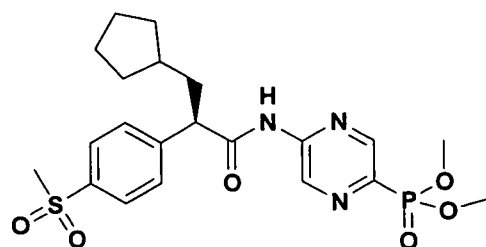
溶劑 B，歷經 5 分鐘，接著在 65% 溶劑 B 下保持 5 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (64 毫克；84%)。

B.



將部份 A 化合物 (44 毫克；0.097 毫莫耳) 在 THF (經脫氣) (0.50 毫升) 中之溶液添加至含有 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (22.4 毫克；0.019 毫莫耳) 之反應燒瓶中。添加 $(\text{MeO})_3\text{P}$ (11.6 微升；0.126 毫莫耳)，接著為 TEA (21.6 微升；0.155 毫莫耳)。將反應容器加蓋，並將反應混合物於 75°C 下加熱 6 小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 13 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得部份 B 化合物 (17 毫克；38%)。

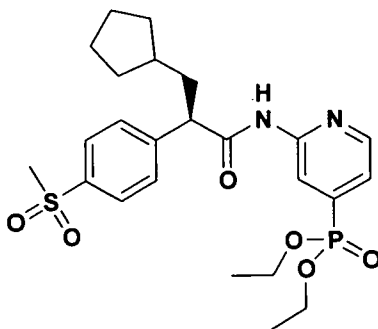
C.



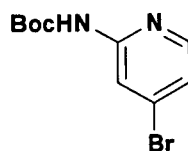
將 TMSCHN_2 (2.0M，在己烷中) (73 微升；0.145 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (17 毫克；0.036 毫莫耳) 在 Et_2O (75 微升) 與

THF (250 微升) 中之混合物內。於室溫下攪拌 1 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 20 x 100 毫米管柱；流率 = 20 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)，而得標題化合物 (9 毫克；51%)，為無色固體。[M+H]⁺ = 482.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.83 (d, 3H), 3.86 (d, 3H), 4.04 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

實例 17



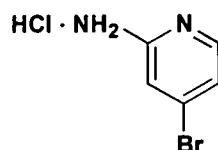
A.



將 TEA (311 微升；2.23 毫莫耳) 添加至 4-溴-吡啶羧酸 (450 毫克；2.23 毫莫耳) 在甲苯 (6.7 毫升) 中之混合物內。添加疊氮化二苯基磷鹽 (480 微升；2.23 毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加第三-丁醇 (427 微升；4.46 毫莫耳)。將反應混合物在 90°C 下加熱 2 小時，接著冷卻至室溫。將溶液以 EtOAc (15 毫升) 稀釋，以 10% Na₂CO₃ 水溶液 (3 x 3 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。

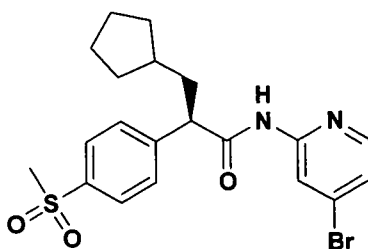
使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 75% 溶劑 B，歷經 15 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.39 克；65%)。

B.



將 HCl (1 毫升，在 1,4-二氧陸園中之 4.0M 溶液) 添加至含有部份 A 化合物 (106.5 毫克；0.390 毫莫耳) 之反應容器中。於室溫下攪拌 20 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將粗產物與己烷 (3 毫升) 一起攪拌。藉過濾單離部份 B 化合物之 HCl 鹽 (81 毫克；100%)。

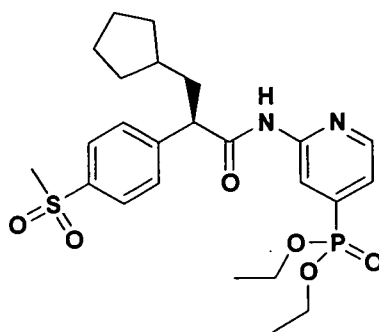
C.



將氯化草醯 (152 微升，在 DCM 中之 2M 溶液；0.304 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (60 毫克；0.202 毫莫耳) 在 DCM (0.4 毫升) 中之混合物內。使溶液冷卻至 0°C 。添加 DMF (7 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 2 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl_3 (2 x 1 毫升) 汽提。然後，使粗製氯化醯溶於 DCM (0.5 毫升) 中。添加部份 B 化合物 (53 毫克；0.253 毫莫耳)，接著為吡啶 (49 微升；0.606 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (8 毫升) 與鹽水 (4 毫升) 之間作分液處理。使有機相

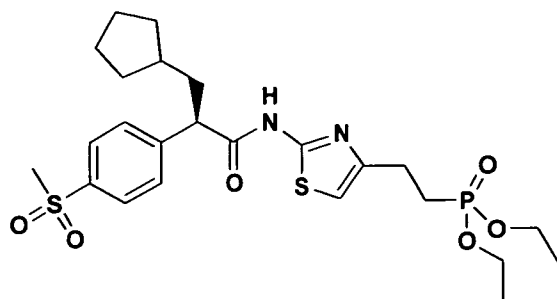
脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，從0至100%溶劑B，歷經10分鐘，其中，溶劑A = 己烷，且溶劑B = EtOAc)，而得部份C化合物(72毫克；79%)。

D.

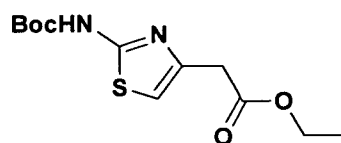


將部份C化合物(66毫克；0.146毫莫耳)在THF(經脫氣)(0.38毫升)中之溶液添加至含有 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (34毫克；0.029毫莫耳)之反應燒瓶中。添加 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (21微升；0.161毫莫耳)，接著為TEA(24.4微升；0.175毫莫耳)。將反應容器加蓋，並將反應混合物於 75°C 下加熱16小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-A-5u 30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，35至100%溶劑B，歷經12分鐘，保持至14分鐘，其中，溶劑A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物(49毫克；66%)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 7.38 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.47 (m, 2H).

實例 18

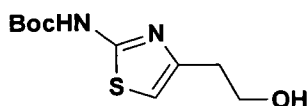


A.



將二碳酸二-第三-丁酯 (1.03 克；4.73 毫莫耳) 在甲苯 (15 毫升) 中之溶液添加至含有 2-(2-胺基噻唑-4-基) 醋酸乙酯 (0.80 克；4.30 毫莫耳) 之反應容器中。將反應混合物於 85°C 下加熱 24 小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (1.14 克；定量產率)。將粗製化合物繼續進行，無需進一步純化。

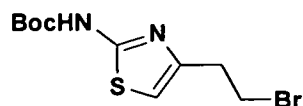
B.



將 LiAlH_4 (4.30 毫升，在 THF 中之 1M 溶液；4.40 毫莫耳) 之溶液添加至粗製部份 A 化合物 (1.14 克；3.98 毫莫耳) 在 THF (13 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，然後，藉由逐滴添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (0.6 毫升) 小心地使反應淬滅。使溶液於 EtOAc (20 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 8 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 8 分鐘，

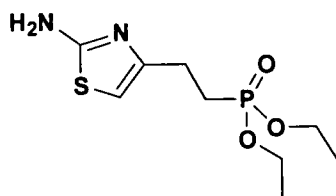
其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (0.42 克；43%)。

C.



將 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (140 微升；1.81 毫莫耳) 在 DCM (1.7 毫升) 中之溶液添加至部份 B 化合物 (0.42 克；1.72 毫莫耳) 與 TEA (264 微升；1.89 毫莫耳) 在 DCM (4.0 毫升) 中之 0°C 溶液內。於 0°C 下 30 分鐘後，將反應混合物以丙酮 (5.7 毫升) 稀釋。添加 LiBr (896 毫克；10.32 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時，然後於 Et_2O (10 毫升) 與飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (0.50 克；94%)。

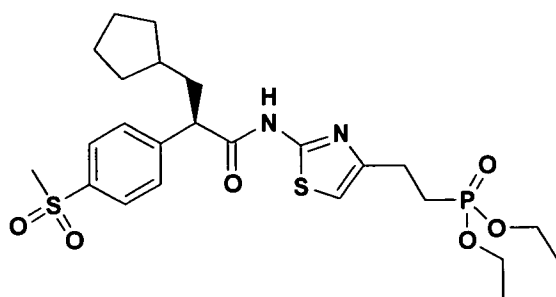
D.



部份 1：使部份 C 化合物 (0.50 克；1.63 毫莫耳) 溶於不含溶劑 $(\text{EtO})_3\text{P}$ (1.0 毫升) 中。將反應混合物在 130°C 下加熱 2 小時；此時分析 HPLC 顯示多重吸收峰。使反應物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 7 分鐘，轉換至溶劑 C，在 100% 溶劑 C 下保持 7 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，溶劑 B = EtOAc，且溶劑 C = EtOAc 中之 3% MeOH)。此時化合物為不純 (65% 純度)。

部份 2: 於得自部份 1 之不純中間物在 DCM (0.8 毫升) 中之 0 °C 溶液內，添加 TFA (0.4 毫升)。使反應物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (10 毫升) 與飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 D 化合物 (73 毫克；17% - 兩個步驟) (65% 純度)。

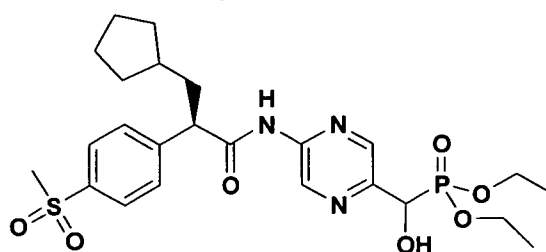
E.



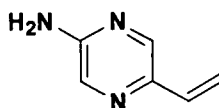
將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (78 微升；0.155 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (33 毫克；0.111 毫莫耳) 在 DCM (0.25 毫升) 中之混合物內。使溶液冷卻至 0°C。添加 DMF (7 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 1.5 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 0.8 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.25 毫升) 中。添加部份 D 化合物 (38 毫克；0.144 毫莫耳)，接著為吡啶 (27 微升；0.333 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (8 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (4 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (4 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 14 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H₂O:

MeOH : TFA , 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (29 毫克 ; 48%) , 為非晶質固體。[M+H]⁺ = 543.0 ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.19 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.81 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.95 (t, 1H), 4.06 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

實例 19

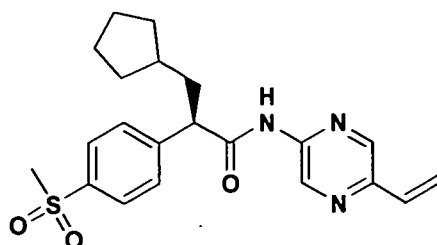


A.



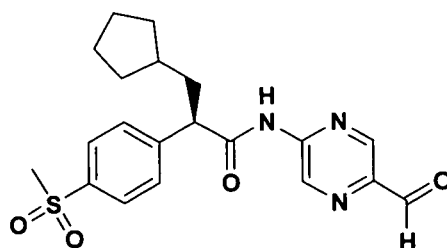
將 DMF (20 毫升) 添加至含有 5-溴基-2-吡啶胺 (1.00 克 ; 5.75 毫莫耳) 、 (Ph₃P)₄Pd(0) (199 毫克 ; 0.173 毫莫耳) 及 LiCl (853 毫克 ; 20.13 毫莫耳) 之反應燒瓶中。添加 DIPEA (2.50 毫升 ; 14.38 毫莫耳) , 接著為三丁基(乙烯基)錫 (2.52 毫升 ; 8.62 毫莫耳) 。將反應混合物於 120°C 下加熱 4 小時 , 然後冷卻至室溫。添加飽和 KF 水溶液 (20 毫升) 。於攪拌 16 小時後 , 以 EtOAc (80 毫升) 稀釋混合物 , 並經過矽藻土過濾。將濾液以 H₂O (80 毫升) 洗滌 , 脫水乾燥 (MgSO₄) , 及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂ ; 連續梯度液 , 從 0 至 100% 溶劑 B , 歷經 13 分鐘 , 在 100% 下保持 4 分鐘 , 其中 , 溶劑 A = 己烷 , 且溶劑 B = EtOAc) , 而得部份 A 化合物 (0.41 克 ; 59%) 。

B.



將氯化草醯(127 微升，在 DCM 中之 2M 溶液；0.253 毫莫耳)添加至實例 1 部份 D 化合物(50 毫克；0.169 毫莫耳)在 DCM (0.5 毫升)中之混合物內。使溶液冷卻至 0°C。添加 DMF (7 微升)。發生氣體釋出。於室溫下 1.5 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 1 毫升)汽提。然後使粗製氯化醯溶於 DCM (0.6 毫升)中。添加部份 A 化合物(24.5 毫克；0.202 毫莫耳)，接著為吡啶(41 微升；0.507 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，然後在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO₂；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 3 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物(70 毫克；100%)。

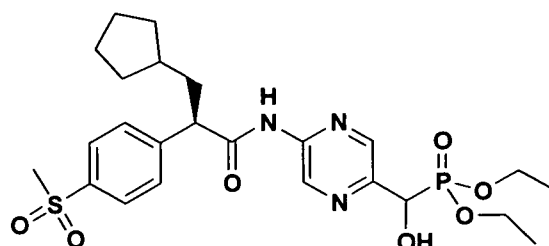
C.



將醋酸(15 微升)添加至部份 B 化合物(70 毫克；0.175 毫莫耳)在 DCM (0.50 毫升)中之溶液內。使溶液冷卻至 -78°C (乾冰/丙酮)。使臭氧起泡經過此溶液，直到其轉變成淡藍色為止(~4 分鐘)。移除乾冰/丙酮浴，並使反應物溫熱至室溫。於室溫下攪拌 5 分鐘後，以 DCM (3 毫升)稀釋溶液。添加飽

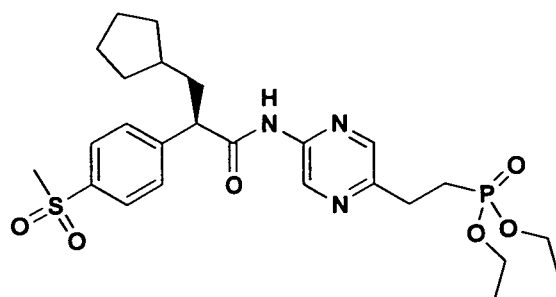
和 NaHCO_3 水溶液 (3 毫升) (形成乳化液)。使混合物在真空中濃縮，以移除 DCM。然後以 EtOAc (4 毫升) 萃取水溶液。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (55 毫克；78%)。

D.

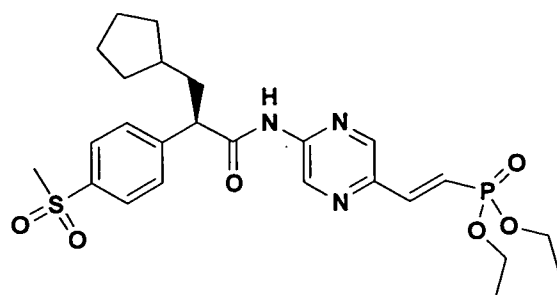


將亞磷酸二乙酯 (8.0 微升；0.062 毫莫耳) 添加至部份 C 化合物 (25 毫克；0.062 毫莫耳) 在 THF (0.30 毫升) 中之溶液內。然後添加 TEA (8.68 微升；0.062 毫莫耳)。於室溫下 8 小時後，在真空中濃縮溶液。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 15 分鐘，保持至 20 分鐘，其中，溶劑 A = 90：10：0.1 H_2O ：MeOH：TFA，且溶劑 B = 90：10：0.1 MeOH： H_2O ：TFA)，而得標題化合物 (15 毫克；45%；非晶質固體)，為非對映異構物之 1：1 混合物。[M+H]⁺ = 540.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.15 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 5.13 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.43 (s, 1H).

實例 20

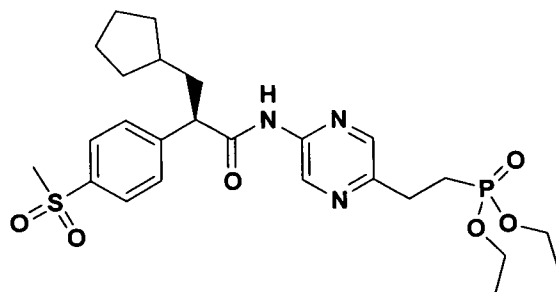


A.



將實例 19 部份 C 化合物 (26 毫克 ; 0.065 毫莫耳) 在 DCM (150 微升) 中之溶液添加至 $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et}_2)_2$ (16.2 微升 ; 0.065 毫莫耳) 在 5N NaOH 水溶液 (150 微升) 中之溶液內。在室溫下 1 小時後，使反應混合物於 DCM (3 毫升) 與 H_2O (2 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (35 毫克 ; 100%)。

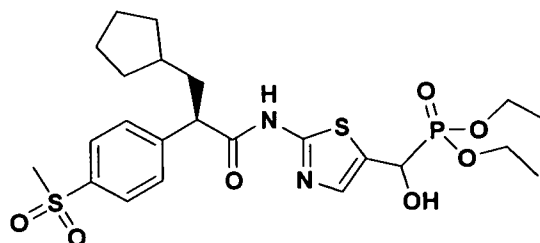
B.



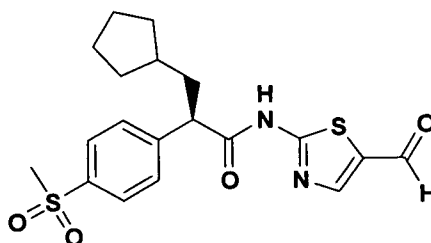
將 10% Pd/C (3 毫克) 添加至部份 A 化合物 (35 毫克 ; 0.065 毫莫耳) 在 MeOH (0.30 毫升) 中之溶液內。將 H_2 大氣經由氣瓶引進。於 6 小時後，過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。

使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 11 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (11 毫克；31%)，為非晶質固體。[M+H]⁺ = 538.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.15 (m, 2H), 1.30 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

實例 21



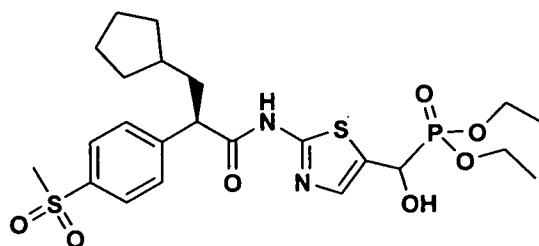
A.



將氯化草醯 (203 微升，在 DCM 中之 2M 溶液；0.406 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (80 毫克；0.270 毫莫耳) 在 DCM (0.70 毫升) 中之 0°C 混合物內。添加 DMF (10 微升)。發生氣體釋出。將反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，然後在真空中濃縮。將殘留物自 CHCl₃ (2 x 2 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.90 毫升) 中。添加 2-胺基-5-甲醯基噻唑 (45.0 毫克；0.351 毫莫耳)，接著為吡啶 (66.0 微升；0.810 毫莫耳)。於室

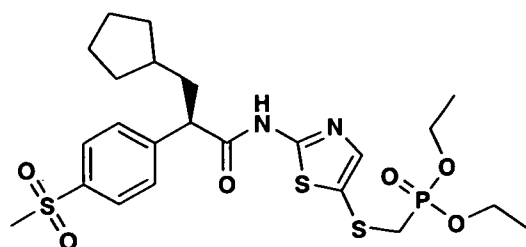
溫下 16 小時後，在真空中濃縮反應物。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 100% 溶劑 B，歷經 6 分鐘，在 100% 溶劑 B 下保持 8 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (27 毫克；25%)。

B.

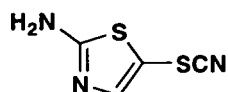


將 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (8.9 微升；0.069 毫莫耳) 添加至部份 A 化合物 (27 毫克；0.066 毫莫耳) 在 THF (0.30 毫升) 中之溶液內。添加 TEA (9.6 微升；0.069 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 20 小時，然後添加更多 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (8.89 微升；0.069 毫莫耳) 與 TEA (9.62 微升；0.069 毫莫耳)，伴隨著 THF (0.10 毫升)。於 20 小時後，將反應物在 45°C 下加熱 16 小時，接著冷卻至室溫。於室溫下兩週後，使已形成之殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 20 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (27 毫克；75%；非晶質固體)，為非對映異構物之 1 : 1 混合物。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.21 (m, 4H), 5.18 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.91 (d, 2H).

實例 22

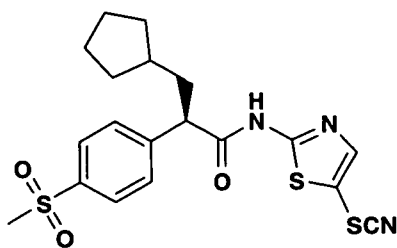


A.



於 2-胺基 -5-溴基噻唑氫溴酸鹽 (10.0 克，38.4 毫莫耳) 在 MeOH (50 毫升) 中之溶液內，添加 KSCN (15.0 克，160 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮，並將 H₂O (40 毫升) 添加至殘留物中。將混合物以 1N NaOH 水溶液調整至 pH 12。形成沉澱物，將其藉抽氣過濾收集，並以 H₂O (3x) 與 Et₂O (3x) 洗滌。使固體在真空中乾燥 18 小時，而得部份 A 化合物，為褐色固體 (2.8 克，47%)。

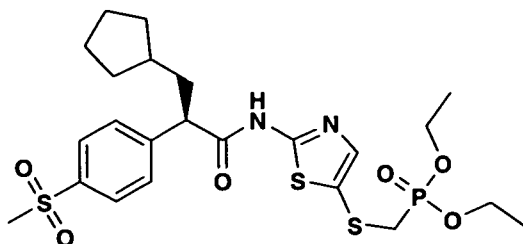
B.



於部份 A 硫氰酸鹽 (800 毫克，5.09 毫莫耳) 與實例 1D (1.51 克，5.09 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，添加 DEPBT (3.05 克，10.18 毫莫耳) 與 iPr₂NEt (1.8 毫升，10.18 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 與鹽水中，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N HCl 水溶液、H₂O、5% NaHCO₃ 水溶液、H₂O

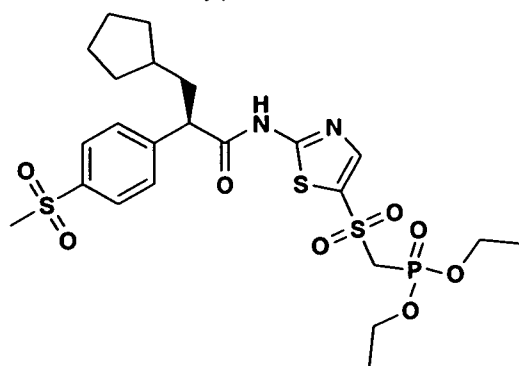
及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 ；連續梯度液，10% EtOAc/己烷至100% EtOAc/己烷)，而得部份B化合物(927毫克，42%)，為橘色固體。

C.



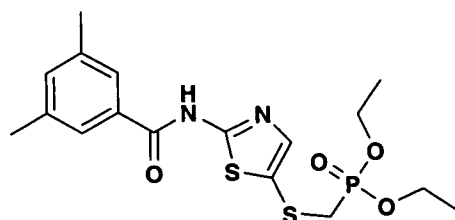
於硫氰酸鹽B (50毫克，0.11毫莫耳)在無水EtOH (2毫升)中之 0°C 溶液內，添加 NaBH_4 (7毫克，0.22毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌1小時，然後以丙酮小心地使過量 NaBH_4 (0.5毫升)淬滅。使混合物溫熱至室溫，並添加至裝有 $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ (41毫克，0.15毫莫耳)之燒瓶中。將反應物於室溫下攪拌18小時，接著在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna 5u C18 21.2 x 100毫米管柱；在220毫微米下偵測；流率=20毫升/分鐘；連續梯度液，從70% A至100% B歷經8分鐘+在100% B下之7分鐘保持時間，其中，A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，以提供標題化合物(25.1毫克，39%產率)，為灰白色凍乾物。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.83 (d, $J=8.4$, 2H), 7.58 (d, $J=8.3$, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (m, 5H), 3.15 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.09-1.36 (m, 11H), 1.12 (m, 6H).

實例 23

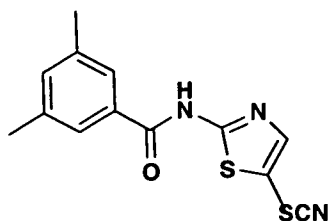


於實例 22 化合物 (20 毫克，0.04 毫莫耳) 在 MeOH (1 毫升) 與 THF (1 毫升) 中之溶液內，添加對-甲苯磺醯基咪唑 (24 毫克，0.11 毫莫耳)、30% H_2O_2 水溶液 (0.02 毫升，0.14 毫莫耳) 及 1N NaOH 水溶液 (1.0 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5u C18 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 70% A 至 100% B，歷經 8 分鐘 + 在 100% B 下之 7 分鐘保持時間，其中，A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，以提供標題化合物 (12 毫克，57% 產率)，為白色凍乾物。[M+H]⁺ = 593.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4, 2H), 7.59 (d, J=8.4, 2H), 4.08-3.94 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.10 (m, 11H), 1.10-1.06 (m, 6H).

實例 24

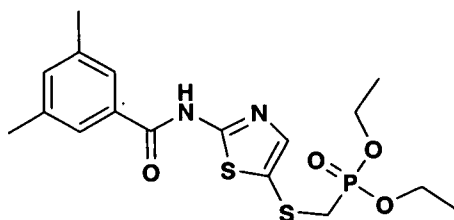


A.



於 3,5-二甲基苯甲酸 (800 毫克, 5.3 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中之溶液內, 添加氯化草醯 (0.51 毫升, 5.8 毫莫耳) 與 DMF (0.1 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物溶於 THF (20 毫升) 中, 並添加實例 22 部份 A 胺 (922 毫克, 5.8 毫莫耳) 與吡啶 (0.86 毫升, 10.6 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 18 小時, 接著以 EtOAc (60 毫升) 稀釋, 以 H_2O 及鹽水洗滌, 且以 EtOAc 萃取 (2x)。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4), 並在真空中濃縮。使殘留物層析 (10% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc/ 己烷), 而得部份 A 化合物 (770 毫克, 51% 產率), 為褐色固體。

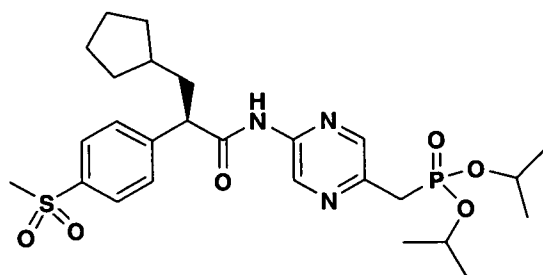
B.



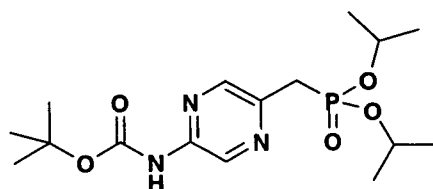
於部份 A 化合物 (50 毫克, 0.17 毫莫耳) 在無水 EtOH (2 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加 NaBH_4 (13 毫克, 0.35 毫莫耳), 並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。以丙酮 (0.5 毫升) 使過量 NaBH_4 淬滅, 並使混合物溫熱至室溫。將混合物添加至裝有 $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ (62 毫克, 0.22 毫莫耳) 之燒瓶中。將反應物於室溫下攪拌 18 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物藉預備之

HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 微米 C18 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 70% A 至 100% B，歷經 8 分鐘 + 在 100% B 下之 7 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，以提供標題化合物 (22.4 毫克，32% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 415.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.21 (m, 6H).

實例 25

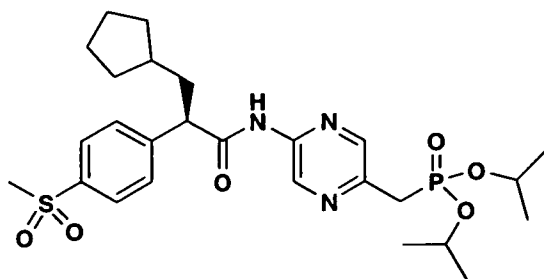


A.



將 5-(溴基甲基)吡嘧啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯 (399 毫克，1.23 毫莫耳) 與 (iPrO)₃P (2 毫升) 之混合物於 100°C 下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，然後層析 (120 克 SiO₂；0-50% EtOAc 在 DCM 中之連續梯度液，接著為 0-10% MeOH 在 DCM 中之連續梯度液)，而得 399 毫克 (86% 產率) 部份 A 化合物，為淡黃色固體 (88% 純度，藉 HPLC)。[M+H]⁺ = 374.3；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.33 (d, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.25-1.30 (m, 12H).

B.

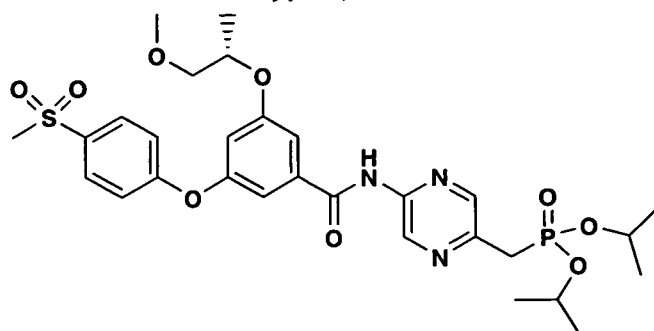


於 Ar 下，將部份 A 化合物 (200 毫克，0.535 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之 0°C 溶液以 1 毫升二氧陸園中之 4N HCl 水溶液處理。使反應混合物溫熱至室溫過夜，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於水 (5 毫升) 中，並以 Et₂O 萃取，以移除雜質。使水溶液以 1N NaOH 水溶液鹼化，並以 DCM (3 x 2 毫升) 萃取。將合併之將有機萃液以鹽水沖洗，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，以提供 103 毫克 (71% 產率) (5-胺基吡嘐-2-基) 甲基膦酸二異丙酯，為黃色蠟狀固體。[M+H]⁺ = 274.3。將此物質直接使用於下一步驟中，無需進一步純化。

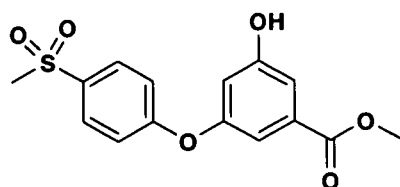
將實例 1D 酸使用氯化草醯轉化成其相應之氯化醯 (按實例 2 部份 A 中所述)，於 Ar 下，將氯化醯與兩份 0.3 毫升 DCM 一起轉移至上文胺 (45 毫克，0.165 毫莫耳) 與吡啶 (53.4 微升，0.66 毫莫耳) 在 DCM (0.7 毫升) 中之 0°C 混合物內。使反應物溫熱至室溫過夜，然後以 DCM (5 毫升) 萃取。將有機萃液以各 2 毫升 0.1N HCl 水溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得 142 毫克粗產物。使粗製物質層析 (40 克 SiO₂；連續梯度液，在 DCM 中之 10-100% EtOAc)，而得標題化合物 (25.6 毫克，28% 產率)，為無色油。[M+H]⁺ = 552.4；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 9.40 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, 2H),

7.61 (d, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.34 (d, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.10-2.83 (m, 9H), 1.25-1.29 (m, 12H).

實例 26



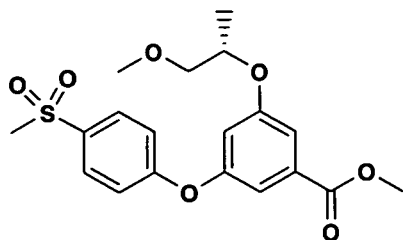
A.



於已在 120°C 及 Ar 下加熱之 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (38 克，0.226 莫耳) 與 K_2CO_3 (47.7 克，0.345 莫耳) 在 DMF (150 毫升) 中之經快速攪拌混合物內，添加 1-氟基-4-(甲磺基) 苯 (20 克，0.115 莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之溶液，歷經 3 小時。於 120°C 下加熱過夜後，使反應混合物冷卻至室溫，以 DMF (300 毫升) 稀釋，然後以 Celite® 作為助濾劑處理。過濾非均相反應混合物，並以更多 DMF 充分沖洗濾餅。使合併之濾液在真空中濃縮，並使殘留物於 1N HCl 水溶液 (200 毫升) 與 EtOAc (250 毫升) 之間作分液處理。添加另外之 100 毫升水。以 EtOAc (200 毫升) 萃取水層，並將合併之有機萃液以水與鹽水 (各 250 毫升) 沖洗，且脫水乾燥 ($MgSO_4$)。在真空中移除揮發性物質。將殘留物以 3 部份層析。使各部份吸附至 SiO_2 (~20 克) 上，並層析 (330 克 SiO_2 ；以 0-20% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中之連續梯

度液，接著為恒定組成 20% EtOAc : CH_2Cl_2 溶離)，而得部份 A 化合物 (14.77 克；合併產率 40%)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.0$ ； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.89 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.89 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

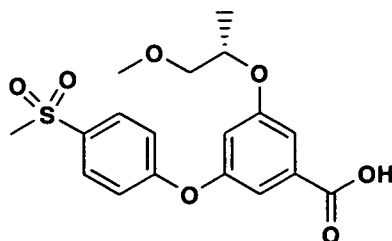
B.



在 Ar 下，於部份 A 化合物 (5 克，15.5 毫莫耳)、(R)-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (2 毫升，20.4 毫莫耳) 及聚合體所承載之 Ph_3P (13.4 克，3 毫莫耳/克，40.2 毫莫耳) 在 THF (175 毫升) 中之 5°C 混合物內，逐滴添加 DIAD (4.5 毫升，23.2 毫莫耳) 在 THF (25 毫升) 中之溶液，歷經 25 分鐘 (內部溫度保持在 $\leq 5^\circ\text{C}$ 下)。使反應混合物溫熱至室溫過夜，然後過濾。以 THF 與 CH_2Cl_2 充分洗滌固體。使合併之濾液在真空中濃縮，再溶於 CH_2Cl_2 中，並區分成 2 等份。使第一部份層析 (330 克 SiO_2 ；以 0-10% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中之連續梯度液溶離，歷經 40 分鐘)，而得 2.53 克純部份 B 化合物，為無色油。使得自此管柱之不純產物溶離份與粗產物之其餘部份合併，並使此混合物如上述於 330 克 SiO_2 上層析，但使用 0-8% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中之連續梯度液，而得部份 B 化合物 (3.02 克)，為無色油。部份 B 化合物之合併產率為 5.55 克 (90%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395.0$ ； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.90 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.49-3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.07 (s,

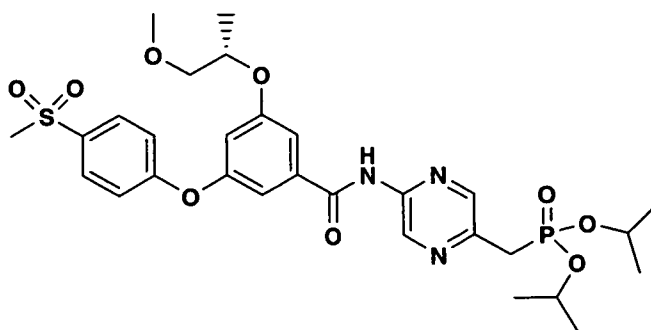
3H), 1.32 (d, 3H).

C.



於部份B化合物(4.24克，10.75毫莫耳)在THF(50毫升)與水(15毫升)中之0°C溶液內，添加LiOH.H₂O(1.287克，53.7毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫過夜(藉LC/MS完成反應)。在真空中濃縮反應混合物，並添加50毫升H₂O；以5N HCl水溶液使溶液酸化。以EtOAc(2 x 100毫升)萃取混合物。將合併之EtOAc萃液以鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，以提供部份C化合物(3.95克，96.5%產率)，為無色玻璃物質。 $[M+H]^+ = 381.1$ ；¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.33 (d, 3H).

D.

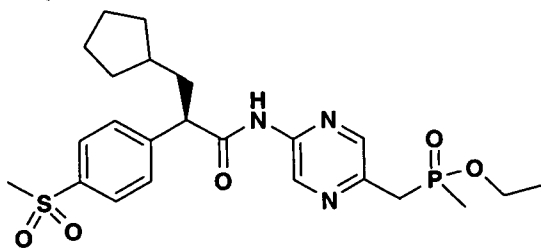


在Ar下，於實例25A化合物(199毫克，0.533毫莫耳)在DCM(1毫升)中之0°C溶液內，添加TFA(1毫升)。使反應混合物溫熱至室溫。於5.5小時後，在真空中濃縮反應混合物，並於0.5N HCl水溶液與Et₂O(各4毫升)之間作分液處理。以固

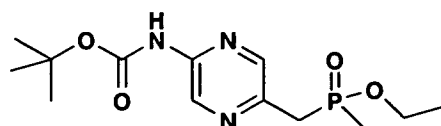
體 K_2CO_3 使水層鹼化，然後以 DCM 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，並在真空中濃縮，以提供 108 毫克 (74%) (5-胺基吡啶-2-基) 甲基膦酸二異丙酯，單離為黃色固體。 $[M+H]^+ = 274.3$ 。

將部份 C 酸 (32 毫克，0.0841 毫莫耳) 使用氯化草醯轉化成其相應之氯化醯 (如實例 2 部份 A 中所述)。於 Ar 下，將粗製氯化醯與兩份 (各 0.2 毫升) DCM 一起轉移至 (5-胺基吡啶-2-基) 甲基膦酸二異丙酯 (25.3 毫克，0.0926 毫莫耳) 與吡啶 (27.2 微升，0.370 毫莫耳) 在 DCM (0.4 毫升) 中之經冷卻至 $0^\circ C$ 之混合物。使反應物溫熱至室溫過夜。然後，將反應混合物以 DCM (4 毫升) 萃取，以各 2 毫升 0.5N HCl 水溶液、水、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，且在真空中濃縮。使粗產物 (47 毫克) 層析 (12 克 SiO_2 ；以 15 至 100% EtOAc 在 DCM 中之連續梯度液溶離)，以提供 17.6 毫克 (30%) 標題化合物，為無色油。 $[M+H]^+ = 636.3$ ； ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：
 δ 9.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.60-4.75 (m, 3H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (d, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.25-1.36 (m, 15H)。

實例 27 (異構物 A) 與實例 28 (異構物 B)

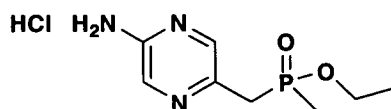


A.



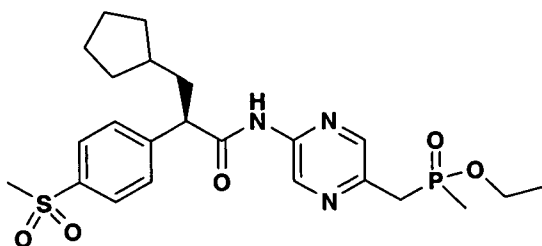
將 5-(溴基甲基)吡嘮-2-基胺基甲酸第三-丁酯 (300 毫克，1.04 毫莫耳) 與 基甲基亞磷酸二乙酯 (0.2 毫升) 在 THF (0.2 毫升) 中之混合物在 100°C 下加熱過夜，然後冷卻至室溫，並溶於 EtOAc (15 毫升) 中。將溶液以水 (3 x 5 毫升) 與鹽水 (5 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物 (279 毫克) 層析 (SiO₂；80 克；以 0-100% EtOAc 在 DCM 中之連續梯度液溶離)，而得部份 A 化合物 (114 毫克)，為蠟狀白色固體，其仍然含有得自 甲基亞磷酸二乙酯 試劑之一些副產物。
[M+H]⁺ = 316.3.

B.



將 部份 A 化合物 (114 毫克，0.361 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之 0°C 溶液以 二氧陸園 中之 4N HCl (1 毫升) 處理。使反應物溫熱至室溫過夜，然後以 Et₂O 稀釋，以使所要之產物 HCl 鹽充分沉澱，並傾析。將此過程重複數次，而產生 部份 B 化合物 (82 毫克；90%)，為白色固體。LC/MS 顯示關於自由態胺之正確 [M+H]⁺ = 216.3。

C.



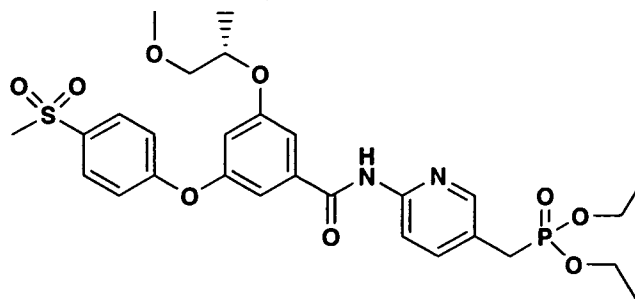
將實例 1 部份 D 化合物 (91.9 毫克, 0.310 毫莫耳) 使用氯化草醯轉化成其相應之氯化醯 (如實例 2 部份 A 中所述)。使粗製氯化醯溶於最小體積之 DCM 中, 並在 Ar 下添加至部份 B 化合物 (52 毫克, 0.242 毫莫耳) 與吡啶 (78.2 微升, 0.968 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之 0°C 混合物內。使反應物溫熱至室溫過夜, 然後以 DCM (7 毫升) 稀釋, 並以兩份 2 毫升 0.5N HCl 水溶液、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 且在真空中濃縮。使粗製物質 (150 毫克) 層析 (40 克 SiO₂; 以 0 至 100% EtOAc 在 DCM 中之連續梯度液, 接著以 0-10% MeOH 在 DCM 中之連續梯度液溶離), 而得產物非對映異構物 (43 毫克), 為混合物。於 YMC ODS-A 5 μ 30 x 100 毫米管柱上之預備逆相 HPLC (以 90: 10: 0.1 至 10: 90: 0.1, 水: MeOH: TFA 之連續 40-100% 梯度液溶離), 獲得 17.9 毫克較快速溶離之異構物 A 與 18.3 毫克較緩慢溶離之異構物 B。使上述各試樣溶於 6 毫升 DCM 中, 並以 2 毫升飽和 NaHCO₃ 水溶液沖洗, 以移除 TFA。將 DCM 溶液以鹽水沖洗, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及在真空中濃縮, 而得所要之異構物 A 與 B。

異構物 A (實例 27) 係以 16.8 毫克無色玻璃物質獲得。
 $[M+H]^+ = 494.4$; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.13-1.89 (m, 9H), 1.56 (d, 3H), 1.27 (m, 3H)。

異構物 B (實例 28) 係以 15.6 毫克無色玻璃物質獲得:
 $[M+H]^+ = 494.4$; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 3.97-4.12 (m, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.30 (s,

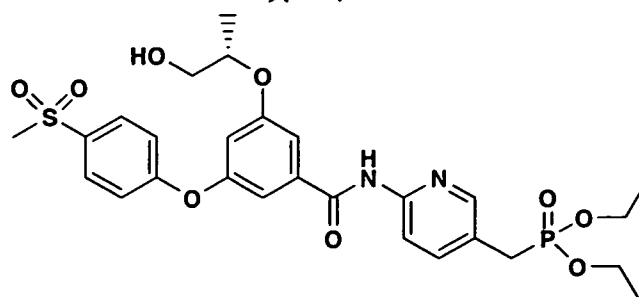
3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.13-1.88 (m, 9H), 1.54 (d, 3H), 1.28 (m, 3H).

實例 29

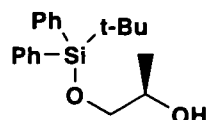


於 Ar 下，將 EDC (19.7 毫克，0.100 毫莫耳) 添加至實例 26C 酸 (34.6 毫克，0.091 毫莫耳)、HOAT (14.8 毫克，0.109 毫莫耳)、(6-胺基吡啶-3-基) 甲基膦酸二乙酯 (24.4 毫克，0.100 毫莫耳) 及 Et₃N (12.6 微升，0.091 毫莫耳) 在 0.7 毫升 DCM 中之 0°C 混合物內。使反應混合物溫熱至室溫過夜。添加另外之 12 毫克胺，並持續攪拌 4 天。將反應物以 3 毫升 DCM 萃取，並以各 1 毫升 0.5N HCl 水溶液、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮。使粗產物 (34 毫克) 於 30 x 100 毫米 Phenomenex Axia Luna 5 μC18 管柱上，藉預備之逆相 HPLC 純化 (連續梯度液，30-100% 90:10:0.1 至 10:90:0.1，水:CH₃CN:TFA)，以提供 29 毫克所要之產物。使此物質溶於 3 毫升 DCM 中，並以兩份 1 毫升飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌，且脫水乾燥 (MgSO₄)。在真空中濃縮，提供 20.8 毫克 (38% 產率) 標題化合物，為無色油。[M+H]⁺ = 607.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.35 (m, 9H).

實例 30

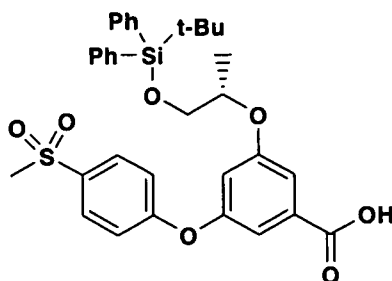


A.



於室溫下，將咪唑 (1.86 克，27.4 毫莫耳) 添加至 (R)-丙烷-1,2-二醇 (1 毫升，13.7 毫莫耳) 與 TBSCl (4.1 毫升，16.44 毫莫耳) 在 DMF (13 毫升) 中之混合物內。將反應物在室溫下攪拌過夜，然後於真空中濃縮。將殘留物以 DCM (25 毫升) 萃取，並以水 (20 毫升) 洗滌。以 DCM (25 毫升) 再萃取水層，並將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使粗製油性產物 (6 克) 層析 (120 克 SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0-20% EtOAc)，而得部份 A 化合物 (3.69 克，86% 產率)，為無色油。在 LC/MS 中未發現 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 2.58 (d, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.07 (s, 9H).

B.

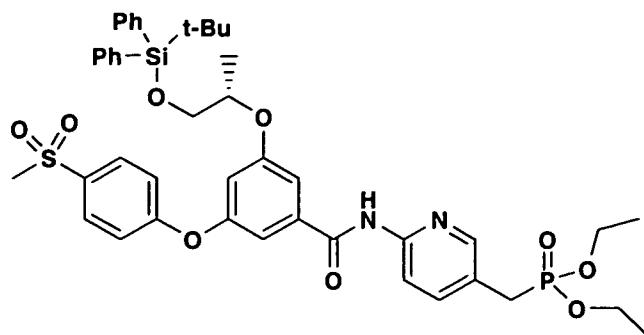


於 Ar 下，將 DIAD (0.216 毫升，1.12 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升)

中之溶液逐滴添加至部份 A 化合物 (304 毫克, 0.967 毫莫耳)、3-羥基-5-(4-(甲磺醯基)苯氧基)苯甲酸甲酯 (240 毫克, 0.744 毫莫耳) 及聚合體所承載之 Ph_3P (1.6 毫莫耳/克裝填量, 1.2 克, 1.92 毫莫耳) 在 10 毫升 THF 中之 0°C 混合物內, 歷經 3 分鐘。使反應物溫熱至室溫。於室溫下 3 小時後, 過濾反應物, 並以 THF 與 DCM 充分沖洗樹脂。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ; 40 克; 連續梯度液, 在己烷之 0-40% EtOAc), 而得經部份純化之產物 (藉由 ^1H -NMR, 含有一些經還原之 DIAD), 將其使用於下一步驟中, 無需進一步純化。

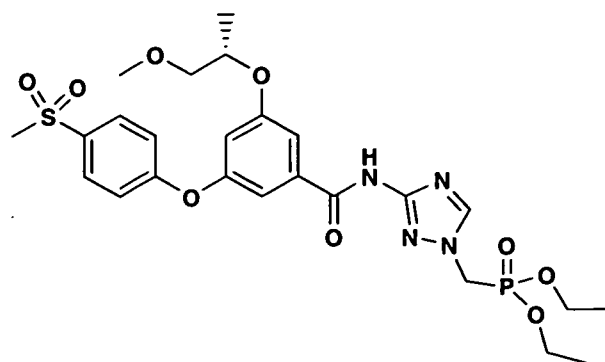
將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (93 毫克, 2.22 毫莫耳) 添加至得自上文之甲酯 (於額定上 0.744 毫莫耳) 在 4 毫升 THF 與 1 毫升水中之 0°C 混合物內。使反應物溫熱至室溫過夜。分析 HPLC 顯示有 ~16% 起始物質殘留, 因此添加更多 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (31 毫克)。再 4.5 小時後, 使反應混合物在真空中濃縮, 然後於水與 EtOAc (各 15 毫升) 之間作分液處理。以 15 毫升 EtOAc 萃取水層。將合併之有機萃液以 10% KHSO_4 水溶液 (10 毫升)、各 10 毫升水及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 並在真空中濃縮, 而得部份 B 化合物 (402 毫克, 90% 產率), 其仍然含有一些經還原之 DIAD。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 部份指定: δ 7.90 (d, 2H), 7.63 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 7H), 7.10 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。

C.

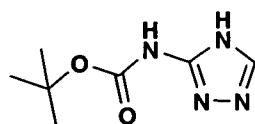


於 Ar 下，將 EDC (26.1 毫克，0.136 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (75 毫克，0.124 毫莫耳)、HOAT (20.2 毫克，0.149 毫莫耳)、(6-胺基吡啶-3-基) 甲基磷酸二乙酯 (39.3 毫克，0.161 毫莫耳) 及 Et_3N (19 微升，0.136 毫莫耳) 在 1.5 毫升 DCM 中之 0°C 混合物內。於 5 天後，LC/MS 分析顯示所要之產物對部份 B 酸之 HOAT 酯之約 62:9 比例。再 24 小時後，將反應混合物以 7 毫升 DCM 稀釋，並以各 2 毫升 0.5N HCl 水溶液、水、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物 (85 毫克) 層析 (12 克 SiO_2 ；以 0-5% MeOH 至 DCM 之連續梯度液溶離)，以提供部份 C 化合物 (46 毫克；45%)，為無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 831.4$ ； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.78 (dd, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.25-1.30 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

實例 31

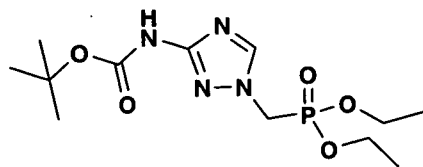


A.



於 3-胺基 -1,2,4-三唑 (1.0 克，11.9 毫莫耳) 在己烷 (20 毫升) 中之室溫漿液內，添加 TMEDA (0.07 克，0.6 毫莫耳) 與二碳酸二-第三-丁酯 (3.89 克，17.8 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時，倒入飽和 NaHCO_3 水溶液 (150 毫升) 中，並以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取產物。合併有機萃液，脫水乾燥 (MgSO_4)，並於真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ：連續梯度液，從 0% EtOAc/己烷至 100% EtOAc/己烷)，而得所要之部份 A 化合物 (1.33 克，61% 產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185.0$ ；
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 7.48 (s, 1H), 1.66 (s, 9H)

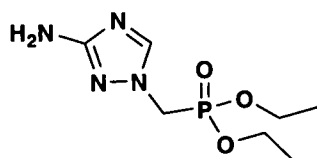
B.



於部份 A 化合物 (0.500 克，2.71 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之 0°C 溶液內，以 1 份添加油中之 60% NaH (0.119 克，2.99 毫莫耳)，並將所形成之漿液在 0°C 下攪拌 1 小時。添加 $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$

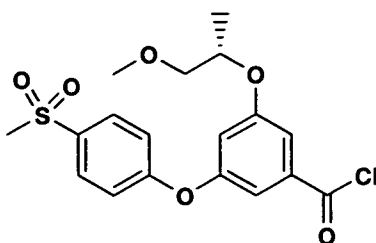
(0.830 克，2.99 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入鹽水(35 毫升)中；及以 EtOAc (4 x 25 毫升)萃取；使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化(Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 H₂O : MeOH，且 B = 90 : 10 MeOH : H₂O)，以提供部份 B 化合物(0.059 克，6.5% 產率)，為白色固體。 $[M+H] = 335.1$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)：δ 9.59 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.76 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.87 Hz, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (t, J=7.03 Hz, 6H).

C.



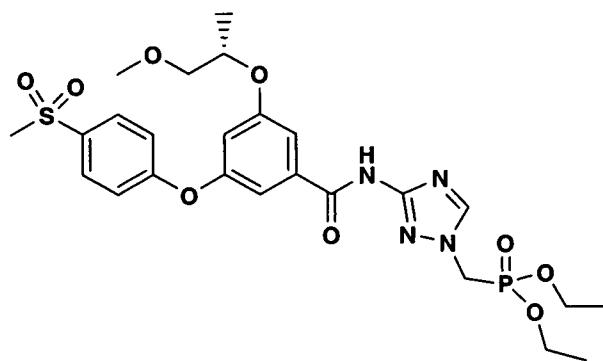
於部份 B 化合物(0.059 克，0.177 毫莫耳)在 CH₂Cl₂(1 毫升)中之室溫溶液內，添加 TFA (2.04 毫升，3.13 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後於真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化(Phenomenex Luna 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供部份 C 化合物(0.050 克，81% 產率)，為透明油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.43 (d, J=13.62 Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 4H), 1.32-1.38 (m, 6H).

D.



於實例 26 部份 C 化合物 (0.023 克，0.060 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之室溫溶液內，添加氯化草醯 (10.6 微升，0.121 毫莫耳) 與 DMF (0.9 微升，0.012 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。於真空中移除揮發性物質，以提供粗製部份 D 化合物 (0.060 克)，為黃色油。

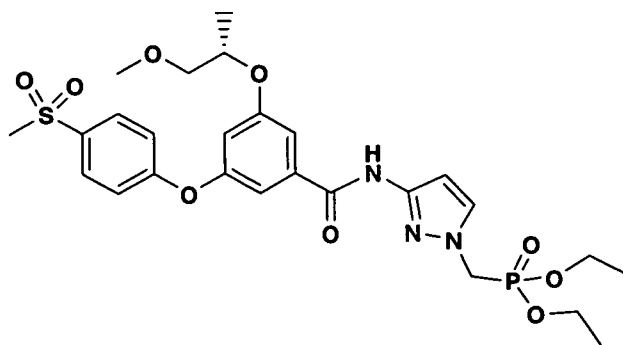
E.



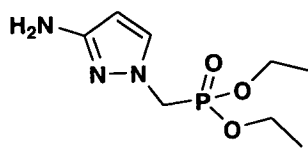
於粗製部份 D 化合物 (0.060 克，0.24 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之室溫溶液內，添加部份 C 化合物 (0.031 克，0.090 毫莫耳) 與吡啶 (0.019 毫升，0.241 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後於飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 毫升) 與 EtOAc (2 毫升) 之間作分液處理；將有機相以飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 15 分鐘 +

在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 H₂O : MeOH，且 B = 90 : 10 MeOH : H₂O)，以提供標題化合物 (0.007 克，19.0% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 597.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.65 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.92 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.90 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.45 (t, J=1.75 Hz, 1H), 7.32 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.15 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.14 (t, J=1.76 Hz, 1H), 6.88 (t, J=2.19 Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.70 (d, J=13.18 Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 4H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.03, 9H).

實例 32



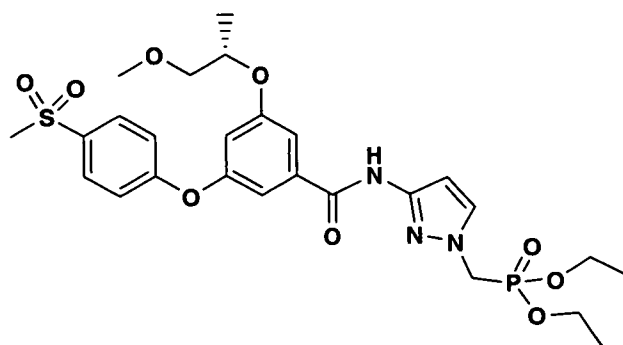
A.



於 1H-吡唑-3-胺 (1.00 克，12.03 毫莫耳) 在 DMF (25 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加第三-丁醇鉀 (2.70 克，24.07 毫莫耳)，並將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。添加 ICH₂PO₃Et₂ (3.35 克，12.03 毫莫耳)，並將反應混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時，然後使其溫熱至室溫，且於室溫下攪拌過夜。在真空中移除揮發性物質，並使殘留物於鹽水 (30 毫升) 與 EtOAc (30 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (5 x 30 毫升) 萃取產物；使合併之

有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna AXIA 5微米C18 30 x 100毫米管柱；在220毫微米下偵測；流率=40毫升/分鐘；連續梯度液，從100% A至20% B，歷經25分鐘+在20% B下保持2分鐘，其中，A=90:10 H_2O : MeCN，且B=90:10 MeCN: H_2O)，以提供部份A化合物(0.470克，16.8%產率)，為淡黃色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+=233.9$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (s, 1H), 5.66 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=11.55$ Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 1.29 (t, $J=7.15$ Hz, 6H).

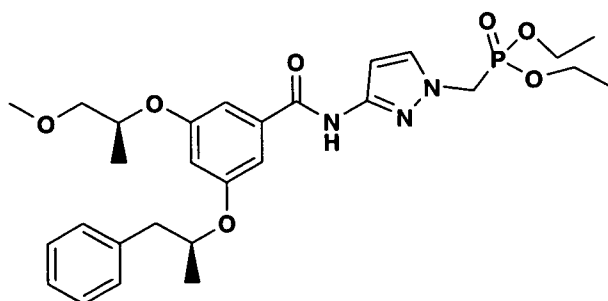
B.



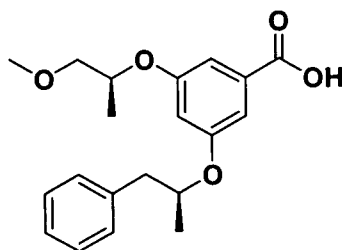
於實例26部份C化合物(0.16克，0.421毫莫耳)在DMF(8毫升)中之室溫溶液內，添加EDAC(0.161克，0.841毫莫耳)、HOAT(0.114克，0.841毫莫耳)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.185毫升，1.05毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加部份A化合物(0.123克，0.526毫莫耳)在DMF(2毫升)中之溶液，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後倒入 H_2O (40毫升)中。以EtOAc(2 x 15毫升)萃取混合物；使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna 5 μC18 30 x 100毫米管柱；在220毫微米

下偵測；流率=40毫升/分鐘；連續梯度液，從100% A至100% B，歷經25分鐘+在100% B下保持10分鐘，其中，A=90：10 H₂O：MeCN，且B=90：10 MeCN：H₂O，以提供標題化合物(0.149克，59.4%產率)，為白色固體。 $[M+H]^+=596.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： δ 8.98 (s, 1H), 7.92 (t, J=1.65 Hz, J=3.3 Hz, 1H), 7.90 (t, J=2.70 Hz, J=2.2 Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J=1.65 Hz, 1H), 7.20 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J=2.75 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J=2.75 Hz, J=2.20 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.20 Hz, 1H), 6.82 (t, J=2.20 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51 (d, J=12.09 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.58 (dd, J=10.44 Hz, J=6.05 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=10.44 Hz, J=3.85 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.14 Hz, 6H).

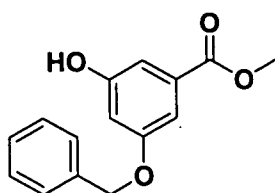
實例 33



A.

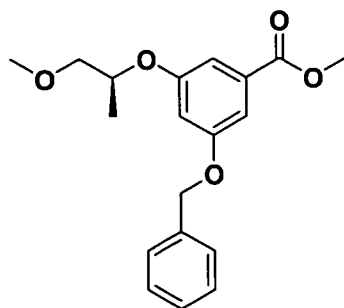


i.



在 Ar 及室溫下，於 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (10.0 克，59.5 毫莫耳) 在 DMF (60.0 毫升) 中之溶液內，添加 K_2CO_3 (12.4 克，89.7 毫莫耳)。慢慢添加溴化苄 (10.0 毫升，84.2 毫莫耳；在使用之前，經過鹼性 Al_2O_3 過濾)，歷經 10 分鐘。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時，然後以飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升)，接著以 H_2O (350 毫升) 小心地使反應淬滅。以 CH_2Cl_2 (1 x 30 毫升，2 x 50 毫升) 萃取含水懸浮液。將合併之有機萃液以 H_2O (100 毫升) 與鹽水洗滌，脫水乾燥 [$MgSO_4$]，及在真空中濃縮，而得粗產物 (27.0 克)，為金色油。使粗製物質層析 (在階式梯度液 (10-50% EtOAc/ 己烷) 之 30% EtOAc/ 己烷部份期間使產物溶離)，而產生部份 A(i) 化合物 (4.6 克，30%)，為乳黃色粉末。

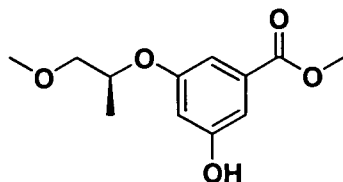
ii.



於部份 A(i) 化合物 (1.0 克，3.9 毫莫耳) 在 THF (16.8 毫升) 中之 $0^\circ C$ 溶液內，連續添加 (R)-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (0.5 克，5.8 毫莫耳) 與 Ph_3P (1.5 克，5.8 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (1.1 毫升，5.8 毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 2 天。以 H_2O 稀釋反應混合物，並以 Et_2O 萃取。使有機層脫水乾燥 [$MgSO_4$]，及在真空中濃縮，而得濃稠淡黃色油。使此粗製物質層析 (在 10-30% EtOAc/ 己烷之階式梯度液之

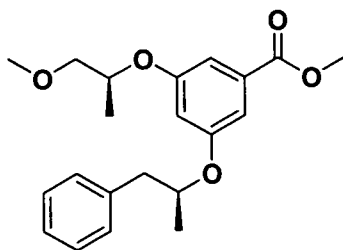
10% EtOAc/ 己烷部份期間，使產物溶離)，而得部份 A(ii) 化合物 (1.1 克，85% 產率)，為無色油。

iii.



將含有 MeOH (45.4 毫升) 中之部份 A(ii) 化合物 (1.2 克，3.6 毫莫耳) 之燒瓶抽氣，並以 Ar 沖洗。以一份添加 10% Pd/C (0.38 克，0.36 毫莫耳)。將混合物於 H₂ 大氣及室溫下攪拌 12 小時，然後經過 Celite[®] 過濾，將其以 EtOAc 洗滌。在真空中濃縮合併之濾液，而得部份 A(iii) 化合物 (0.81 克，93% 產率)，為黃色油。

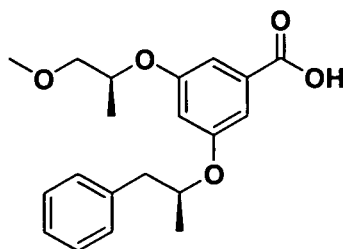
iv.



在 Ar 下，於部份 A(iii) 化合物 (0.14 克，0.59 毫莫耳) 在 THF (2.9 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 Ph₃P (0.4 克，1.3 毫莫耳) 與 (R)-1-苯基丙-2-醇 (0.2 克，1.3 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘，然後逐滴添加 DIAD (0.3 毫升，1.3 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時，接著以 H₂O 稀釋，並以 EtOAc 萃取 (2x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 [MgSO₄]，及在真空中濃縮，而得淡黃色油 (1.0 克)。使此粗製物質層析 (在 5-20% EtOAc/ 己烷之階式梯度

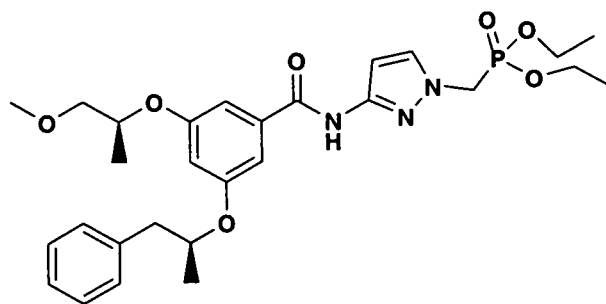
液之 10% EtOAc/己烷部份期間，使產物溶離)，而得部份 A(iv) 化合物 (0.17 克，81% 產率)，為接近無色油。

v.



在室溫下，於部份 A(iv) 化合物 (0.17 克，0.5 毫莫耳) 在 THF (1.8 毫升) 與 H_2O (0.6 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.02 克，0.52 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下攪拌 1 小時；添加另一份 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，並在 45°C 下持續攪拌。於 6 小時後，起始物質被消耗，並使反應物冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質，並使其餘水層以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH 2，然後以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 [MgSO_4]，及在真空中濃縮，而得粗製部份 A(v) 化合物 (0.16 克，86%)，為淡黃色油。

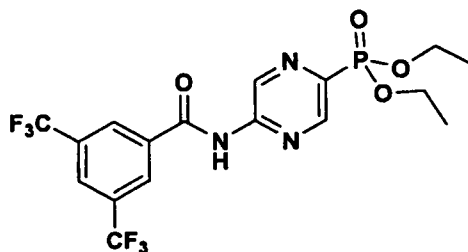
B.



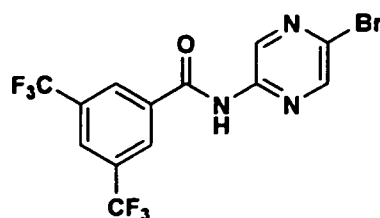
於部份 A(v) 化合物 (0.030 克，0.087 毫莫耳) 在 DMF (1.5 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDAC (0.033 克，0.174 毫莫耳)、HOAt (0.024 克，0.174 毫莫耳) 及 DIEA (0.038 毫升，0.218 毫莫耳)。

將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加實例 32 部份 A 化合物 (0.025 克，0.109 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，接著倒入水 (7 毫升) 中；以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取混合物。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 100A 5 $\mu\text{C}18$ 管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 25 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 H_2O : MeCN ，且 B = 90 : 10 MeCN : H_2O)，以提供標題化合物 (0.027 克，56.3% 產率)，為透明油。[M+H]⁺ = 560.4；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.59 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.00 (t, J=1.65 Hz, 1H), 6.97 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.63 (t, J=2.2 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.44 (d, J=11.54 Hz, 2H), 4.14-4.04 (m, 4H), 3.56 (dd, J=9.9 Hz, J=5.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=9.89 Hz, J=3.84 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.74 Hz, J=6.04 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.74 Hz, J=6.04 Hz, 1H), 1.26 (m, 12H).

實例 34

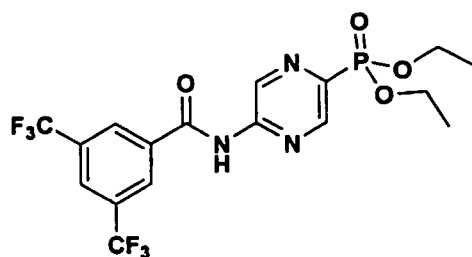


A.



於 3,5-雙(三氟甲基)苯甲酸(129 毫克, 0.50 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加氯化草醯(0.375 毫升, 0.75 毫莫耳, 2M, 在 CH_2Cl_2 中) 與 DMF (1 滴)。將反應物在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後溫熱至室溫, 並攪拌 4 小時。在真空中濃縮混合物。於氯化醯殘留物在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中之溶液內, 添加 5-溴基吡啶-2-胺(130 毫克, 0.75 毫莫耳) 與吡啶(0.061 毫升, 0.75 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時, 並以 CH_2Cl_2 (6 毫升) 稀釋, 且以 0.5N HCl 水溶液(1 毫升, 2x)、水(1 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液(1 毫升)及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 且於真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2), 以提供部份 A 化合物(40 毫克, 19% 產率), 為白色固體。

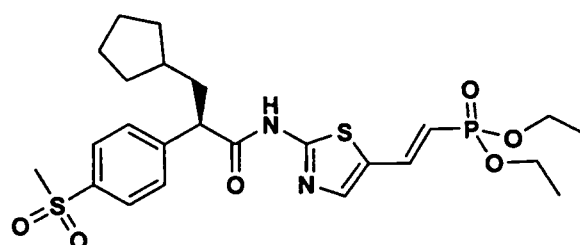
B.



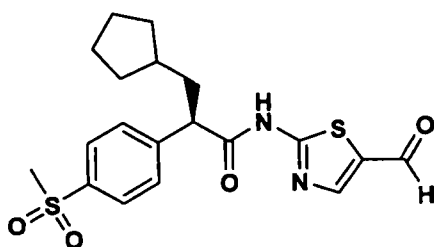
將 THF (經脫氣) (0.40 毫升) 添加至部份 A 化合物(25.0 毫克; 0.060 毫莫耳) 與 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ (13.9 毫克; 0.012 毫莫耳) 中。添加 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (9.33 微升; 0.072 毫莫耳), 接著為 TEA (11.7 微升; 0.084 毫莫耳)。將反應混合物在 85°C 下加熱 5 小時, 然

後冷卻至室溫，並於 EtOAc (3 毫升) 與鹽水 (3 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，45 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (11.6 毫克；41%)，為淡黃色固體。[M+H]⁺ = 472.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (t, 6H), 4.27 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

實例 35



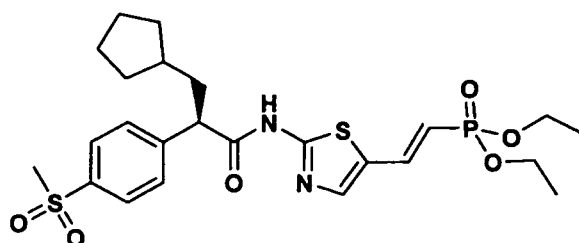
A.



將 DIPEA (66 微升；0.378 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (80 毫克；0.270 毫莫耳)、2-胺基-5-甲醯基噻唑 (43.3 毫克；0.338 毫莫耳) 及 HOAt (44.0 毫克；0.324 毫莫耳) 在 DMF (1.0 毫升) 中之經攪拌溶液內。添加 EDAC (62.0 毫克；0.324 毫莫耳)。在室溫下 3 小時後，使反應混合物於 EtOAc (8 毫升) 與 H_2O (8 毫升) 之間作分液處理。將有機相以 1N HCl 水溶液 (5 毫升)、

飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 毫升) 及鹽水 (5 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 11 分鐘，在 100% EtOAc 下保持 4 分鐘)，而得部份 A 化合物 (81 毫克；74%)，為泡沫物。

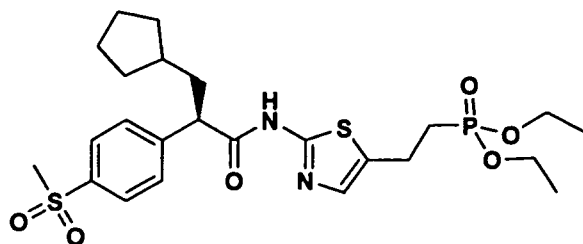
B.



將 $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et})_2$ (59.4 微升；0.239 毫莫耳) 添加至粉末狀 LiCl (10.13 毫克；0.239 毫莫耳) 在 CH_3CN (1.0 毫升) 中之混合物內。添加 DBU (35.7 微升；0.239 毫莫耳)，接著為部份 A 化合物 (81.0 毫克；0.199 毫莫耳) 在 CH_3CN (1.0 毫升) 中之溶液。於室溫下 24 小時後，添加更多 $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et})_2$ (9.92 微升；0.040 毫莫耳)、DBU (5.96 微升；0.040 毫莫耳) 及 LiCl (1.7 毫克；0.040 毫莫耳)。於 72 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物於 EtOAc (8 毫升) 與 0.2N HCl 水溶液 (8 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (6 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0% 至 100% EtOAc，歷經 6 分鐘，轉換至 EtOAc 中之 2% MeOH，並保持 8 分鐘)，而得標題化合物 (67 毫克；62%)，為無色固體。[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 541.1； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (19 : 1, E/Z) : δ 1.15 (m, 2H), 1.37 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.27 (m,

1H), 3.03 (s, 3H), 4.12 (m, 5H), 5.88 (dd, J=17.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (dd, J=17.1 Hz, 1H).

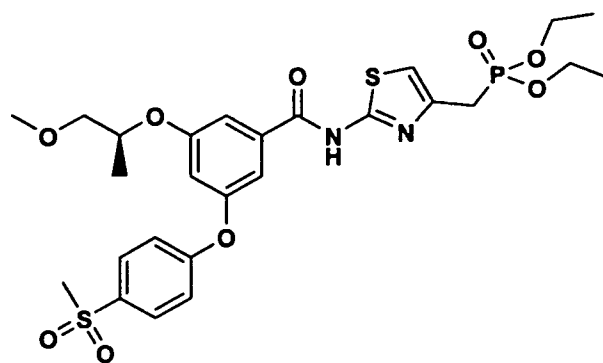
實例 36



將 20% Pd(OH)₂ (16 毫克) 添加至實例 35 化合物 (35 毫克；0.065 毫莫耳) 在 MeOH (0.40 毫升) 中之溶液內。將 H₂ (氣體) 大氣經由氣瓶引進。於攪拌 48 小時後，過濾反應混合物。將觸媒以 MeOH (1.5 毫升)、EtOAc (1.5 毫升) 及 CHCl₃ (1.5 毫升) 沖洗，並在真空中濃縮合併之濾液。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 20 x 100 毫米管柱；流率 = 20 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供標題化合物 (18 毫克；51%)。

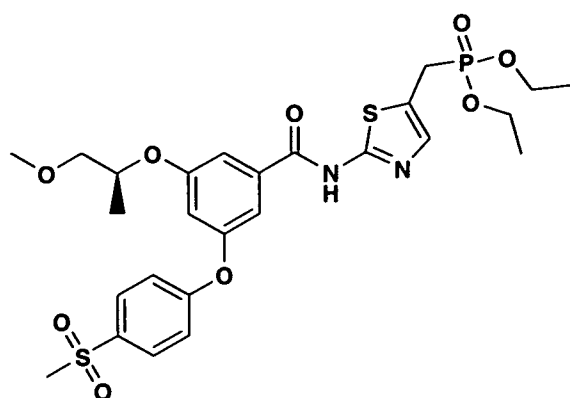
[M+H]⁺ = 543.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)：δ 1.19 (m, 2H), 1.29 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 2.17 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

實例 37



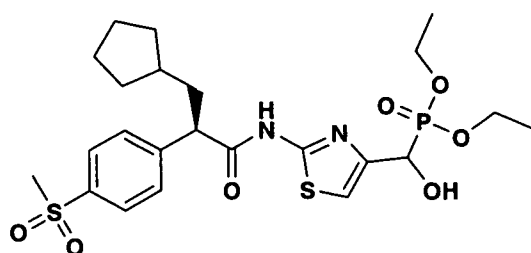
將 DIPEA (387 微升；2.22 毫莫耳) 添加至實例 26 部份 C 化合物 (704 毫克；1.85 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (556 毫克；2.22 毫莫耳) 及 HOAt (302 毫克；2.22 毫莫耳) 在 DMF (7.4 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內。添加 EDAC (426 毫克；2.22 毫莫耳)。在室溫下 24 小時後，使反應混合物於 EtOAc (100 毫升) 與 H₂O (75 毫升) 之間作分液處理。將有機相以 0.5N HCl 水溶液 (50 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 毫升) 及鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 250 毫米管柱；流率 = 30 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 25 分鐘，保持至 30 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)。使產物藉預備之 HPLC 第二次純化，使用相同條件，但使用 MeOH 代替 CH₃CN，而得標題化合物 (778 毫克；69%)，為白色泡沫物。[M+H]⁺ = 613.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, 6H), 1.35 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 38

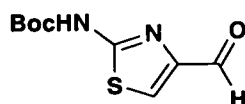


標題化合物 (39 毫克；78%；黃色固體) 係採用關於實例 37 所述之程序，合成自實例 15 部份 D 化合物。 $[M+H]^+ = 613.3$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.34 (m, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 39



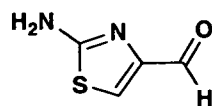
A.



將實例 13 部份 B 化合物 (0.94 克；4.08 毫莫耳) 在 DCM (8 毫升) 中之溶液逐滴添加至 Dess-Martin 過碘烷 (1.82 克；4.28 毫莫耳) 在 DCM (8 毫升) 中之 0°C 溶液內。於室溫下 20 小時後，將反應物以 DCM (4 毫升) 與 1.0N NaOH 水溶液 (6 毫升) 稀釋。在攪拌 10 分鐘後，使混合物經過 Celite[®] 過濾。將有機相以鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘

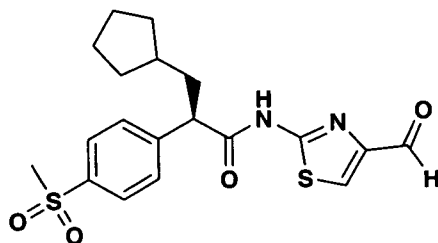
留物層析(SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之0至50% EtOAc，歷經12分鐘，在己烷中之50% EtOAc下保持8分鐘)，而得部份A化合物(0.65克；70%)，為白色固體。

B.



將TFA(2.0毫升)添加至部份A化合物(0.64克；2.80毫莫耳)在DCM(4.0毫升)中之0°C溶液內。於室溫下20小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物於EtOAc(10毫升)與飽和 NaHCO_3 水溶液(8毫升)之間作分液處理。單離水相，並以EtOAc(5 x 8毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份B化合物(0.30克；83%)，為黃色固體。

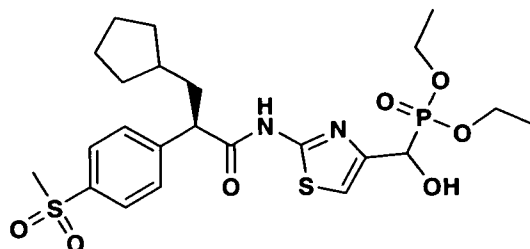
C.



將DIPEA(88.7微升；0.509毫莫耳)添加至實例1部份D化合物(130毫克；0.439毫莫耳)、部份B化合物(67.4毫克；0.526毫莫耳)及HOAt(69.3毫克；0.509毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之經攪拌溶液內。添加EDAC(97.6毫克；0.509毫莫耳)。於室溫下攪拌20小時後，使反應混合物於EtOAc(12毫升)與 H_2O (12毫升)之間作分液處理。將有機相以0.5N HCl水溶液(8毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液(8毫升)及鹽水(8毫升)洗滌，

脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之0至80% EtOAc，歷經13分鐘，在己烷中之80% EtOAc下保持3分鐘)，而得部份C化合物(100毫克；56%)，為黃色泡沫物。

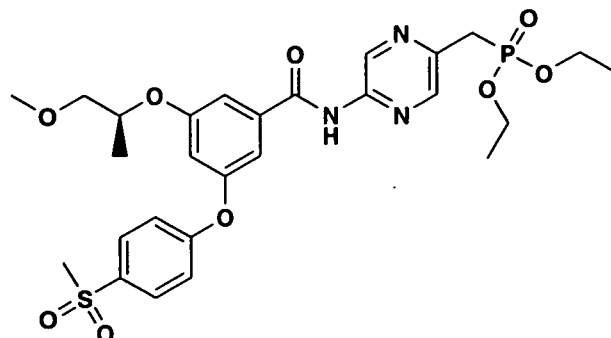
D.



將 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (10.0 微升；0.078 毫莫耳) 添加至部份C化合物 (30.0 毫克；0.074 毫莫耳)，接著為吡啶 (6.6 微升；0.081 毫莫耳)。將反應混合物於 70°C 下加熱5小時，然後冷卻至室溫。在48小時後，添加更多 $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (10.0 微升；0.078 毫莫耳) 與吡啶 (10.0 微升；0.123 毫莫耳)，並持續在 70°C 下加熱。於7小時後，使反應物冷卻至室溫，並以 EtOAc (3 毫升) 稀釋，以 1.0N HCl 水溶液 (1.5 毫升) 與鹽水 (1.5 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之0至100% EtOAc，歷經3分鐘，轉換至 EtOAc 中之3% MeOH，並保持8分鐘)。然後，使產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 20 x 100 毫米管柱；流率 = 20 毫升/分鐘，10至100% 溶劑B，歷經10分鐘，保持至12分鐘，其中，溶劑A = 90：10：0.1 H_2O ：MeOH：TFA，且溶劑B = 90：10：0.1 MeOH： H_2O ：TFA)，而得標題化合物 (14 毫克；35%)，為淡黃色固體 (非對映異構混合物)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.13 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m,

3H), 1.76 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

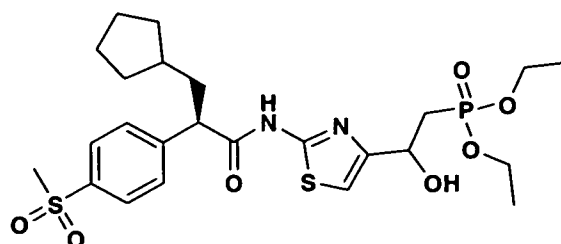
實例 40



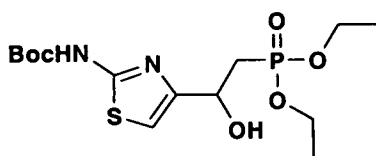
將氯化草醯(2.0M，在DCM中)(45.0微升；0.091毫莫耳)之溶液添加至實例26部份C化合物(23.0毫克；0.060毫莫耳)在DCM(0.20毫升)中之溶液內。添加DMF(5微升)。發生氣體釋出。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。將殘留物自DCM(2 x 1毫升)汽提。使粗製氯化醯溶於DCM(0.25毫升)中。添加實例7部份B化合物(16.2毫克；0.066毫莫耳)，接著為吡啶(14.6微升；0.180毫莫耳)。於室溫下20小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於EtOAc(4毫升)與0.5N HCl水溶液(3毫升)之間作分液處理。將有機相以飽和NaHCO₃水溶液(3毫升)與鹽水(3毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-A-5u 30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，15至100%溶劑B，歷經12分鐘，保持至14分鐘，其中，溶劑A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA，且溶劑B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA)，而得標題化合物(13毫克；36%)，為白色固體。[M+H]⁺=608.2；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (m, 9H),

3.07 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.57 (q, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

實例 41

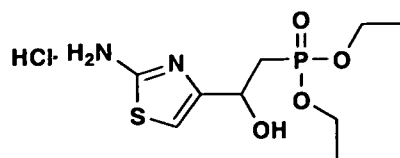


A.



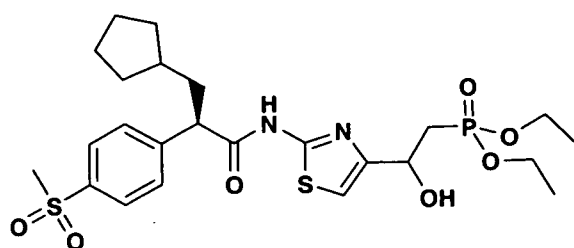
將 nBuLi (575 微升，在己烷中之 1.6M 溶液；0.920 毫莫耳) 逐滴添加至 Me(O)P(OEt)₂ (134 微升；0.920 毫莫耳) 在 THF (0.30 毫升) 中之冷 (-78°C) 溶液內。於 20 分鐘後，逐滴添加實例 39 部份 A 化合物 (100 毫克；0.438 毫莫耳) 在 THF (0.70 毫升) 中之溶液。於 -78°C 下 1 小時後，藉由添加 AcOH (63 微升；1.10 毫莫耳) 使反應淬滅。使反應物溫熱至室溫，並使用 Ar 氣流濃縮。使殘留物於 EtOAc (5 毫升) 與鹽水 (4 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 8 分鐘，轉換至 EtOAc 中之 4% MeOH，並保持 6 分鐘)，而得部份 A 化合物 (104 毫克；62%)，為漿液。

B.



將 HCl (100 微升，在 1,4-二氧陸園中之 4.0N 溶液) 添加至部份 A 化合物 (104 毫克；0.273 毫莫耳) 中。於 20 小時後，使反應混合物在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (64 毫克；75%)，為油狀物，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。

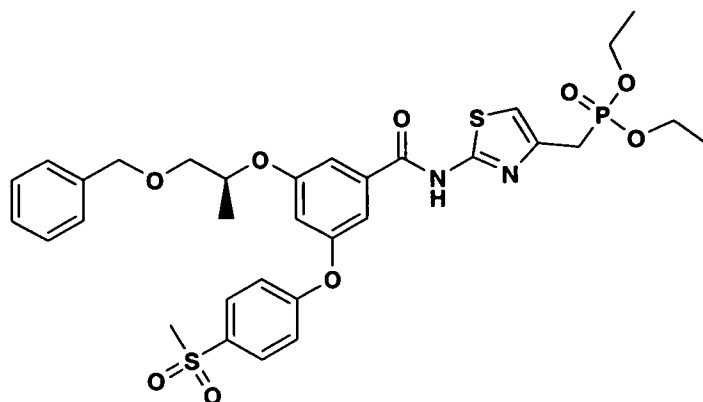
C.



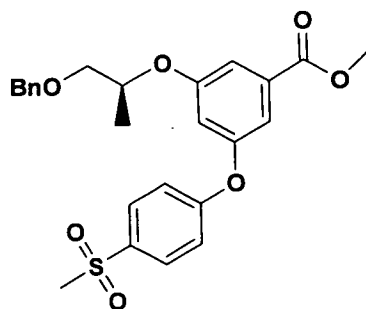
將 DIPEA (56.0 微升；0.324 毫莫耳) 添加至實例 1 部份 D 化合物 (32.0 毫克；0.108 毫莫耳)、部份 B 化合物 (48.0 毫克；0.151 毫莫耳) 及 HOAt (16.9 毫克；0.124 毫莫耳) 在 DMF (0.42 毫升) 中之經攪拌溶液內。添加 EDAC (23.8 毫克；0.124 毫莫耳)。在室溫下 2 小時後，使反應混合物於 EtOAc (4 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (3 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 毫升) 與鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 20 x 100 毫米管柱；流率 = 20 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 14 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (27 毫克；45%)，為白

色固體。[M+H]⁺ = 559.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.03 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.19 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

實例 42



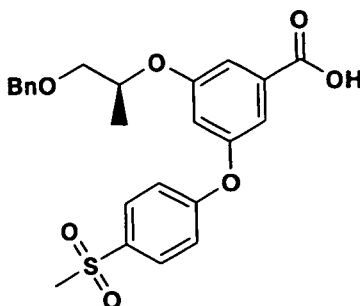
A.



在 N₂ (氣體) 下，於實例 26A (3.7 克，11.5 毫莫耳)、(R)-(-)-1-苄氧基-2-丙醇 (2.5 克，15 毫莫耳) 及聚合體所承載之 Ph₃P (30 克，1 毫莫耳/克，30 毫莫耳) 在 THF (150 毫升) 中之冷 (內部溫度保持在 ≤ 5°C 下) 溶液內，逐滴添加 DIAD (3.4 毫升，17.3 毫莫耳) 之溶液，歷經 15 分鐘。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 18 小時，然後過濾。將固體以 THF 與 CH₂Cl₂ 充分洗滌。在真空中濃縮合併之濾液。使混合物層析 (SiO₂; EtOAc/己烷 1:1)，而得部份 A 化合物 (6.0 克，110%)，為無色油。[M+H]⁺ = 471.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (2H, d, J=8.79 Hz), 7.48

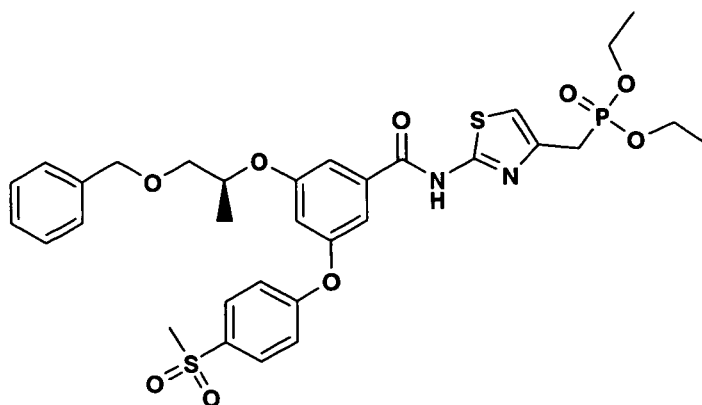
(1H, s), 7.27-7.37 (6H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 4.58 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.54-3.70 (2H, m), 3.06 (3H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.15$ Hz).

B.



將部份 A (6 克, 13 毫莫耳)、LiOH (1.6 克, 39 毫莫耳) 及 H_2O (50 毫升) 在 THF (20 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 3 小時, 然後在真空中濃縮。將水溶液以 Et_2O (15 毫升 $\times$ 4) 洗滌, 以濃 HCl 酸化至 pH 4, 並以 EtOAc (50 毫升) 萃取。將有機層以 H_2O 洗滌, 脫水乾燥 ($MgSO_4$), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得部份 B 化合物 (5 克, 95%), 為白色固體。[M+H] = 457.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.27-7.38 (6H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 6.90 (1H, t, $J=2.20$ Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.56-3.70 (2H, m), 3.07 (3H, s), 1.35 (3H, d, $J=6.59$ Hz).

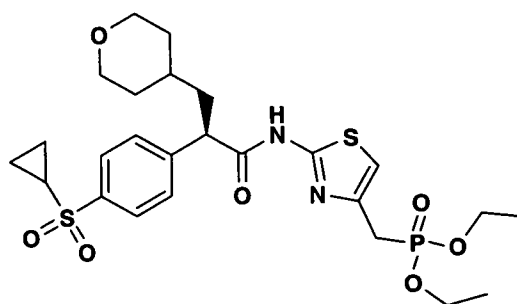
C.



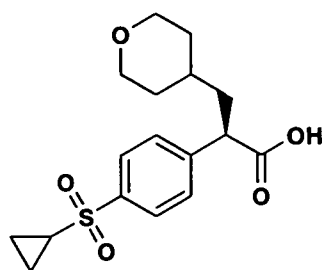
將 DIPEA (22.0 微升; 0.127 毫莫耳) 添加至部份 C 化合物 (50

毫克；0.110 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物(33.0 毫克；0.131 毫莫耳)及 HOAt (17.0 毫克；0.127 毫莫耳)在 DMF (0.44 毫升)中之 0°C 溶液內，接著為 EDAC (24.0 毫克；0.127 毫莫耳)。於室溫下 24 小時後，使反應混合物於 EtOAc (7 毫升)與 0.5N HCl 水溶液 (5 毫升)之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 毫升)與鹽水 (5 毫升)洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 12 分鐘，在 100% EtOAc 下保持 4 分鐘)。使產物藉由溶解在 MeOH (1 毫升)中，並裝填至 0.5 克 SAX (強陰離子交換)管柱上而進一步純化。使管柱以 MeOH (4 毫升)溶離。濃縮濾液，而得標題化合物 (50 毫克；67%)，為淡黃色殘留物。[M+H]⁺ = 689.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, 6H), 1.34 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 43

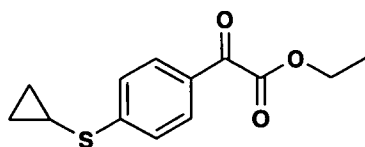


A.



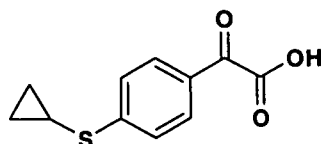
註：下述程序係修改自 WO 2006/016178 與 WO 2006/016174。

i.



於 NH_4Cl (8.44 克，63.3 毫莫耳) 在 DCM (40 毫升) 中之 0°C 懸浮液內，添加 2-氯基-2-酮基醋酸乙酯 (5.53 毫升，49.7 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。將反應物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加環丙基苯硫醚 (6.5 毫升，45.2 毫莫耳)，歷經 45 分鐘期間，使溫度保持於 0°C 下。[註：當添加硫化物時，反應物立即於顏色上轉變成深紫色/紅色]。使反應物溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 18 小時。於 0°C 下，將冰水 (100 毫升) 慢慢添加至混合物中。將有機相以 H_2O (2x)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2x) 洗滌，並再一次以 H_2O 洗滌。使有機層脫水乾燥 [MgSO_4]，及在真空中濃縮，而得粗製部份 A(i) 化合物 (6.1 克，54%)，為黃色油。

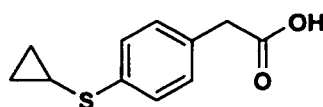
ii.



將部份 A(i) 化合物 (6.1 克，24.37 毫莫耳) 在甲苯 (50 毫升) 中

之溶液加熱至 50°C ，並攪拌。逐滴添加 3N NaOH 水溶液 (9.75 毫升，29.2 毫莫耳)，同時保持溫度在 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 下。於添加完成後，將反應物在 50°C 下攪拌 4 小時，然後冷卻至室溫，並藉由小心添加濃 HCl (0.821 毫升，26.8 毫莫耳) 而中和。將反應物於室溫下攪拌 18 小時。在真空中濃縮有機相，而得粗製部份 A(ii) 化合物 (6.0 克，111%)，為黃色固體。

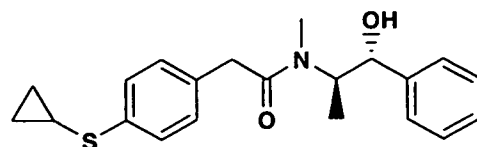
iii.



在 -78°C 下，於 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.89 毫升，121 毫莫耳) 中，以一份添加部份 A(ii) 化合物 (5.4 克，24.30 毫莫耳)，並將反應物加熱至 80°C ，且攪拌，然後冷卻至室溫。添加 KOH (0.818 克，14.58 毫莫耳)；將反應物於室溫下攪拌數分鐘，接著添加第二份 KOH (0.818 克，14.58 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌數分鐘，然後添加第三份 KOH (0.818 克，14.58 毫莫耳)。將反應物於室溫下再一次攪拌數分鐘，並添加第四份 KOH (0.818 克，14.58 毫莫耳)。接著，將反應物在 100°C 下加熱，並攪拌 18 小時。使反應物冷卻至室溫，及以 H_2O 稀釋。使反應混合物於 Et_2O 與 H_2O 之間作分液處理。分離液層，並將水層轉移至圓底燒瓶。以 H_2O 洗滌有機層，並將合併之水層以庚烷 (~50 毫升) 處理，且將混合物激烈攪拌。將經攪拌之溶液在 0°C 下以濃 HCl (11.66 毫升，384 毫莫耳) 逐滴處理，歷經 30 分鐘。使此懸浮液溫熱至室溫，並在室溫下攪拌數小時。形成黃色沉澱物，並濾出；將此物質以 1N HCl 水溶

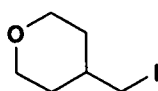
液與庚烷洗滌，然後於真空中乾燥 48 小時。因此，部份 A(iii) 化合物 (3.7 克，73% 產率) 係被單離為淡黃色固體。

iv.

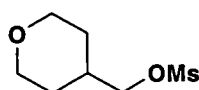


將部份 A(iii) 化合物自甲苯汽提 (2x)。於部份 A(iii) 化合物 (3.7 克，17.76 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (7.37 克，53.3 毫莫耳) 在無水丙酮 (50 毫升) 中之 $-10^\circ C$ 混合物內，逐滴添加三甲基氯化乙醯 (2.297 毫升，18.65 毫莫耳)，同時保持溫度在 $\leq -10^\circ C$ 下。將反應物於 $-10^\circ C$ 下攪拌 30 分鐘，然後溫熱至 $0^\circ C$ ，歷經 1 小時，且最後溫熱至室溫，歷經 30 分鐘。使混合物再冷卻至 $-10^\circ C$ ，並以 (1R,2R)-(-)-假麻黃鹼 (4.40 克，26.6 毫莫耳) 處理。將反應物在 $-10^\circ C$ 下攪拌 1 小時，接著溫熱至 $25^\circ C$ ，並於 $25^\circ C$ 下攪拌 18 小時。以 H_2O (25 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。將有機相以 1N HCl 水溶液洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，及在真空中濃縮，而得粗製部份 D 化合物。使粗製部份 D 化合物溶於 CH_2Cl_2 中，並層析 (SiO_2 ；120 克；梯度液，從 30% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc)。使合併之溶離份在真空中濃縮，而得部份 A(iv) 化合物 (1.16 克，18.4% 產率)，為白色固體。

v.

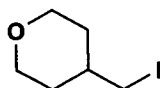


a.



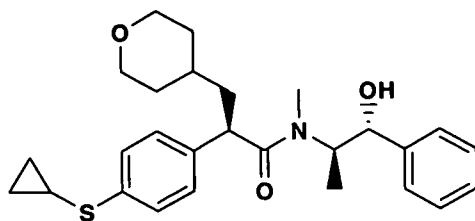
於四氫呋喃-4-MeOH (5.0 克, 43 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中之溶液內, 添加 Et_3N (7.2 毫升, 51.6 毫莫耳)。使混合物冷卻至 0°C , 並添加氯化甲烷磺鹽 (4.0 毫升, 51.6 毫莫耳)。將混合物於 0°C 下攪拌數小時, 然後慢慢溫熱至室溫。將反應物在室溫下攪拌 18 小時, 接著在真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中, 並以飽和 NaHCO_3 洗滌。使有機層脫水乾燥 [MgSO_4], 及在真空中濃縮, 而得甲烷磺酸酯部份 A(v)(a) 化合物 (8.3 克, 定量產率), 為白色針狀固體。

b.



使甲烷磺酸酯部份 A(v)(a) 化合物 (8.3 克, 43.0 毫莫耳) 與 NaI (12.8 克, 85.5 毫莫耳) 之混合物在 65°C 下, 於丙酮 (100 毫升) 中回流 18 小時, 然後冷卻至室溫, 並過濾。以丙酮洗滌濾餅。在真空中濃縮使合併之濾液, 並使殘留物於 Et_2O 與水之間作分液處理。以 Et_2O 萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液與水洗滌, 脫水乾燥 [MgSO_4], 及在真空中濃縮, 而得部份 A(v)(b) 化合物 (7.1 克, 74% 產率), 為黃色油。

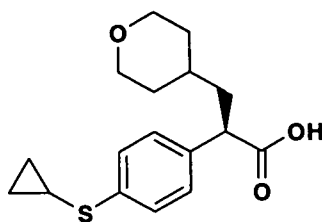
vi.



使所有起始物質與甲苯蒸發數次, 並使全部玻璃器具在烘箱中乾燥過夜。於 LiHMDS (5.91 毫升, 5.91 毫莫耳) 在 THF

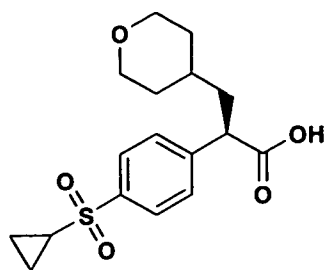
(15 毫升) 中之 -78°C 溶液內，逐滴添加部份 A(iv) 化合物 (1.0 克，2.81 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液，歷經 15 分鐘。將反應物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，然後溫熱至 0°C ，歷經 45 分鐘，並再冷卻至 -78°C 。添加經蒸餾之 DMPU (0.714 毫升，5.91 毫莫耳)，並將反應物在 -78°C 下攪拌 ~15 分鐘，接著添加部份 A(v) 之碘化物 (0.954 克，4.22 毫莫耳)。將反應物於 -78°C 下攪拌 1 小時，然後慢慢溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。以飽和 NH_4Cl 水溶液 (~10 毫升) 使反應淬滅，及以 EtOAc 稀釋。以 H_2O 洗滌混合物。以 EtOAc 萃取水層，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 [MgSO_4]，及在真空中濃縮，而得部份 A(vi) 化合物 (1.3 克，100%)，為黃色油。

vii.



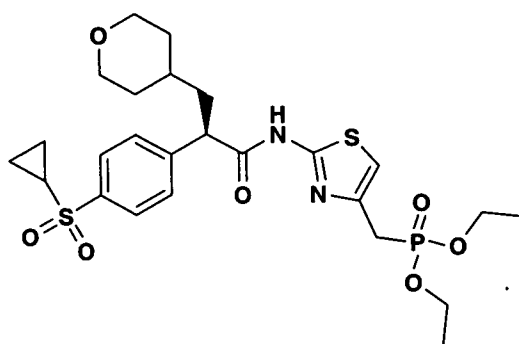
使部份 A(vi) 化合物 (1.3 克，2.87 毫莫耳) 與 9N 濃 H_2SO_4 (10.4 毫升，94 毫莫耳) 在二氧陸圓 (20 毫升) 中之溶液於 110°C 下回流 18 小時，然後冷卻至室溫。將溶液以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以 H_2O (40 毫升 x 2) 與鹽水 (20 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 [MgSO_4]，及在真空中濃縮，而得部份 A(vii) 化合物 (1.17 克，133% 產率)，為黃色膠黏性油。

viii.



於部份 A(vii) 化合物 (0.9 克，2.94 毫莫耳) 在異丙醇 (20 毫升) 與水 (10 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (oxone) (4.15 克，6.76 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後過濾，並在真空中濃縮濾液。使殘留物溶於 EtOAc 中，並以 H₂O 與鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 [MgSO₄]，及在真空中濃縮，而得部份 A(viii) 化合物 (0.9 克，91% 產率)，為淡黃色泡沫物。

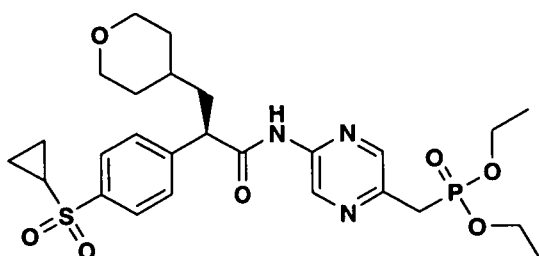
B.



將氯化草醯 (58.0 微升，在 DCM 中之 2.0M 溶液；0.116 毫莫耳) 添加至部份 A 化合物 (26.0 毫克；0.077 毫莫耳) 在 DCM (0.25 毫升) 中之溶液內。添加 DMF (5 微升)。發生氣體釋出。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮。將殘留物自 DCM (2 x 1 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.32 毫升) 中。添加實例 13 部份 E 化合物 (23.0 毫克；0.092 毫莫耳)，接著為吡啶 (18.7 微升；0.231 毫莫耳)。於室溫下 20 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (4 毫升) 與

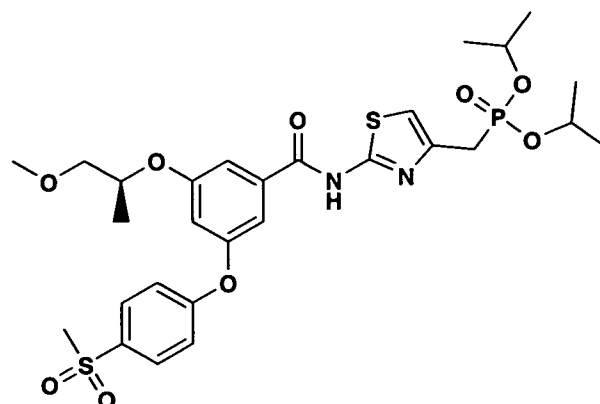
0.5N HCl 水溶液 (3 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 毫升) 與鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 16 分鐘，保持至 20 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (17 毫克；39%)，為淡黃色固體。[M+H]⁺ = 571.4；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.04 (m, 2H), 1.33 (m, 11H), 1.63 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.92 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 4.11 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

實例 44

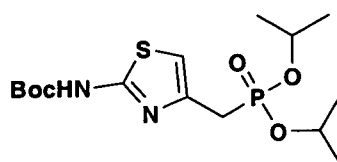


標題化合物 (22 毫克；51%；淡黃色固體) 係採用關於合成實例 43 化合物之程序，合成自實例 7 部份 B 化合物與實例 43 部份 A(viii) 化合物。[M+H]⁺ = 566.4；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.05 (m, 2H), 1.34 (m, 10H), 1.48 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.04 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 7.62 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

實例 45

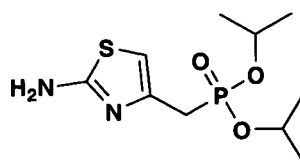


A.



將 $(iPrO)_3P$ (2.02 毫升；8.20 毫莫耳) 添加至含有實例 13 部份 C 化合物 (600 毫克；2.05 毫莫耳) 之容器中。將反應容器加蓋，並將混合物於 $85^{\circ}C$ 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。使溶液直接層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 7 分鐘，轉換至 EtOAc 中之 4% MeOH，並保持 12 分鐘)，而得部份 A 化合物 (607 毫克；78%)，為黏稠固體。

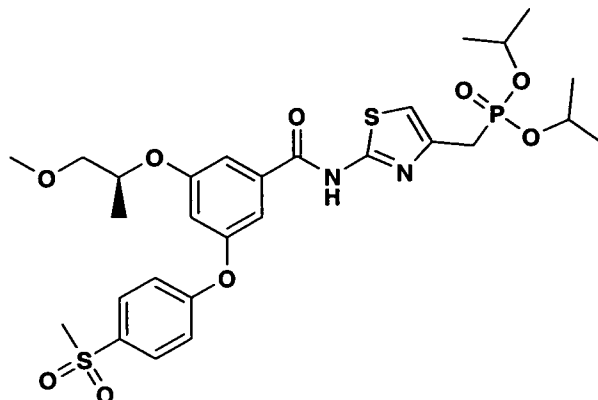
B.



將 TFA (2.0 毫升) 添加至部份 A 化合物 (559 毫克；1.48 毫莫耳) 在 DCM (4 毫升) 中之 $0^{\circ}C$ 溶液內。使反應混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (15 毫升) 與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (10 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以鹽

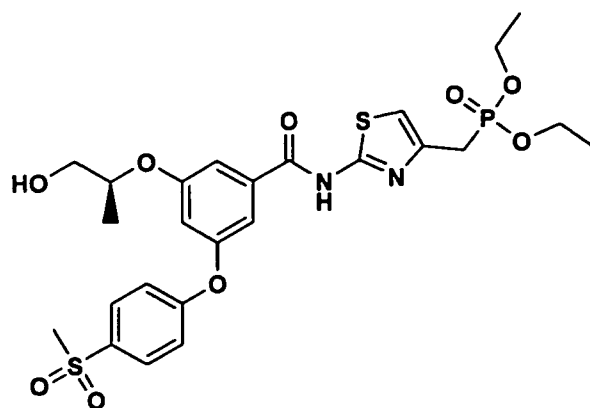
水(10 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物(0.41 克；100%)，為黃色固體。

C.

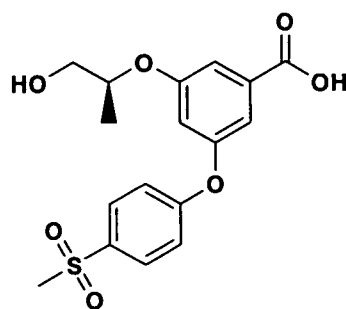


將 DIPEA (81.3 微升；0.467 毫莫耳)添加至部份 B 化合物(135.6 毫克；0.487 毫莫耳)、實例 26 部份 C 化合物(154.5 毫克；0.406 毫莫耳)及 HOAt (63.6 毫克；0.467 毫莫耳)在 DMF (1.5 毫升)中之溶液內。添加 EDAC (89.5 毫克；0.467 毫莫耳)。於室溫下 48 小時後，使反應混合物於 EtOAc (15 毫升)與 H_2O (12 毫升)之間作分液處理。將有機相以 0.5N HCl 水溶液(10 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液(10 毫升)及鹽水(10 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，且在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化(YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 250 毫米管柱；流率 = 30 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 18 分鐘，保持至 25 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物(0.24 克；92%)，為淡黃色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 641.3$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.25 (m, 6H), 1.31 (m, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 46

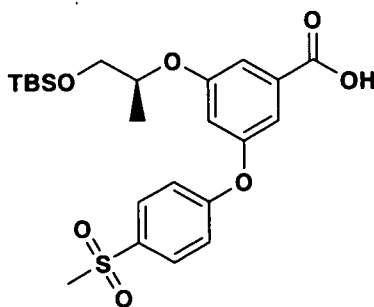


A.



將 10% Pd/C (100 毫克) 與實例 42 部份 B 化合物 (1.03 克 ; 2.26 毫莫耳) 在 EtOAc (6 毫升) 中之混合物於 H₂ 大氣下攪拌 8 小時，然後，過濾反應混合物。以 MeOH (10 毫升) 沖洗觸媒，並使合併之濾液在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (0.82 克 ; 99%)。

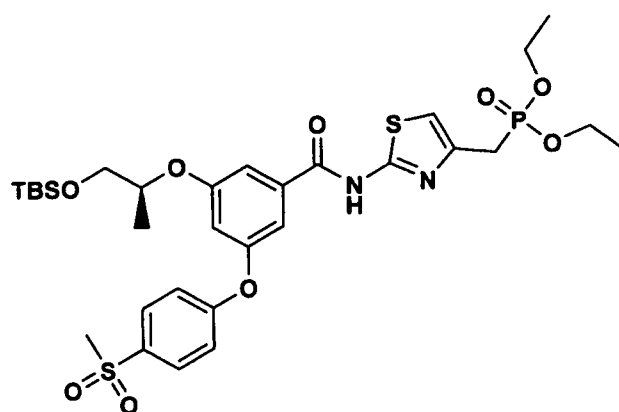
B.



將 TBSCl (1.01 克 ; 6.71 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之溶液添加至部份 A 化合物 (0.82 克 ; 2.24 毫莫耳) 中，接著為咪唑 (0.91

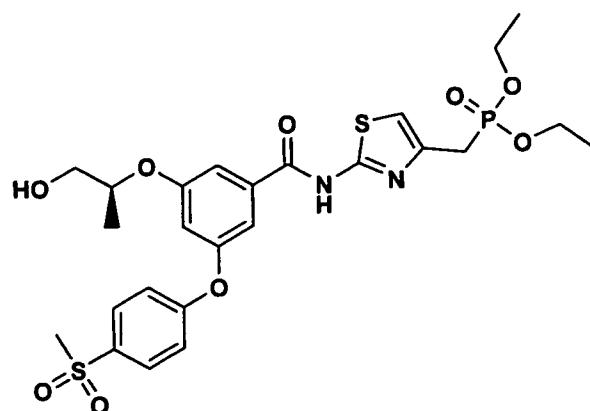
克；13.43 毫莫耳)。於 20 小時後，使反應混合物於 EtOAc (50 毫升)與飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升)之間作分液處理。將有機相以飽和 NH_4Cl 水溶液 (25 毫升)與鹽水 (25 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析(SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 14 分鐘，在 100% EtOAc 下保持 4 分鐘)，而得部份 B 化合物 (725 毫克；68%)，為白色泡沫物。

C.



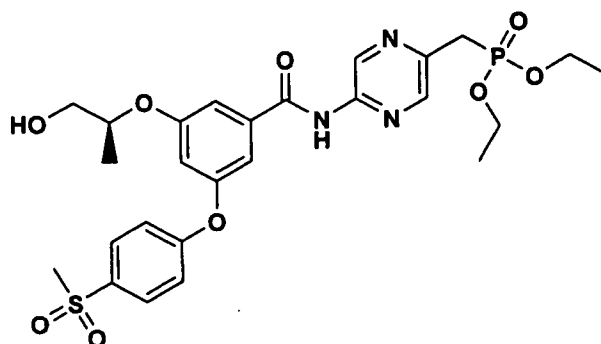
將 DIPEA (14.5 微升；0.083 毫莫耳)添加至部份 B 化合物 (30.8 毫克；0.064 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (21.6 毫克；0.086 毫莫耳)及 HOAt (10.9 毫克；0.080 毫莫耳)在 DMF (0.33 毫升)中之室溫溶液內。然後添加 EDAC (15.3 毫克；0.080 毫莫耳)。在室溫下 48 小時後，使反應混合物於 EtOAc (3 毫升)與 H_2O (3 毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水 (30 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (53 毫克；100%)，為漿液。將此粗產物使用於下一步驟中，無需進一步純化。

D.

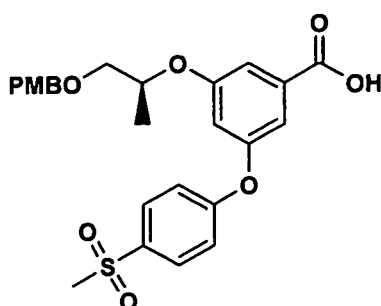


將 TBAF (1.0M, 在 THF 中) (152 微升; 0.152 毫莫耳) 添加至部份 C 化合物 (54 毫克; 0.76 毫莫耳) 在 THF (0.22 毫升) 中之 0 °C 溶液內。使反應物溫熱至室溫, 並於室溫下攪拌 2 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (2.5 毫升) 與鹽水 (2.5 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱; 流率 = 40 毫升/分鐘, 10 至 100% 溶劑 B, 歷經 10 分鐘, 保持至 13 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA, 且溶劑 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA), 而得標題化合物 (23 毫克; 51%), 為無色漿液。[M+H]⁺ = 599.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (m, 9H), 3.07 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (d, 1H).

實例 47

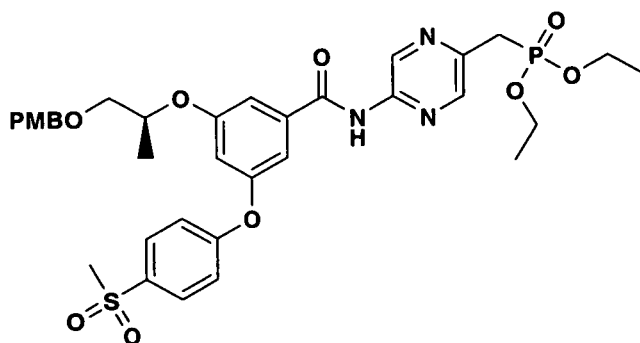


A.



將粉末狀 KOH (141 毫克；2.51 毫莫耳) 添加至實例 46 部份 B 化合物 (0.41 克；1.12 毫莫耳) 在 DMSO-D6 (2.5 毫升) 中之溶液內。添加 4-甲氧基溴化苄 (0.47 克；2.35 毫莫耳) 在 DMSO-D6 (1 毫升) 中之溶液。於 2 小時後，添加 H₂O (0.5 毫升)。在 30 分鐘後，使溶液於 EtOAc (20 毫升) 與 H₂O (20 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；連續梯度液，在己烷中之 0 至 70% EtOAc，歷經 13 分鐘，在 70% EtOAc 下保持 4 分鐘)，而得部份 A 化合物 (195 毫克；33%)。

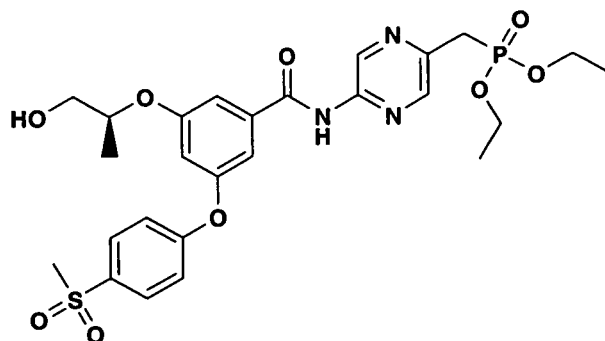
B.



將氯化草醯 (2.0M，在 DCM 中) (72 微升；0.144 毫莫耳) 添加至部份 A 化合物 (43.9 毫克；0.096 毫莫耳) 在 DCM (0.33 毫升) 中之 0°C 溶液內。添加 DMF (5 微升)。發生氣體釋出。於室溫下攪拌 1.5 小時後，在真空中濃縮溶液。將殘留物自 CHCl₃

(2 毫升) 汽提。使粗製氯化醯溶於 DCM (0.40 毫升) 中。添加實例 7 部份 B 化合物 (29.4 毫克；0.120 毫莫耳)，接著為吡啶 (23.3 微升；0.288 毫莫耳)。於室溫下 14 小時後，在真空中濃縮反應物。使殘留物於 EtOAc (3 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (2 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 毫升) 與鹽水 (2 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 13 分鐘，轉換至 EtOAc 中之 3% MeOH，並保持 7 分鐘)，而得部份 B 化合物 (28 毫克；40%)。

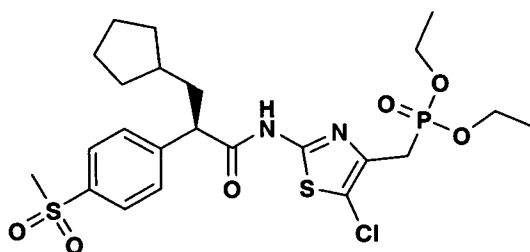
C.



將 DDQ (9.4 毫克；0.041 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (28 毫克；0.039 毫莫耳) 在 DCM (400 微升) 與 H₂O (25 微升) 中之溶液內。於室溫下攪拌 1 小時後，在真空中濃縮混合物。使殘留物於 EtOAc (3 毫升) 與飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 毫升) 與鹽水 (2 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，10 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 14 分鐘，其中，溶劑 A = 90：10：0.1 H₂O：ACN：TFA，且溶

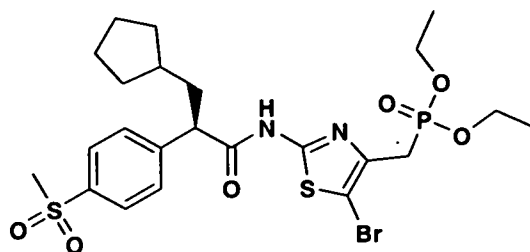
劑 B = 90 : 10 : 0.1 ACN : H₂O : TFA), 而得 20 毫克漿液。使此物質進一步層析, 以移除醛污染物 (SiO₂; 以 100% EtOAc 溶離, 以移除醛, 然後轉換至 EtOAc 中之 5% MeOH, 以溶離產物), 而得標題化合物 (12 毫克; 52%), 為無色漿液。[M+H]⁺ = 594.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (m, 9H), 2.29 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.11 (m, 4H), 4.59 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

實例 48



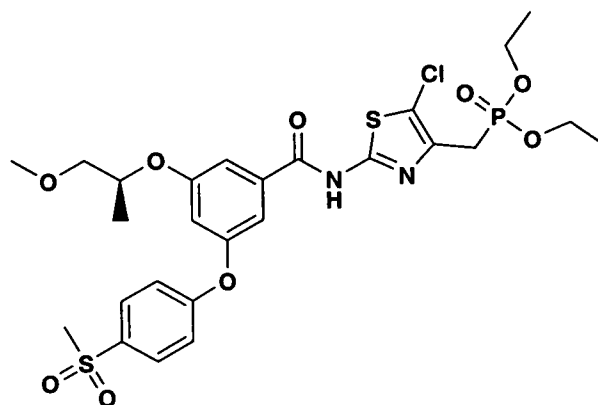
於室溫下, 將 NCS (13.1 毫克; 0.098 毫莫耳) 添加至實例 13 化合物 (52.0 毫克; 0.098 毫莫耳) 在 MeOH (0.5 毫升) 中之溶液內, 並在室溫下攪拌 48 小時。於真空中移除揮發性物質。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱; 流率 = 40 毫升/分鐘, 20 至 100% 溶劑 B, 歷經 12 分鐘, 保持至 18 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 而得標題化合物 (42 毫克; 76%), 為白色固體。[M+H]⁺ = 563.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.84 (t, 1H), 4.11 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

實例 49



標題化合物 (23 毫克 ; 69% ; 白色固體) 係採用如關於實例 48 之合成之相同程序合成而得，惟使用 NBS 代替 NCS。溴化反應已在 1 小時內完成。 $[M+H]^+ = 607.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

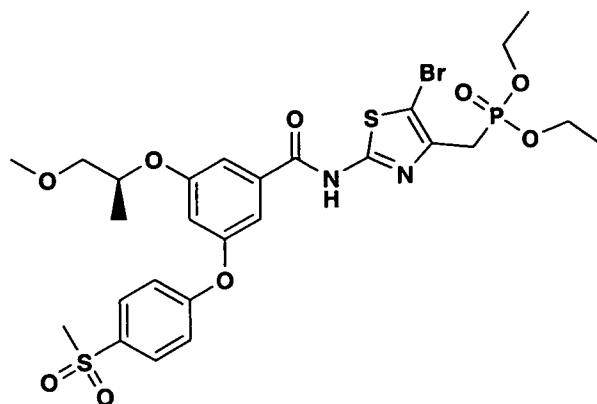
實例 50



將 NCS (8.55 毫克 ; 0.064 毫莫耳) 添加至實例 37 化合物 (39.0 毫克 ; 0.064 毫莫耳) 在 MeOH (0.4 毫升) 中之溶液內。於室溫下 48 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 13 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (27 毫克 ; 66%)，

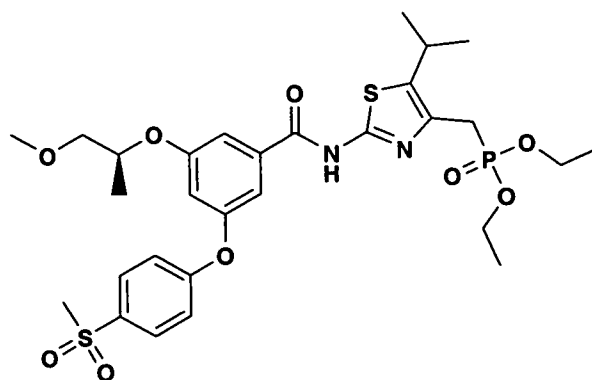
為白色固體。 $[M+H]^+ = 647.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (t, 6H), 1.35 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.94 (d, 2H).

實例 51

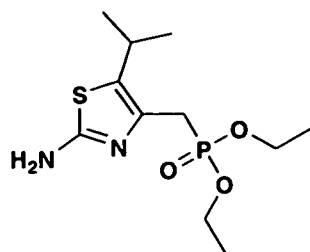


標題化合物 (32 毫克 ; 78% ; 白色固體) 係採用如關於實例 50 之合成所述之相同程序合成而得，惟使用 NBS 代替 NCS。溴化反應已在 1 小時內完成。 $[M+H]^+ = 691.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (t, 6H), 1.34 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 4.09 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.94 (d, 2H).

實例 52

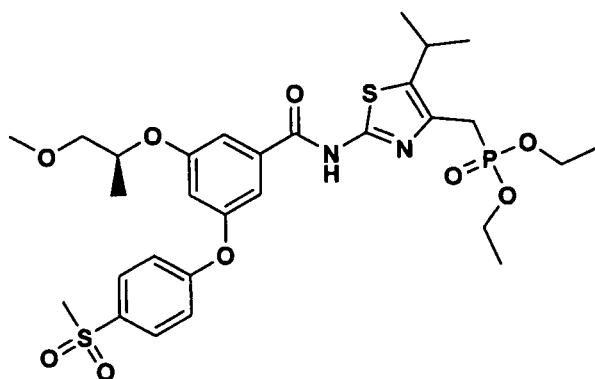


A.



化合物 A (120 毫克；16%，歷經 5 個步驟；柔軟白色固體)
係採用用以製備實例 13 部份 E 化合物之相同程序，合成自 2-
氨基-5-異丙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯。

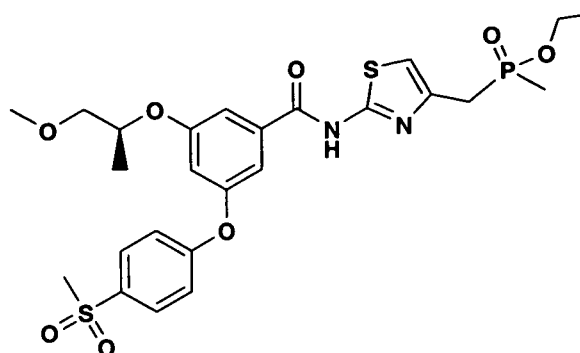
B.



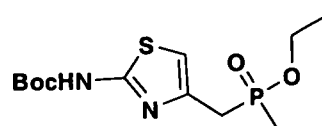
將 DIPEA (19.2 微升；0.110 毫莫耳) 添加至部份 A 化合物 (33.6
毫克；0.115 毫莫耳)、實例 26 部份 C 化合物 (36.4 毫克；0.096
毫莫耳) 及 HOAt (15.0 毫克；0.110 毫莫耳) 在 DMF (0.35 毫升)
中之溶液內，接著為 EDAC (21.1 毫克；0.110 毫莫耳)。在室
溫下 24 小時後，使反應混合物於 EtOAc (15 毫升) 與 0.5N HCl
水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。將有機相以飽和 NaHCO₃
水溶液 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，
及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相
ODS-A-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，15 至 100%
溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90：
10：0.1 H₂O：ACN：TFA，且溶劑 B = 90：10：0.1 ACN：H₂O：

TFA)，而得標題化合物(49毫克；75%)，為無色殘留物。
 $[M+H]^+ = 655.3$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.29 (t, 6H), 1.35 (m, 9H), 3.07 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 53

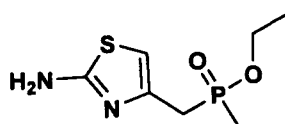


A.



將甲基亞磷酸二乙酯(690毫克；5.07毫莫耳)添加至實例13部份C化合物(496毫克；1.69毫莫耳)在THF(0.5毫升)中之溶液內。將反應混合物於75°C下加熱16小時，然後冷卻至室溫。將溶液直接裝填至12克 SiO_2 管柱上，並使粗產物層析(連續梯度液，在己烷中之0至100% EtOAc，歷經4分鐘，轉換至EtOAc中之5% MeOH，並保持10分鐘)，而得部份A化合物(493毫克；91%)，為淡黃色固體。

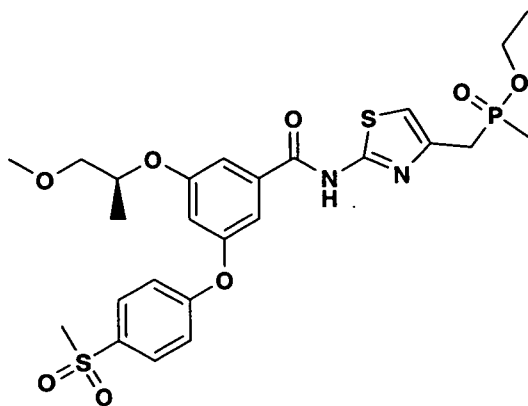
B.



將TFA (2.0毫升)添加至部份A化合物(768毫克；2.40毫莫耳)

耳) 在 DCM (6 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc (15 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取水相。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (203 毫克；38%)。

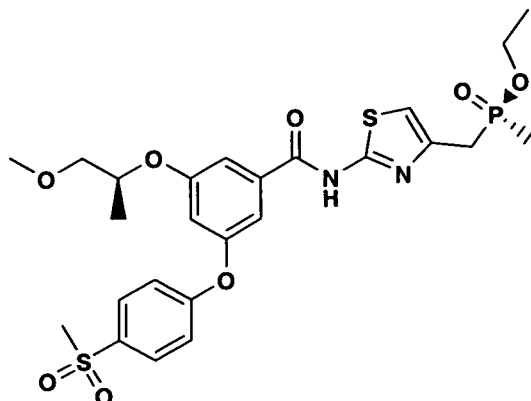
C.



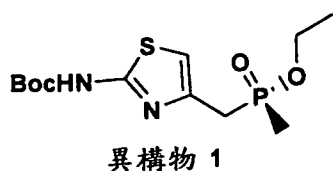
將 DIPEA (228 微升；1.31 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (369 毫克；1.67 毫莫耳)、實例 26 部份 C 化合物 (415 毫克；1.09 毫莫耳) 及 HOAt (178 毫克；1.31 毫莫耳) 在 DMF (4.0 毫升) 中之溶液內。添加 EDAC (251 毫克；1.31 毫莫耳)。於室溫下 48 小時後，使反應混合物於 EtOAc (15 毫升) 與 H_2O (12 毫升) 之間作分液處理。將有機相以 0.5N HCl 水溶液 (10 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，在己烷中之 0 至 100% EtOAc，歷經 6 分鐘，轉換至 EtOAc 中之 1% MeOH，並保持 4 分鐘，然後轉換至 EtOAc 中之 4% MeOH，並保持 10 分鐘)，而得標題化合物 (354 毫克；56%)，為白色固體 (非對映異構混合物)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583.3$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.34 (m, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.32 (m, 1H),

3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

實例 54



A.



將實例 53 部份 A 化合物 (2.6 克；8.12 毫莫耳) 之兩種異構物藉由對掌性預備 HPLC 分離 (Chiralpak AD， 5 x 50 公分管柱， 20 μ ， 在 15% 50/50 MeOH： EtOH 下之恒定組成； 85% 庚烷， 50 毫升/分鐘， 歷經 2 小時)。使此物質在三種操作中純化。異構物 1 具有滯留時間 38 分鐘， 而異構物 2 具有滯留時間 52 分鐘。使含有異構物 1 之溶離份於真空中濃縮， 而得 1.07 克 (82%) 玻璃態固體。使含有異構物 2 之溶離份於真空中濃縮， 而得 1.09 克 (84%) 玻璃態固體。

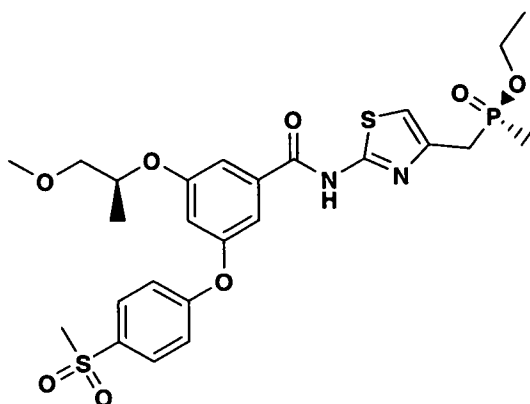
B.



將 HCl (6.0 毫升， 在 1,4-二氧陸園中之 4.0N 溶液) 添加至部

份 A 化合物異構物 2 (1.05 克；3.28 毫莫耳) 中。於室溫下攪拌 5 小時後，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物溶於 H_2O (20 毫升) 中，冷凍，並凍乾。使凍乾物溶於 MeOH (25 毫升) 中，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.85 克；100%)，為白色泡沫物。

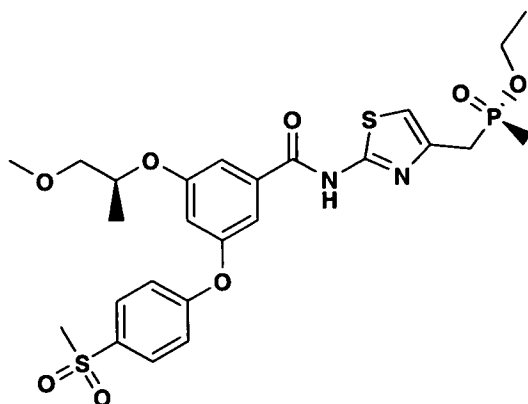
C.



將 DIPEA (1.45 毫升；8.28 毫莫耳) 添加至部份 B 化合物 (0.85 克；3.31 毫莫耳)、實例 26 部份 C 化合物 (1.05 克；2.76 毫莫耳) 及 HOAt (526 毫克；3.86 毫莫耳) 在 DMF (10.0 毫升) 中之溶液內。添加 EDAC (741 毫克；3.86 毫莫耳)。於室溫下 72 小時後，使反應混合物於 EtOAc (140 毫升) 與 H_2O (120 毫升) 之間作分液處理。將有機相以 0.5N HCl 水溶液 (100 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 及鹽水 (80 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。將粗產物區分成 4 份，並藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 250 毫米管柱；流率 = 30 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 20 分鐘，保持至 25 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)。使產物藉預備之 HPLC 第二次純化，使用相同條件，但使用 CH_3CN 代替 MeOH ，而得標題化

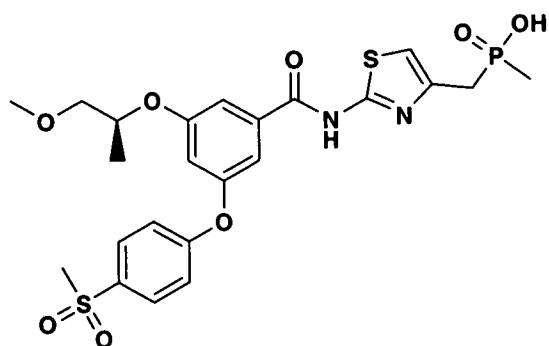
合物 (920 毫克; 57%), 為白色固體。[M+H]⁺ = 583.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (m, 6H), 1.45 (d, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.91 (d, 2H).

實例 55



標題化合物 (133 毫克, 44% 粗產率, 白色固體) 係採用實例 54 中所敘述之程序, 製自實例 54 部份 A 異構物 1。[M+H]⁺ = 583.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (m, 6H), 1.45 (d, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.91 (d, 2H).

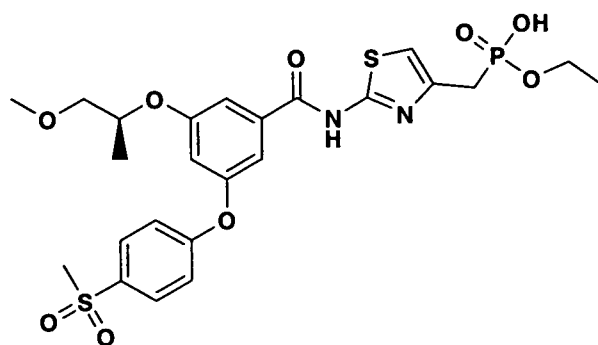
實例 56



將 2.0N NaOH 水溶液 (81 微升; 0.162 毫莫耳) 添加至實例 55 化合物 (31.5 毫克; 0.054 毫莫耳) 在 EtOH (70 微升) 與 THF (70 微

升)中之混合物內。在16小時後，使混合物於EtOAc (2毫升)與0.5N HCl水溶液(1毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水(1毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得標題化合物(27.4毫克；91%)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 555.0$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 1.28 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.93 (d, 2H).

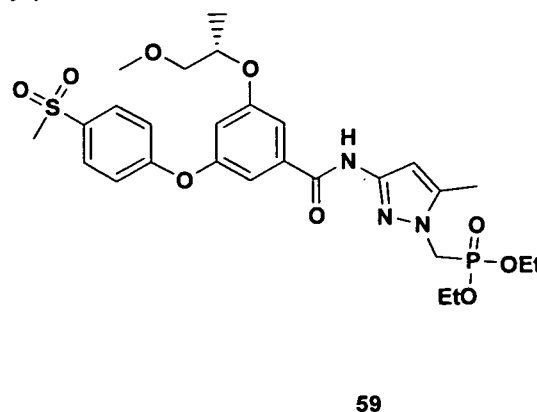
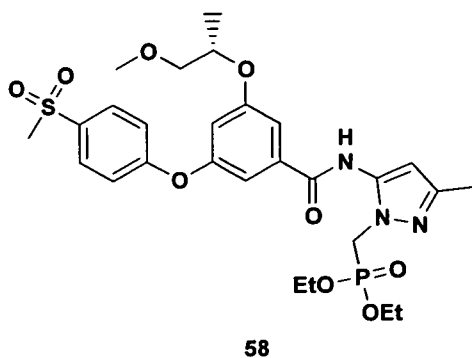
實例 57



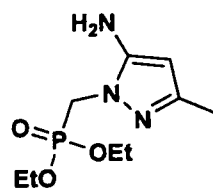
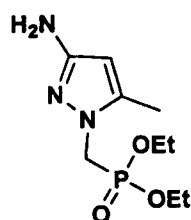
將2.5N NaOH水溶液(131微升；0.328毫莫耳)添加至實例37化合物(67毫克；0.109毫莫耳)在MeOH (130微升)與THF (130微升)中之溶液內。將溶液在50°C下加熱20小時，然後冷卻至室溫，並於EtOAc (4毫升)與1.0N HCl水溶液(2毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水(2毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-A-5微米30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，15至100%溶劑B，歷經10分鐘，保持至12分鐘，其中，溶劑A=90:10:0.1 H₂O:ACN:TFA，且溶劑B=90:10:0.1 ACN:H₂O:TFA)，而得白色固體。使此物質藉預備之HPLC第二次純化(如上述之相同條件，但使用MeOH取代ACN)，而得標題化

合物 (30 毫克; 47%), 為白色固體。[M+H]⁺ = 585.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.30 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.97 (d, 2H).

實例 58 與 59



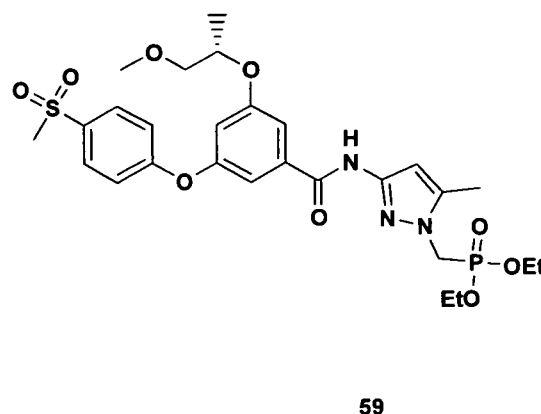
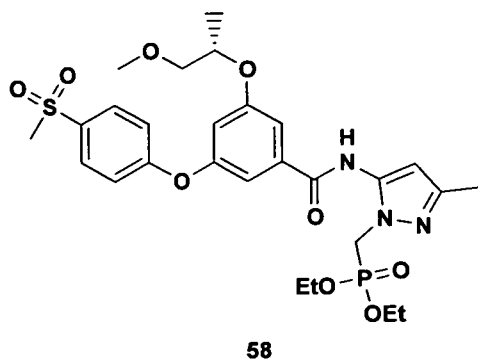
A.



於 5-甲基-1H-吡唑-3-胺 (260 毫克, 2.68 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 中之經攪拌 0°C 溶液內, 添加 KOtBu (601 毫克, 5.35 毫莫耳)。將反應物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後逐滴添加 ICH₂PO₃Et₂ (1116 毫克, 4.02 毫莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 小時, 接著溫熱至室溫, 並於室溫下攪拌 18 小時。於 50°C 下, 在真空中移除揮發性物質。使殘留物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。以 EtOAc 萃取 (4x) 水層, 並使合併之有機萃取液脫水乾燥 (MgSO₄), 且在真空中濃縮, 而得褐色油。使粗製殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Luna 5u 21.2 x 100 毫米管柱; 流

率 = 20 毫升 / 分鐘，0 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，保持至 15 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 A 化合物 (1 : 1 混合物，80 毫克，12%)，為白色固體。

B.



於實例 26C 酸 (0.110 克，0.288 毫莫耳) 在 DMF (4.5 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDC (0.110 克，0.576 毫莫耳)、HOAT (0.078 克，0.576 毫莫耳) 及 DIEA (0.088 毫升，0.5004 毫莫耳)。將均勻黃色溶液於 25°C 下攪拌 30 分鐘。添加部份 A 化合物 (0.100 克，288 毫莫耳) 在 DIEA (0.088 毫升，0.5004 毫莫耳) 與 DMF (1.5 毫升) 中之溶液，並將均勻黃色反應混合物於 25°C 下攪拌 2 小時，然後倒入水 (15 毫升) 中。以 EtOAc (10 毫升) 萃取混合物；使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 μC18 30 x 250 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 30 分鐘 + 在 100% B 下保持 7 分鐘，其中，A = 90 : 10 H₂O : MeOH，且 B = 90 : 10 MeOH : H₂O)，以提供黃色泡沫物 (兩種區域異構物之混合物)。

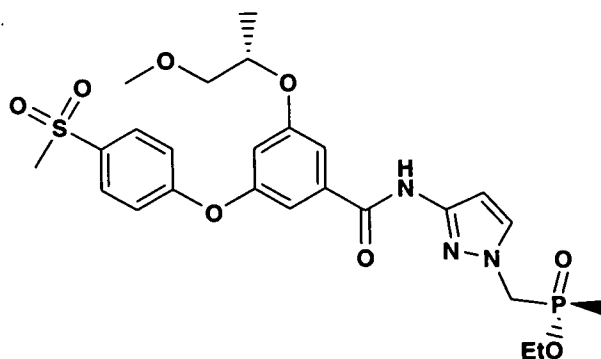
將區域異構物藉對掌性預備 HPLC 分離 (5 公分 x 50 公分

AD 管柱，在 220 毫微米下偵測，恒定組成 50: 50 EtOH: MeOH 流動相，50 毫升/分鐘流量)，以提供標題化合物 58 (27 毫克，15.2% 產率)，為黃褐色固體，與標題化合物 59 (64 毫克，36.3% 產率)，為灰白色固體。

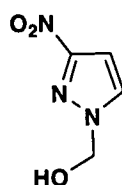
實例 58: $[M+H]^+ = 610.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.56 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=1.75, 1.76$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=1.75, 1.32$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 4.50 (d, $J=10.55$ Hz, 2H), 3.97-4.17 (m, 4H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.15$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.03$ Hz, 6H).

實例 59: $[M+H]^+ = 610.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.83 (t, $J=2.19, 1.76$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 4.37 (d, $J=11.42$ Hz, 2H), 4.01-4.15 (m, 4H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 6H).

實例 60

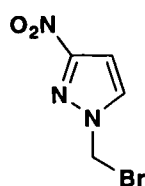


A.



於 3-硝基-1H-吡唑 (1.00 克, 8.84 毫莫耳) 在水 (31 毫升) 中之懸浮液內, 添加甲醛 (37 重量%, 在水中, 1.317 毫升, 17.69 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 48 小時 (於 2 小時後, 此反應混合物變成均勻淡黃色溶液)。將反應混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 毫升) 稀釋, 並以 CH_2Cl_2 (4 x 40 毫升) 與 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮, 以提供部份 A 化合物 (1.26 克, 99% 產率), 為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=7.70, 7.69$ Hz, 1H).

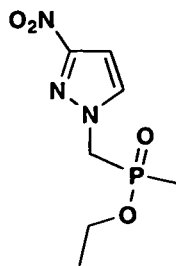
B.



於部份 A 化合物 (1.809 克, 12.64 毫莫耳) 在 MeCN (54 毫升) 中之 75°C 溶液內, 逐滴添加 PBr_3 (1.788 毫升, 18.96 毫莫耳), 歷經 10 分鐘。將反應混合物在 75°C 下攪拌 15 分鐘, 然後冷卻至室溫, 並過濾。以 CH_3CN (2 x 2 毫升) 洗滌濾餅, 並在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物於 EtOAc (50 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 : 連續梯度液, 0% EtOAc /己烷至 70% EtOAc /己烷), 以提供部份 B 化合物 (1.693 克, 65% 產率), 為淡黃色油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.01 (d,

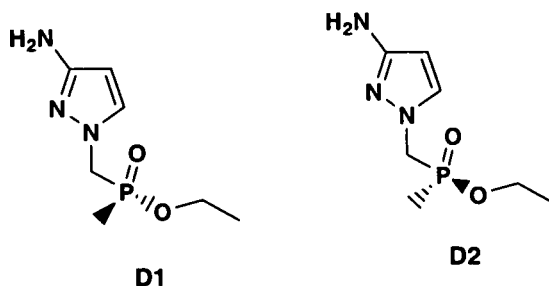
$J=2.75$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H).

C.



於部份 B 化合物 (1.7366 克, 8.43 毫莫耳) 在 THF (4 毫升) 中之溶液內, 添加 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (1.377 克, 10.12 毫莫耳)。將反應混合物於 75°C 下攪拌 15 小時。添加另外之 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (0.53 克, 3.89 毫莫耳), 並將反應混合物在 75°C 下攪拌 24 小時, 然後冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物層析 (SiO_2 : 連續梯度液, 從 0% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至 15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 以提供部份 C 化合物 (1.56 克, 80% 產率), 為橘色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234.1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=9.34$ Hz, 2H), 4.03-4.20 (m, 4H), 1.57 (d, $J=14.85$ Hz, 3H), 1.30-1.37 (m, 6H).

D.



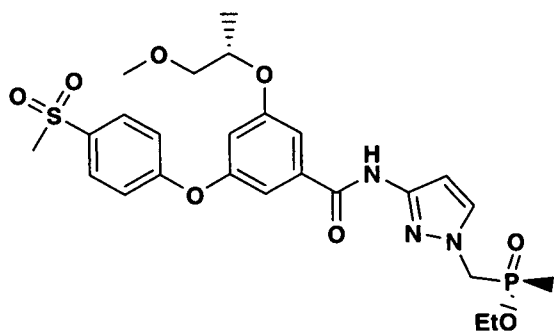
於部份 C 化合物 (1.60 克, 6.86 毫莫耳) 在 MeOH (190 毫升) 中之溶液內, 添加 10% Pd/C (0.730 克, 0.686 毫莫耳)。將反應混合物於 H_2 (氣體) 大氣下攪拌 3 小時。使反應混合物經過

Celite®過濾，並在真空中濃縮濾液。將個別立體異構物於 Chiralcel OJ 管柱上分離(5 公分 x 50 公分，恒定組成條件：在庚烷中之 40% IPA，在 220 毫微米下偵測，50 毫升/分鐘流量)，以提供異構物 D1 (0.59 克，42.3% 產率)，為灰白色固體，與異構物 D2 (0.56 克，40% 產率)，為黃褐色固體。

異構物 D1: $[M+H]^+ = 204.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J=2.19$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.59-3.81 (s, 2H), 1.48 (d, $J=14.50$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 旋光率 = 48.5° .

異構物 D2: $[M+H]^+ = 204.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.27 (m, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 4.32 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 4.01-4.19 (m, 2H), 3.55-3.81 (s, 2H), 1.48 (d, $J=14.50$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 旋光率 = -49.6° .

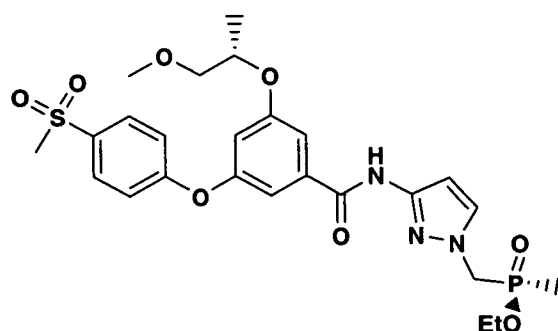
E.



於實例 26 部份 C 化合物 (0.120 克，0.315 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDAC (0.121 克，0.631 毫莫耳)、HOAT (0.086 克，0.631 毫莫耳) 及 DIEA (0.165 毫升，0.946 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並添加部份 D1 化合物 (0.064 克，0.315 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪

拌 18 小時。將反應混合物倒入水(40 毫升)中，並以 EtOAc (3 x 15 毫升)萃取混合物。在真空中濃縮合併之有機萃液。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 20 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供標題化合物 (0.121 克，68.1% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 566.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.24 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.38 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.23 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 2H), 6.96 (d, J=2.19 Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.20 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.56 (dd, J=16.25, 8.35 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=15.82, 8.35, 9.67 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (d, J=14.5 Hz, 3H), 1.39-1.29 (m, 6H).

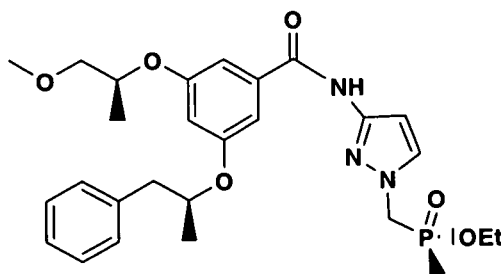
實例 61



於實例 26C 酸 (0.120 克，0.315 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDAC (0.121 克，0.631 毫莫耳)、HOAT (0.086 克，0.631 毫莫耳) 及 DIEA (0.165 毫升，0.946 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並添加實例 60 部份 D2 化合物

(0.064 克，0.315 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後倒入水(40 毫升)中。以 EtOAc (3 x 15 毫升)萃取混合物；在真空中濃縮合併之有機萃液。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 20 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供標題化合物 (0.117 克，65.4% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 566.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.22 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.37 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.22 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.96 (d, J=2.63 Hz, 1H), 6.85 (t, J=2.20 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.56 (dd, J=16.25, 8.35 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=15.82, 8.35, 9.67 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (d, J=14.5 Hz, 3H), 1.38-1.29 (m, 6H).

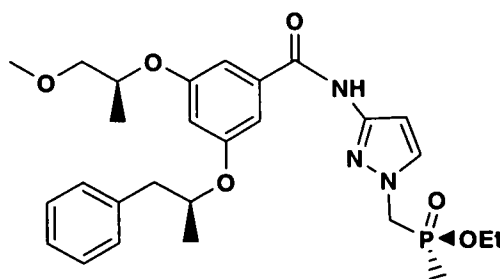
實例 62



於實例 33 部份 A 酸 (0.030 克，0.087 毫莫耳) 在 DMF (2.0 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDAC (0.033 克，0.174 毫莫耳)、HOAt (0.024 克，0.174 毫莫耳) 及 DIEA (0.046 毫升，0.261 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加實例 60 部份 D1 化合物 (0.018 克，0.087 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下

攪拌 18 小時，接著倒入水 (20 毫升) 中。將混合物以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取；使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 μ C18 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 100% A 至 100% B，歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供標題化合物 (0.034 克，克，74.8% 產率)，為黏性灰白色固體。[M+H]⁺ = 530.4；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： δ 9.16 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.65 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.06 (t, J=1.65 Hz, 1H), 7.03 (t, J=1.65 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), 6.64 (t, J=2.2 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.57 (dd, J=10.45 Hz, J=6.04 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=9.89 Hz, J=3.85 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.74 Hz, J=6.04 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.75 Hz, J=6.05 Hz, 1H), 1.53 (d, J=14.84 Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 9H).

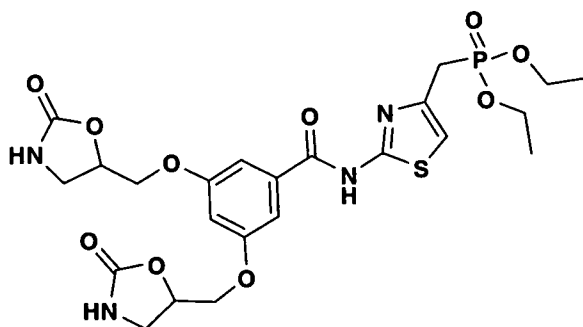
實例 63



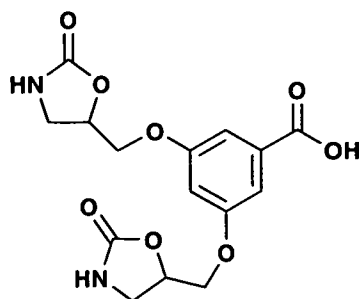
於實例 33 部份 A 酸 ((0.030 克，0.087 毫莫耳) 在 DMF (2.0 毫升) 中之室溫溶液內，添加 EDAC (0.033 克，0.174 毫莫耳)、HOAt (0.024 克，0.174 毫莫耳) 及 DIEA (0.046 毫升，0.261 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加實例 60

部份 D2 化合物 (0.018 克, 0.087 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 18 小時, 接著倒入水 (20 毫升) 中。以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取混合物, 並使合併之有機萃取液脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 μC18 21.2 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 100% A 至 100% B, 歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下保持 2 分鐘, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA), 以提供標題化合物 (0.03626 克, 79% 產率), 為黏性白色固體。[M+H]⁺ = 530.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.17 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 5H), 7.06 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), 6.64 (t, J=2.2 Hz, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.57 (dd, J=9.90 Hz, J=6.04 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=10.44 Hz, J=3.38 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.74 Hz, J=6.59 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.75 Hz, J=6.05 Hz, 1H), 1.52 (d, J=14.29 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 9H).

實例 64

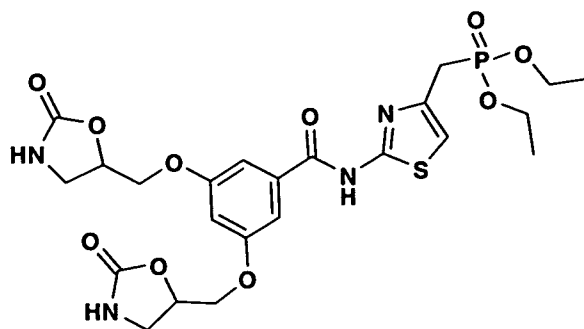


A.



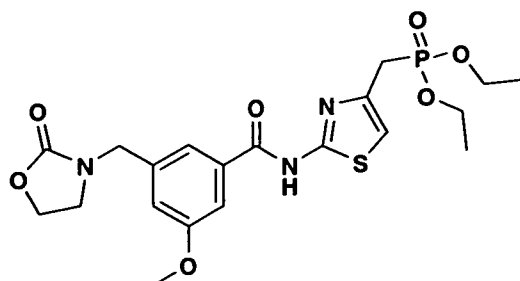
將 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (350 毫克，2.082 毫莫耳)、5-(氯基甲基)四氫呋唑-2-酮 (1.0 克，7.38 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (5.75 克，41.6 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之混合物於 $80^\circ C$ 下攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫，並過濾。以 EtOAc 洗滌濾餅，並在真空中濃縮合併之濾液，而得褐色油。使粗製雙-烷基化之苯甲酸甲酯溶於 THF (1 毫升) 中，並添加 1N NaOH 水溶液 (1 毫升，1.00 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 18 小時，接著在真空中濃縮。使殘留物以 TFA 酸化，然後藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得部份 A 化合物 (83 毫克，9% 產率)，為紅色固體。
 $[M+H]^+ = 353.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 3.56 (dd, $J=8.79, 6.60$ Hz, 2H) 3.75 (t, $J=9.07$ Hz, 2H) 4.10-4.30 (m, 4H) 4.96-5.07 (m, 2H) 6.77-6.85 (m, 0H) 7.22 (d, $J=2.75$ Hz, 2H).

B.

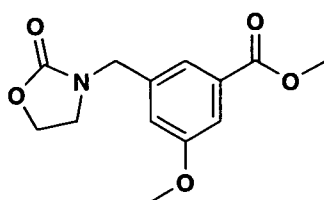


將部份 A 化合物 (13 毫克, 0.037 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (23 毫克, 0.037 毫莫耳)、HOAt (10 毫克, 0.072 毫莫耳)、EDCI (20 毫克, 0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 21°C 下攪拌 18 小時。以 EtOAc (1 毫升) 稀釋反應混合物, 並以 1N HCl 水溶液 (1 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 30% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 而得標題化合物 (12.5 毫克, 58.0% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 585.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, J=7.15 Hz, 6H) 3.35 (d, J=21.44 Hz, 2H) 3.63 (dd, J=8.25, 6.60 Hz, 2H) 3.79 (t, J=8.79 Hz, 2H) 4.11-4.20 (m, 4H) 4.21-4.37 (m, 4H) 4.96-5.04 (m, 2H) 5.76 (寬廣 s., 2H) 6.80 (寬廣 s., 1H) 7.04 (d, J=3.85 Hz, 1H) 7.44 (s, 2H).

實例 65

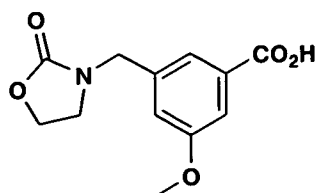


A.



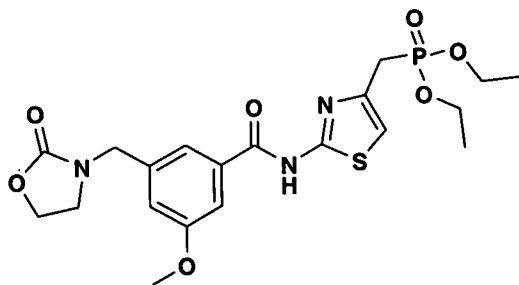
將 NaH (70 毫克，在油中之 60% 懸浮液，1.750 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之懸浮液，於 0°C 及 N₂ (氣體) 下攪拌 15 分鐘。使反應物冷卻至 -30°C，並添加四氫呋啶-2-酮 (125 毫克，1.436 毫莫耳)。將混合物在 -30°C 下攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌 30 分鐘。使混合物再一次冷卻至 -30°C，且添加 3-(溴基甲基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (200 毫克，0.772 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌 5 天，接著冷卻至 -30°C，並添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 毫升)。以 EtOAc (2 x 5 毫升) 逆萃取水層，並使合併之有機萃取液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，且在真空中濃縮。使殘留物層析 [SiO₂；EtOAc/己烷 (1:1)]，而得部份 A 化合物 (184 毫克，90% 產率)，為透明油。[M+H]⁺ = 266.01；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, J=7.70 Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.33 (t, J=7.70 Hz, 2H) 4.44 (s, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.54 (s, 1H).

B.



將部份 A 化合物 (50 毫克，0.188 毫莫耳) 與 NaOH (1 毫升，1.00 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後以 1N HCl 水溶液 (0.5 毫升) 酸化。過濾混合物，及在真空中濃縮；使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 B 化合物，為白色固體 (42 毫克，0.167 毫莫耳，89%)。[M+H]⁺ = 251.98；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.53 (t, J=8.24 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (t, J=8.24 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.09 (t, J=1.65 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.75, 1.10 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H).

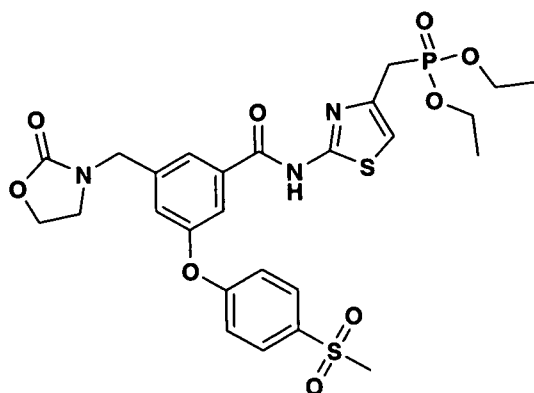
C.



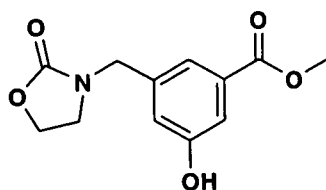
將部份 B 化合物 (12 毫克，0.048 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (11.95 毫克，0.048 毫莫耳)、HOAt (10 毫克，0.072 毫莫耳)、DIPEA (0.2 毫升，1.148 毫莫耳) 及 EDCI (20 毫克，0.500

毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後以 EtOAc (1 毫升) 稀釋，並以 1N HCl 水溶液 (1 毫升) 洗滌。在真空中移除揮發性物質。使粗製殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得標題化合物，為透明油 (20 毫克，87% 產率)。
 $[M+H]^+ = 483.99$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, J=7.15 Hz, 6H), 3.36 (d, J=21.44 Hz, 2H), 3.52 (s, J=8.24, 8.24 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.12-4.22 (m, J=7.35, 7.35, 7.28, 7.15 Hz, 4H) 4.33 (t, J=8.25 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.05 (d, J=3.30 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.20 Hz, 1H).

實例 66



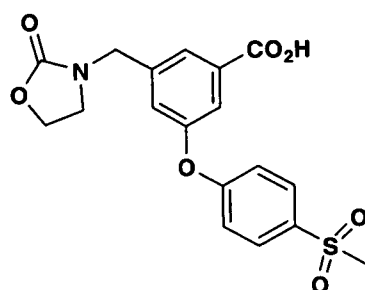
A.



於實例 64 部份 B 化合物 (177 毫克，0.667 毫莫耳) 在 DCM (1

毫升)中之 0°C 溶液內，添加 BBr_3 (1 毫升，1.000 毫莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌 24 小時，然後在真空中移除揮發性物質。使殘留物溶於 MeOH (3 毫升)中，並將 pH 值以飽和 NaHCO_3 水溶液調整至 pH~4。藉過濾移除固體，並在真空中濃縮濾液。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得部份 A 化合物 (67 毫克，40% 產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.19$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.52 (t, $J=8.24$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.34 (t, $J=8.24$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

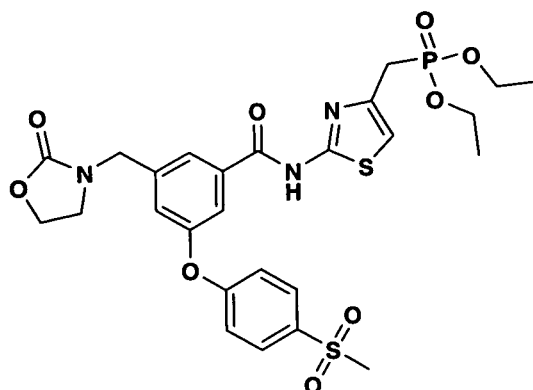
B.



將部份 A 化合物 (67 毫克，0.267 毫莫耳)、1-氟基-4-(甲磺酰基)苯 (50 毫克，0.287 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (300 毫克，2.171 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液，於 100°C 下，在密封管中攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。濾出固體，並在真空中濃縮濾液。使殘留物以 TFA 酸化，接著藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10

分鐘+在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 B 化合物 (73 毫克，69.9% 產率)，為白色固體。
 $[M+H]^+ = 392.01$ ；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.12 (s, 3H), 3.57 (t, J=8.24 Hz, 2H), 4.36 (t, J=8.24 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.79 Hz, 2H).

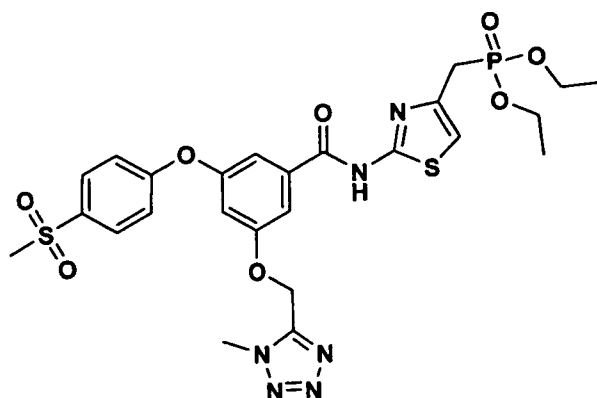
C.



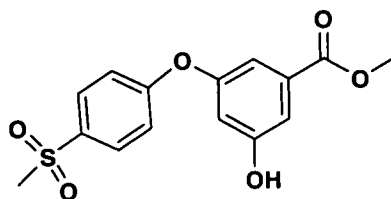
將部份 B 化合物 (15 毫克，0.038 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (9.59 毫克，0.038 毫莫耳)、HOAt (10 毫克，0.072 毫莫耳)、EDCI (20 毫克，0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升，1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時。以 EtOAc (1 毫升) 稀釋混合物，並以 1N HCl 水溶液 (1 毫升) 洗滌。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘+在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (17 毫克，70% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 624.2$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (1.32 (t, J=7.15 Hz,

6H), 3.07 (s, 3H), 3.33 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=7.70$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J=8.25, 7.15$ Hz, 4H), 4.35 (t, $J=8.24$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.05 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.76 (t, $J=1.65$ Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 3H).

實例 67



A.



將 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (10 克, 59.5 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (13 克, 94 毫莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之混合物於 $120^\circ C$ 下攪拌 2 小時。添加 1-氟基-4-(甲磺醯基)苯 (5 克, 28.7 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液, 並將反應物在 $120^\circ C$ 下再攪拌 24 小時。過濾反應混合物, 並以 DMF (50 毫升) 沖洗所形成之濾餅。在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物於 EtOAc (100 毫升) 與 1N HCl 水溶液 (100 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (50 毫升 x 3) 萃取水層, 並將合併之有機萃液以水洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 且在真空中濃縮。使粗製殘留物層析 (SiO_2 ; EtOAc/ 己烷 1: 3), 而得部份 A 化合物 (4 克, 43% 產率), 為

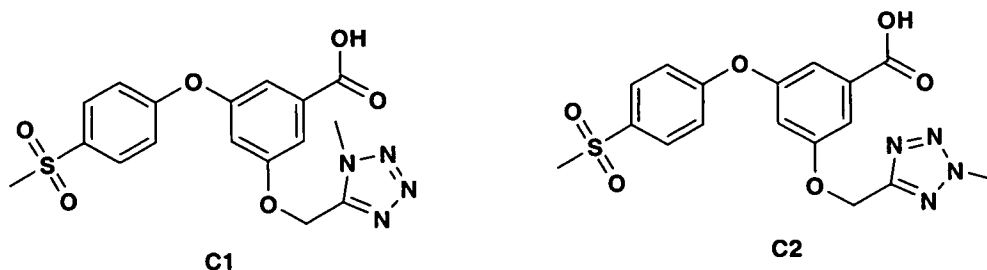
黃色固體。 $[M+H]^+ = 323.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.80 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.79$ Hz, 2H).

B.



在 0°C 下，於 5-(氯基甲基)-2H-四唑 (0.5 克，4.22 毫莫耳) 在 Et_2O (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加製自 1-甲基-3-硝基-1-亞硝基胍 (700 毫克，4.76 毫莫耳) 與 40% KOH 水溶液 (4 克，28.5 毫莫耳，10 毫升水) 之 CH_2N_2 在 Et_2O (5 毫升) 中之溶液。使反應溶液於添加期間保持在 0°C 下，並將反應物在室溫下攪拌 1 小時，然後使用空氣流濃縮。於真空中移除殘留溶劑，而得部份 B 異構化合物，為黃色油類 (400 毫克，71.5% 產率)。

C.



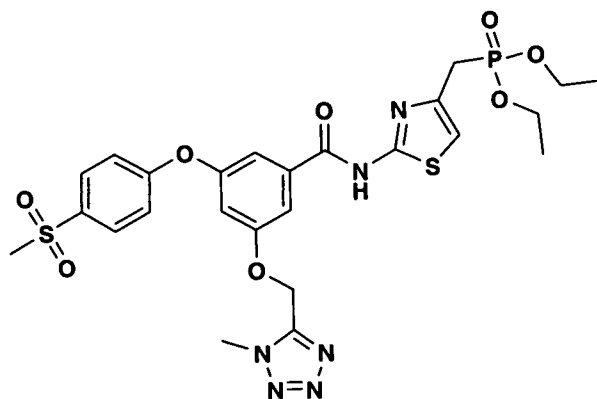
將部份 A 化合物 (100 毫克，0.310 毫莫耳)、部份 B 化合物 (41.1 毫克，0.310 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (300 毫克，2.17 毫莫耳) 之混合物，於 100°C 下，在密封管中攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。以 EtOAc (5 毫升) 稀釋反應混合物，並以 H_2O (5 毫升 $\times$ 2) 洗滌；使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得

黃色油。將此粗製甲酯在 1N NaOH 水溶液 (0.5 毫升，0.500 毫莫耳) 與 THF (1 毫升) 中攪拌 2 小時。使反應物在真空中濃縮，並以 TFA 酸化。將兩種異構物藉預備之 HPLC 分離 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 C1 化合物 (40 毫克，31% 產率)，為白色固體，與部份 C2 化合物 (72 毫克，57% 產率)，為白色固體。

部份 C1 化合物： $[M+H]^+ = 405.1$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.79 Hz, 2H), 13.35 (s, 1H).

部份 C2 化合物： $[M+H]^+ = 405.1$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.18 (d, J=5.50 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.79 Hz, 2H), 13.30 (s, 1H).

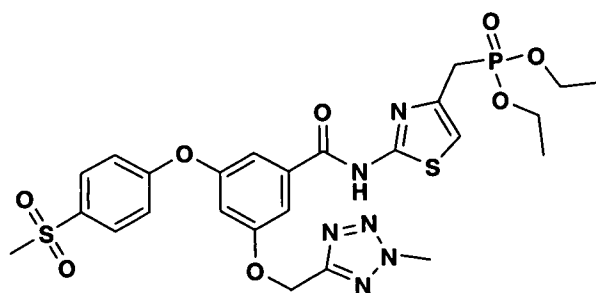
D.



將部份 C1 化合物 (12 毫克，0.030 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (7.43 毫克，0.030 毫莫耳)、HOAt (10 毫克，0.072 毫莫耳)、EDCI (20 毫克，0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升，1.148

毫莫耳)在DMF (0.5 毫升)中之混合物於25°C下攪拌18小時。以EtOAc (1 毫升)稀釋反應混合物，並以1N HCl水溶液(1 毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在220 毫微米下偵測；流率= 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從30% A至100% B，歷經10分鐘+在100% B下之1分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物(12 毫克，64%產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 636.99$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J=6.87$ Hz, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.29 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 4.08-4.17 (m, $J=7.56, 7.56, 7.42, 7.15$ Hz, 4H), 4.18 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.79$ Hz, 2H).

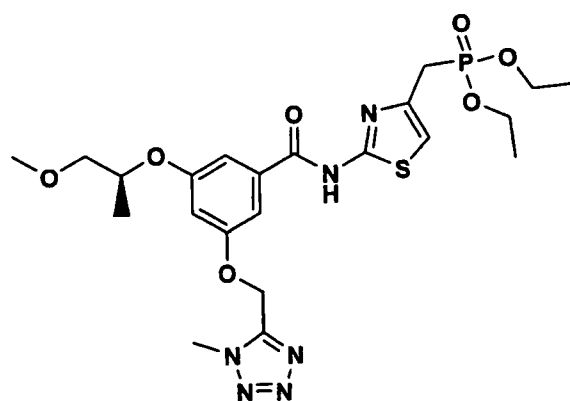
實例 68



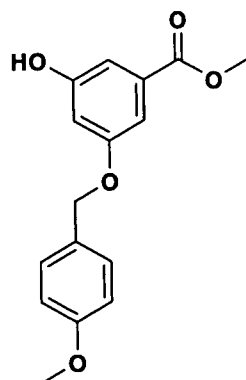
將實例 67 部份 C2 化合物(12 毫克，0.030 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物(7.43 毫克，0.030 毫莫耳)、HOAt(10 毫克，0.072 毫莫耳)、DIPEA(0.2 毫升，1.148 毫莫耳)及 EDCI(0.500 毫升，0.500 毫莫耳)在DMF (0.5 毫升)中之混合物於25°C下攪拌18 小時。將反應混合物以EtOAc (1 毫升)稀釋，並以1N HCl水溶液(1 毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空

中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex AXIA 5微米C18 30 x 100毫米管柱；在220毫微米下偵測；流率=40毫升/分鐘；連續梯度液，從30% A至100% B，歷經10分鐘+在100% B下之1分鐘保持時間，其中，A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA，且B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)，而得標題化合物(10毫克，53%產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 637.00$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, J=7.15 Hz, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (d, J=21.44 Hz, 2H), 4.07-4.17 (m, J=7.35, 7.35, 7.28, 7.15 Hz, 4H), 4.39 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.79 Hz, 2H).

實例 69



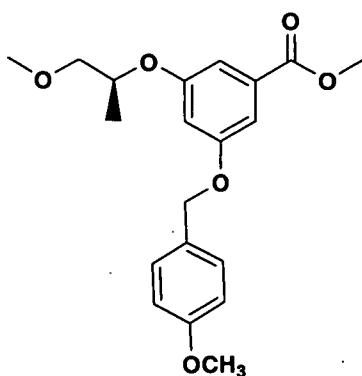
A.



將1-(溴基甲基)-4-甲氧基苯(2.151毫升，14.92毫莫耳)、3,5-

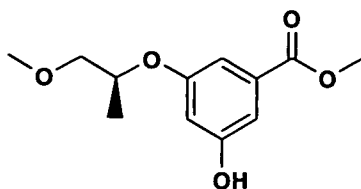
二羥基苯甲酸甲酯(5克, 29.7毫莫耳)及 K_2CO_3 (12.33克, 89毫莫耳)在MeCN(100毫升)中之混合物於80°C下攪拌3天。將反應物以水(50毫升)稀釋, 以12N HCl(30毫升)酸化至pH~2, 並以EtOAc(20毫升x 3)萃取。使合併之有機萃液以水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 : EtOAc/己烷 1: 3), 而得部份A化合物(3.0克, 35%產率), 為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.66 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.35$ Hz, 2H).

B.



於 Ph_3P (1.820克, 6.94毫莫耳)、部份A化合物(1克, 3.47毫莫耳)及(R)-1-甲氧基丙-2-醇(0.365毫升, 4.16毫莫耳)在無水THF(5毫升)中之0°C溶液內, 添加DIAD(1.012毫升, 5.20毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌18小時。在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物層析(SiO_2 ; EtOAc/己烷, 1: 5), 而得粗製部份B化合物(1.7克, 136%), 將其使用於下一步驟中, 無需進一步純化。

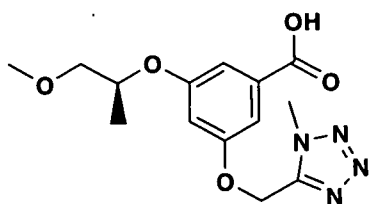
C.



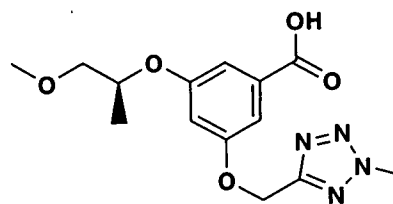
將粗製部份 B 化合物 (1.75 克，4.86 毫莫耳) 與 TFA (3 毫升，38.9 毫莫耳) 在無水 DCM (5 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除揮發性物質，並使殘留物層析 (SiO_2 ; EtOAc/己烷 1:5)，而得部份 C 化合物 (407 毫克，35%)，為透明油。

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.27$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (d, $J=6.05$ Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95 (寬廣 s., 1H), 6.65 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=5.22, 1.37$ Hz, 2H).

D.



D1



D2

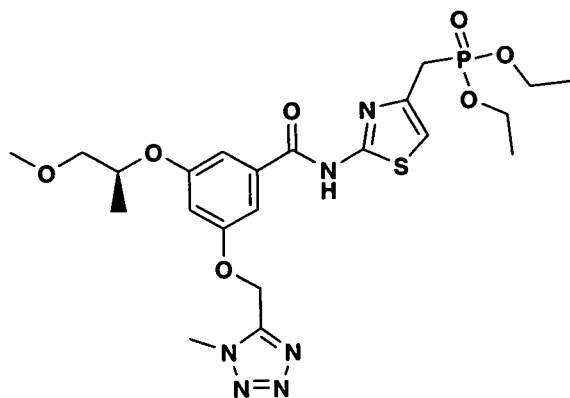
將部份 C 化合物 (300 毫克，1.249 毫莫耳)、實例 67 部份 B 化合物 (166 毫克，1.249 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (300 毫克，2.171 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之混合物，於 100°C 下，在密封管中攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。濾出固體，並在真空中濃縮濾液。使殘留物以 TFA 酸化，並將兩種異構物藉預備之 HPLC 分離 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O ：

TFA)，而得部份 D1 化合物 (160 毫克，40% 產率)，為白色固體，與部份 D2 化合物 (33 毫克，8.2% 產率)，為白色固體。

部份 D1 化合物： $[M+H]^+ = 323.15$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (d, $J=6.05$ Hz, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.57-4.67 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.82 (t, $J=2.47$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=2.20$, 1.10 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H).

部份 D2 化合物： $[M+H]^+ = 323.18$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J=6.05$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.86 (t, $J=2.47$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=2.20$, 1.10 Hz, 1H).

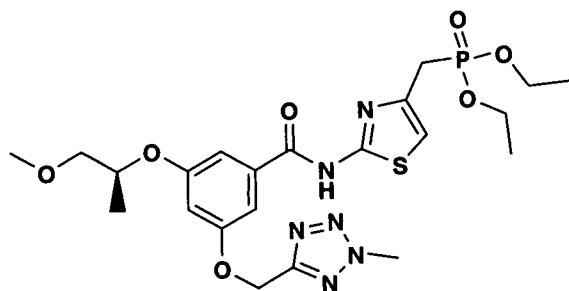
E.



將部份 D1 化合物 (15 毫克，0.047 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (11.65 毫克，0.047 毫莫耳)、HOAt (10 毫克，0.072 毫莫耳)、EDCI (20 毫克，0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升，1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時。以 EtOAc (1 毫升) 稀釋反應混合物，並以 1N HCl 水溶液 (1 毫升) 洗滌。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續

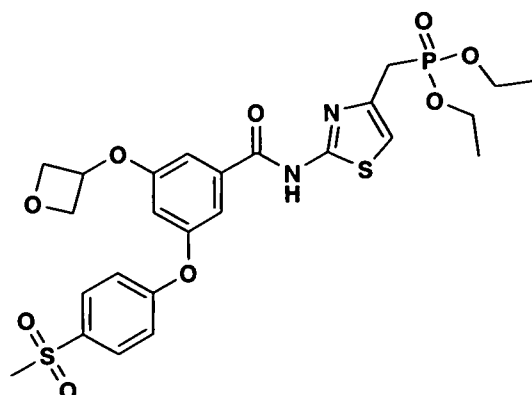
梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (13 毫克，50% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 555.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.35 (m, 9H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.09-4.19 (m, 7H), 4.74 (td, J=6.19, 3.79 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.84 (t, J=2.15 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.47 (t, J=1.77 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.02, 1.52 Hz, 1H).

實例 70

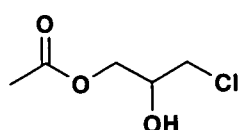


標題化合物 (10 毫克；58% 產率；無色油) 係採用實例 69 部份 E 中所述之程序合成而得，惟於順序中使用實例 69 部份 D2 代替實例 69 部份 D1。[M+H]⁺ = 555.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.37 (m, 9H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.47-3.62 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 4H), 4.38 (s, 3H), 4.71 (td, J=6.19, 4.04 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.86 (t, J=2.27 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.52 Hz, 1H).

實例 71

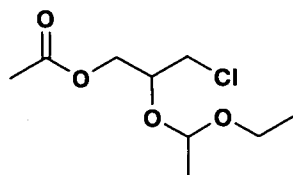


A.



於 FeCl_3 (100 毫克，0.62 毫莫耳) 在 HOAc (68.8 毫升，1202 毫莫耳) 中之溶液內，添加 2-(氯基甲基)環氧乙烷 (111.2 克，1202 毫莫耳)，並攪拌，歷經 10 分鐘期間。將混合物在 70°C 下加熱，並攪拌 24 小時，然後冷卻至室溫，且過濾，而得部份 A 化合物 (183 克，100% 產率)，為黃色油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.11 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.21 (t, $J=4.83$ Hz, 2H).

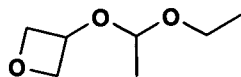
B.



於粗製部份 A 化合物 (183 克，1202 毫莫耳) 中，添加 pTsOH (1 克，5.26 毫莫耳)，接著逐滴添加 乙基乙烯基醚 (118 毫升，1232 毫莫耳)，歷經 2 小時期間。使燒瓶冷卻，以保持反應溫度為 $35-37^\circ\text{C}$ 。於添加完成後，將混合物在 $40-45^\circ\text{C}$ 下加熱

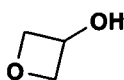
18 小時，然後冷卻至室溫，而得粗製部份 B 化合物 (270 克，100%)，為紅色液體。

C.



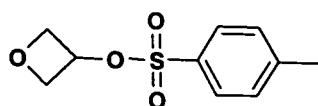
於 NaOH (110 克，2750 毫莫耳) 在水 (110 毫升) 中之 110°C 溶液內，添加部份 B 化合物 (270 克，1202 毫莫耳)，歷經 1.5 小時期間。使反應混合物再回流 4 小時，然後冷卻至室溫，並用水 (110 毫升) 洗滌。以 DCM (110 毫升) 萃取水層，並使合併之有機萃液在真空中濃縮，而得褐色油。蒸餾 (沸點 = 45-50°C @ 0.5 毫米 Hg)，獲得部份 C 化合物 (15 克，8.5%)，為透明油。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=5.50$ Hz, 3H), 3.44 (dd, $J=9.34, 7.15$ Hz, 1H), 3.56 (q, $J=7.15$ Hz, 1H), 4.55-4.84 (m, 4H).

D.



使部份 C 化合物 (15 克，103 毫莫耳) 在 MeOH (5.26 毫升，125 毫莫耳) 中之溶液冷卻至 15-18°C，並添加 p-TsOH (100 毫克，0.581 毫莫耳)，且攪拌。將反應混合物攪拌 45 分鐘，然後添加 NaHCO_3 (50 毫克，0.595 毫莫耳)。於 35-40°C (0.1 毫米 Hg) 下蒸餾，獲得粗製部份 D 化合物 (7.0 克，95%)，為透明油。

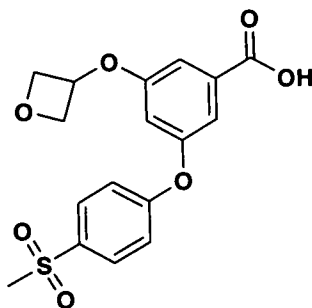
E.



於部份 D 化合物 (7 克，94 毫莫耳) 與 p-TsCl (12.8 克，67.1 毫

莫耳)在水(15 毫升)中之經充分攪拌 50°C 溶液內，逐滴添加 NaOH (2.69 克，67.1 毫莫耳)在水(15 毫升)中之溶液。將反應物在 50°C 下加熱 1 小時，然後冷卻至室溫，並添加甲苯(10 毫升)。以甲苯(5 毫升 x 2)萃取水層。將合併之有機萃液以濃 NH₄OH (3x) 與水(2x)洗滌，接著在真空中濃縮。將己烷(50 毫升)添加至殘留物中，且形成固體，將其藉過濾收集，然後在真空中乾燥 1 小時，而得部份 E 化合物(10 克，65% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 229.1$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.46 (s, 3H), 4.64-4.75 (m, 4H), 5.27-5.34 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.25 Hz, 2H).

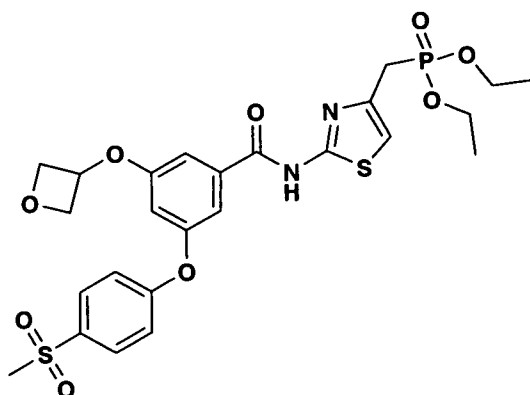
F.



將實例 67 部份 A 化合物(450 毫克，1.396 毫莫耳)、部份 E 化合物(500 毫克，2.190 毫莫耳)及 K₂CO₃(2.7 克，19.54 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之混合物，於密封管中，在 110°C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。過濾反應物，以 DMF 洗滌固體，並在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物以 TFA 中和，並藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率=40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘+100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1

MeOH: H₂O: TFA), 而得部份F化合物(220毫克, 42%產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 365.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3H), 4.78 (dd, J=7.15, 4.95 Hz, 2H), 5.02 (t, J=6.87 Hz, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 6.75 (t, J=1.92 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.24 Hz, 2H).

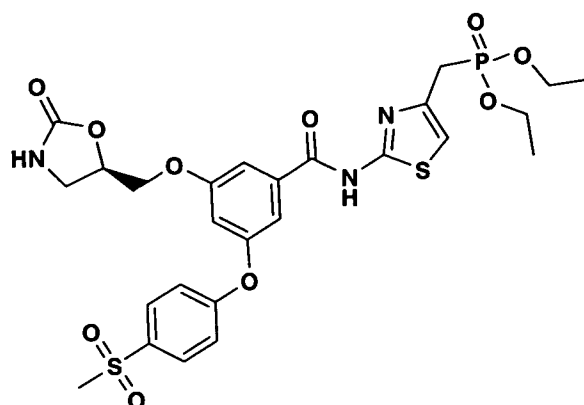
G.



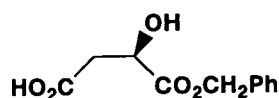
將部份F化合物(14毫克, 0.038毫莫耳)、實例13部份E化合物(9.62毫克, 0.038毫莫耳)、HOAt(10毫克, 0.072毫莫耳)、EDCI(20毫克, 0.500毫莫耳)及DIPEA(0.2毫升, 1.148毫莫耳)在DMF(0.5毫升)中之混合物於40°C下攪拌18小時, 然後冷卻至室溫。使反應混合物於EtOAc(1毫升)與1N HCl水溶液(1毫升)之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na₂SO₄), 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex AXIA 5微米 C18 30 x 100毫米管柱; 在220毫微米下偵測; 流率=40毫升/分鐘; 連續梯度液, 從30% A至100% B, 歷經10分鐘+在100% B下之1分鐘保持時間, 其中, A=90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, 且B=90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA), 而得標題化合物(13毫克, 55.6%產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 597.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, J=7.03 Hz, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.34

(d, $J=21.09$ Hz, 2H), 4.04-4.16 (m, 4H), 4.75 (dd, $J=7.47, 4.83$ Hz, 2H), 5.05 (t, $J=6.81$ Hz, 2H), 5.36-5.45 (m, $J=5.49, 5.38, 5.33, 5.33$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=3.52$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (s, $J=1.76, 1.76$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.23$ Hz, 2H).

實例 72

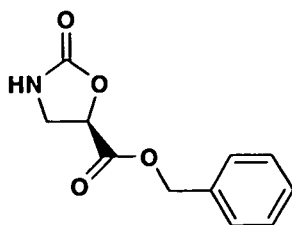


A.



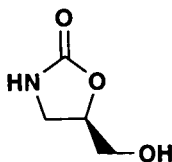
於 0°C 下，將預先冷卻之 TFAA (25 毫升，177 毫莫耳) 添加至 D-蘋果酸 (5 克，37.3 毫莫耳) 中，並攪拌。將此懸浮液在室溫下攪拌 2 小時，然後於真空中濃縮。添加無水苺醇 (25 毫升，240 毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜。在真空中移除揮發性物質 (苺醇與 TFAA)。使殘留物層析 [SiO_2 ；EtOAc/己烷 (1:1 + 0.5% TFA)]，而得部份 A 化合物 (7.9 克，94% 產率)，為無色油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.80-2.96 (m, 2H), 4.55 (dd, $J=6.19, 4.42$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H); $[\alpha] = +12.19@1.4\%$ w/v，於 DMF 中，在 589 毫微米下。

B.



於部份 A 化合物 (7.9 克, 35.2 毫莫耳) 與 Et_3N (5.6 毫升, 40.2 毫莫耳) 在甲苯 (120 毫升) 中之溶液內, 慢慢添加 Ph_2PON_3 (8.64 毫升, 40.0 毫莫耳), 歷經 ~30 分鐘。使反應混合物回流 2 小時, 在 70°C 下攪拌 2 小時, 然後冷卻至室溫, 並於室溫下攪拌 3 天。在真空中移除揮發性物質; 使殘留物溶於水中, 並以 EtOAc (20 毫升 $\times$ 3) 萃取。將合併之有機萃液以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物層析 [SiO_2 ; EtOAc /己烷 (1:1)], 而得部份 B 化合物 (2.28 克, 27.5% 產率), 為淡色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222.16$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58-3.73 (m, 1H), 3.86 (t, $J=9.35$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J=9.60, 5.56$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=1.77$ Hz, 2H), 6.40 (寬廣 s., 1H), 7.36 (s, 5H); $[\alpha] = -4.56@ 1.2\%$ w/v, 於 DMF 中, 在 589 毫微米下。

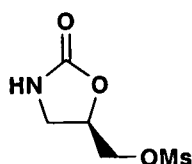
C.



於部份 B 化合物 (2.28 克, 10.31 毫莫耳) 在 EtOH (50 毫升) 中之 0°C 懸浮液內, 慢慢添加 NaBH_4 (0.390 克, 10.31 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 3 小時, 然後溫熱至室溫, 並添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 毫升)。將反應物攪拌 30 分鐘, 接著濾出固體, 並在真空中濃縮濾液。使殘留物層析 (SiO_2 ; EtOAc /

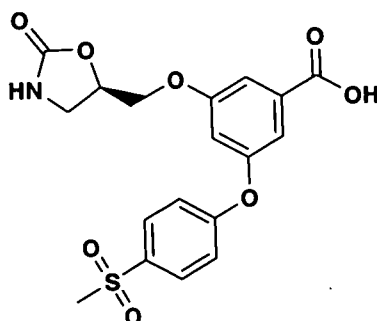
MeOH, 5 : 1), 而得部份 C 化合物 (0.966 克, 80% 產率), 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (t, J=7.70 Hz, 1H), 3.41-3.57 (m, 3H), 4.52 (dt, J=15.39, 4.67 Hz, 1H), 5.06 (t, J=5.77 Hz, 1H), 7.39 (寬廣 s., 1H); [α] = -33.11@ 1.1% w/v, 於 EtOH 中, 在 589 毫微米下。

D.



於部份 C 化合物 (966 毫克, 8.25 毫莫耳) 與吡啶 (10 毫升, 124 毫莫耳) 在 DCM (15 毫升) 中之 -5°C 溶液內, 慢慢添加 MsCl (0.8 毫升, 10.27 毫莫耳), 歷經 1 小時。於 3 小時後, 將揮發性物質於最低溫度下, 在真空中移除。使殘留物層析 (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5 v/v), 而得部份 D 化合物 (1.5 克, 93% 產率), 為無色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21-3.27 (m, 4H), 3.58 (t, J=9.34 Hz, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 7.63 (寬廣 s., 1H); [α] = -33.93@ 0.55% w/v, 於 EtOH 中, 在 589 毫微米下。

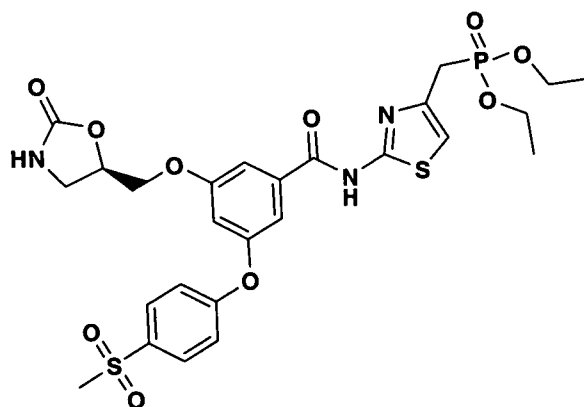
E.



將實例 26 部份 A 化合物 (400 毫克, 1.241 毫莫耳)、部份 D

化合物 (242 毫克, 1.241 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (2.7 克, 19.54 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 $110^\circ C$ 下攪拌 18 小時, 然後冷卻至室溫, 並過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物以 TFA 中和, 接著藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 30% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA), 而得部份 E 化合物 (260 毫克, 51.4% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 408.1; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.12 (s, 3H), 3.55 (dd, J=9.01, 6.37 Hz, 1H), 3.75 (t, J=9.23 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 6.98 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.23 Hz, 2H); [a] = -23.97@ 1.4% w/v, 於 MeOH 中, 在 589 毫微米下。

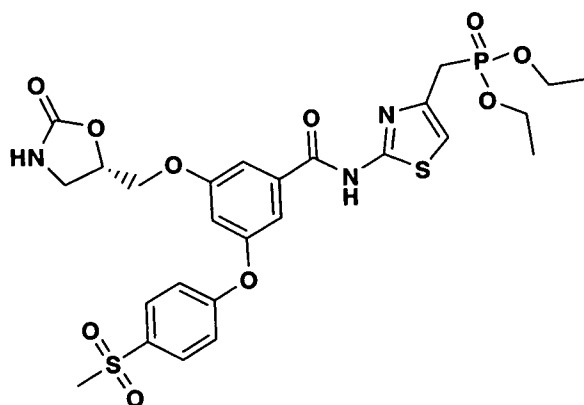
F.



將部份 E 化合物 (20 毫克, 0.049 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (12.29 毫克, 0.049 毫莫耳)、HOAt (10 毫克, 0.072 毫莫耳)、EDCI (20 毫克, 0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 $25^\circ C$ 下攪拌 18 小時。在真空

中移除揮發性物質，並使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得標題化合物 (17 毫克，51.4% 產率)，為白色固體。
 $[M+H]^+ = 640.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (td, J=7.07, 5.05 Hz, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (d, J=21.22 Hz, 2H), 3.64 (dd, J=8.84, 6.32 Hz, 1H), 3.82 (t, J=8.97 Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.38 (d, J=4.55 Hz, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 6.12 (寬廣 s., 1H), 6.93 (t, J=2.27 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.50 (dd, J=2.15, 1.39 Hz, 1H), 7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.84 Hz, 2H)；e.e.=98.2% (Chiralpak AS，250 x 4.6 毫米內徑；10 微米，RT，60% (50/50 MeOH-EtOH)：40% 庚烷，1 毫升 / 分鐘)

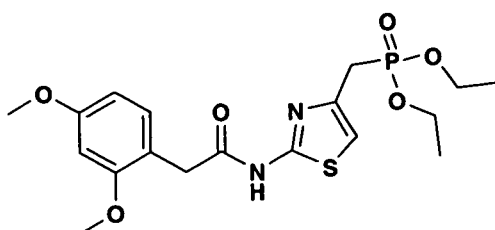
實例 73



標題化合物 (22 毫克；58% 產率；白色固體) 係採用如實例 72 中所述之相同程序，合成自 L-蘋果酸。 $[M+H]^+ = 640.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, J=7.07 Hz, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.38 (d, J=21.47 Hz, 2H), 3.64 (dd, J=8.84, 6.57 Hz, 1H), 3.81 (t, J=8.97 Hz, 1H),

4.17 (dd, $J=8.21, 7.20$ Hz, 3H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.91 (寬廣 s., 1H), 6.96 (t, $J=2.15$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.15 (dq, $J=8.84, 4.80$ Hz, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (t, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.93 (dq, $J=8.84, 4.80$ Hz, 1H); e.e. (對掌異構物過量) = 99.9% (Chiralpak AS, 250 x 4.6 毫米內徑; 10 微米, RT, 60% (50/50 MeOH-EtOH): 40% 庚烷, 1 毫升/分鐘)

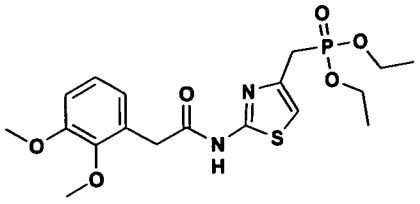
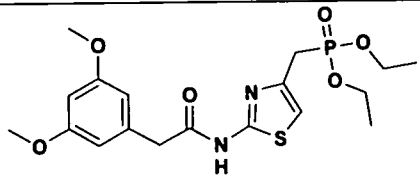
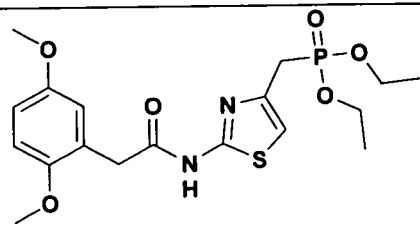
實例 74



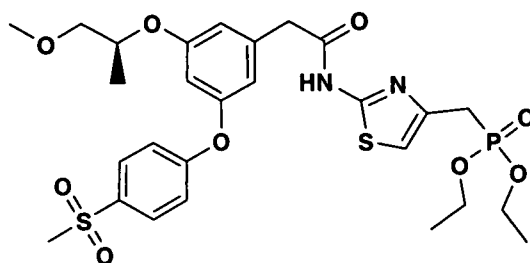
將 2-(2,4-二甲氧基苯基)醋酸 (20 毫克, 0.12 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (25 毫克, 0.1 毫莫耳)、HOAt (20 毫克, 0.015 毫莫耳)、EDCI (25 毫克, 0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時。在真空中濃縮反應混合物, 並使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 30% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間, 其中, A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, 且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA), 而得標題化合物 (2.6 毫克, 6% 產率), 為黃色油。
 $[M+H]^+ = 429.4$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, $J=7.03$ Hz, 6H), 3.25-3.34 (d, $J=21.53$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.09-4.18 (m, 4H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.91 (d, $J=3.52$ Hz, 1H), 7.15 (d, 1H);

實例 75 至 77

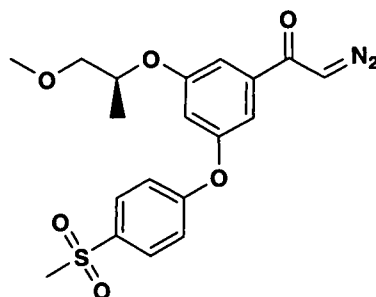
下述實例係以如實例 74 之相同方式製成：

實例 #	結構	$[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	產量與說明
75		429.4	δ 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 6H), 3.27 (d, $J=21.09$ Hz, 2H), 3.83-3.91 (m, 8H), 4.04-4.17 (m, 4H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.01-7.08 (m, 1H)	8.3 毫克 (19% 產率); 黃色油
76		429.4	(1.27 (t, $J=7.03$ Hz, 6H), 3.25 (d, $J=21.09$ Hz, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.02-4.12 (m, 4H), 6.40-6.43 (m, 1H), 6.47 (d, $J=2.20$ Hz, 2H), 6.82 (無, 1H)	8.6 毫克 (20% 產率); 黃色油
77		429.4	δ 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 6H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 5H), 4.06-4.14 (m, 4H), 6.82-6.87 (m, 4H)	8.3 毫克 (19% 產率); 黃色油

實例 78

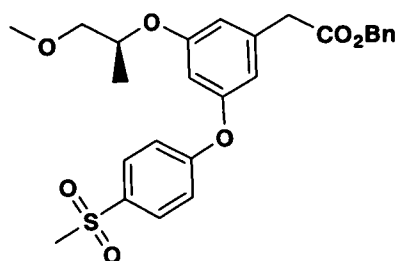


A.



將實例 26C 酸 (146 毫克, 0.384 毫莫耳) 與 $(\text{COCl})_2$ (2 毫升, 在 DCM 中之 2M 溶液, 4 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 18 小時, 然後在真空中濃縮。使粗製氯化醯溶於 Et_2O (5 毫升) 中, 並在 0°C 下逐滴添加至製自 1-甲基-3-硝基-1-亞硝基胍 (735 毫克, 5 毫莫耳) 與 40% KOH 水溶液 (0.8 克, 15 毫莫耳, 2 毫升水) 之 CH_2N_2 在 Et_2O (5 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時, 並在空氣流下濃縮; 在真空中移除殘留溶劑。使殘留物層析 (SiO_2 ; EtOAc/己烷 5:1), 而得部份 A 化合物 (130 毫克, 84% 產率), 為黃色油。
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (d, $J=6.15$ Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.79 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.87 (d, 2H).

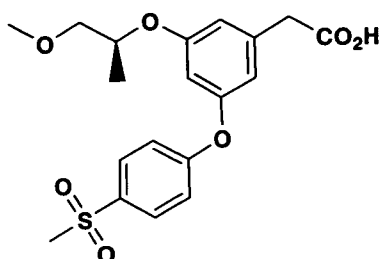
B.



於部份 A 化合物 (130 毫克, 0.321 毫莫耳) 與 BnOH (0.5 毫升, 5 毫莫耳) 在無水 THF (2 毫升) 中之 -25°C 溶液內, 添加 PhCO_2Ag (206.1 毫克, 0.9 毫莫耳) 在 Et_3N (1.67 毫升, 12 毫莫耳) 中之溶液, 歷經 15 分鐘。將反應混合物在室溫下, 於黑暗中攪拌 5 小時。使反應物經過 Celite® 過濾; 在真空中濃縮濾液, 並使殘留物層析 [SiO_2 ; EtOAc/己烷 (2:1)], 而得部份 B 化合物 (130

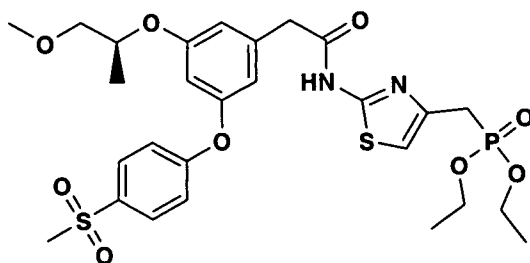
毫克，83.6%)，為透明油。 $[M+H]^+ = 485.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (d, $J=6.15$ Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.45-4.54 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.56 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=1.76$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.23$ Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.86 (d, $J=8.79$ Hz, 2H).

C.



將部份B化合物(130毫克，0.268毫莫耳)與10% Pd-C (20毫克)在EtOAc (10毫升)中之溶液於 H_2 (氣體；60 psi)下攪拌18小時。藉過濾移除觸媒，並使濾液在真空中濃縮，而得部份C化合物(86毫克，81.4%)，為透明油。 $[M+H]^+ = 395.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (d, $J=6.15$ Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.55 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.87 (d, 2H).

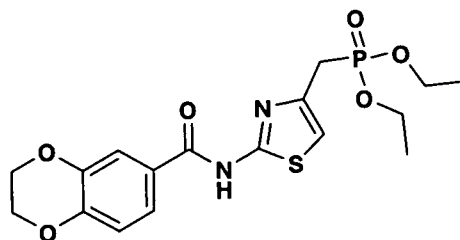
D.



將部份C化合物(43毫克，0.109毫莫耳)與 $(\text{COCl})_2$ (3.0毫升，在DCM中之2M溶液，6毫莫耳)在DCM (3毫升)中之溶液於

室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使粗製氯化鹽溶於 DCM (2 毫升) 中，並添加至實例 13 部份 E 化合物 (37 毫克，0.148 毫莫耳) 與吡啶 (0.2 毫升，2.5 毫莫耳) 在 DCM (3 毫升) 中之 0°C 溶液內，歷經 15 分鐘。將反應物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得標題化合物 (20 毫克，29% 產率)，為黃色油。
 $[M+H]^+ = 627.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.34 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.03-4.15 (m, 4H), 4.46-4.58 (m, 1H), 6.58 (t, J=2.20 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (d, J=3.52 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.88 (d, 2H).

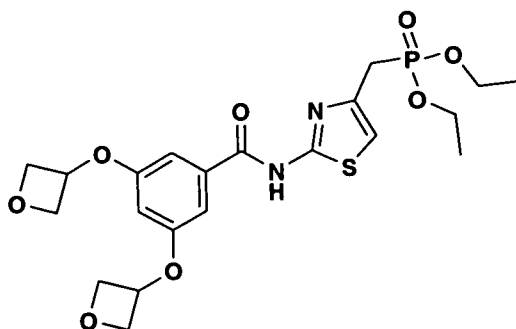
實例 79



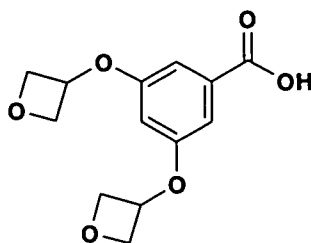
將 2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧陸園烯 -6-羧酸 (20 毫克，0.11 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (20 毫克，0.083 毫莫耳)、HOAt (20 毫克，0.147 毫莫耳)、EDCI (40 毫克，0.21 毫莫耳) 及 DIPEA (40 毫克，0.31 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液於 25°C 下攪拌 18 小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物藉預備之

HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得標題化合物 (8.2 毫克，24% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 413.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, J=7.03 Hz, 6H), 3.27-3.36 (d, J=21.09 Hz, 2H), 4.06-4.16 (m, 4H), 4.28-4.37 (m, 4H), 6.94 (d, J=3.52 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.35 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H).

實例 80



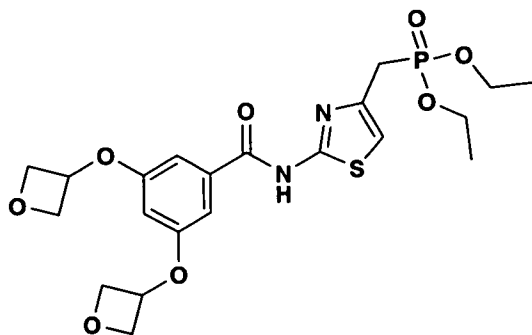
A.



將 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (200 毫克，1.189 毫莫耳)、實例 71 部份 E 化合物 (600 毫克，2.63 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (2 克，14.47 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之混合物，於密封管中，在 115°C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。藉過濾移除固體，並以 DMF 洗滌。在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物以 TFA 中和，並藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管

柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得部份 A 化合物 (60 毫克，19.0%)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 267.2$ ；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.68 (dd, J=7.15, 4.95 Hz, 4H), 5.02 (t, J=6.60 Hz, 4H), 5.26-5.35 (m, 2H), 6.46 (t, J=2.20 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.20 Hz, 2H).

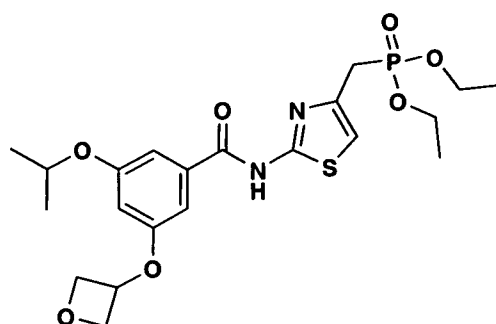
B.



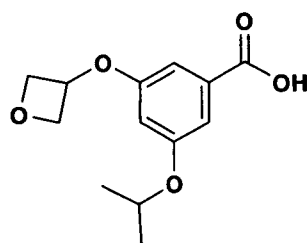
將部份 A 化合物 (21 毫克，0.079 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (19.74 毫克，0.079 毫莫耳)、HOAt (20 毫克，0.145 毫莫耳)、EDCI (20 毫克，0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升，1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (25 毫克，63.6% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 499.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (7.09 (2H, d), 7.03 (1H, d, J=3.30 Hz), 6.54

(1H, t J=2.20 Hz), 5.31-5.39 (2H, m), 5.04 (4H, t J=6.60 Hz), 4.74 (4H, dd, J=7.70, 4.95 Hz), 4.10-4.19 (4H, m), 3.36 (1H, s), 3.31 (1H, s), 1.32 (6H, t J=6.87 Hz).

實例 81



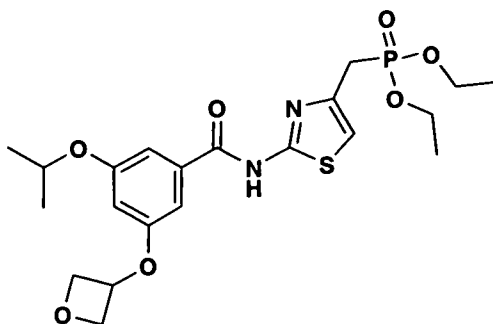
A.



將 3-羥基-5-異丙氧基苯甲酸甲酯(100 毫克，0.476 毫莫耳)、實例 71 部份 E 化合物(180 毫克，0.789 毫莫耳)及 K_2CO_3 (1 克，7.24 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之混合物，於密封管中，在 115 °C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。濾出固體，並以 DMF 洗滌。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物以 TFA 中和，並藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得部份 A 化合物(100 毫克，83% 產率)，為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (d,

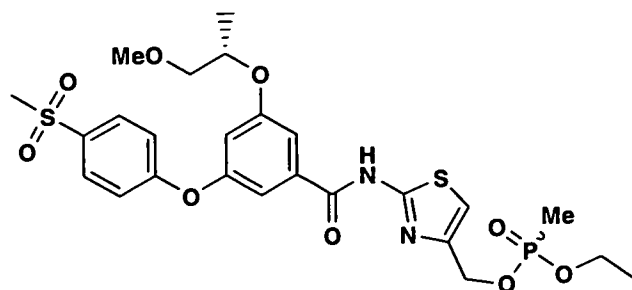
$J=6.05$ Hz, 6H), 4.59 (dt, $J=12.09$, 6.05 Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=7.42$, 5.22 Hz, 2H), 5.01 (t, $J=6.60$ Hz, 2H), 5.19-5.27 (m, 1H), 6.52 (t, $J=2.47$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

B.

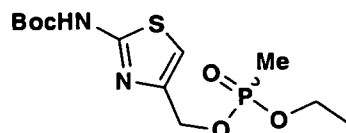


將部份 A 化合物 (21 毫克, 0.083 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (20.83 毫克, 0.083 毫莫耳)、HOAt (20 毫克, 0.145 毫莫耳)、EDCI (20 毫克, 0.500 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物以 TFA 中和, 並藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升 / 分鐘; 連續梯度液, 從 30% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 而得標題化合物 (28 毫克, 0.058 毫莫耳, 69.4% 產率), 為透明蠟。[M+H]⁺ = 485.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (1H, t, $J=1.52$ Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 6.56 (1H, t, $J=2.27$ Hz), 5.28-5.35 (1H, m, $J=5.53$, 5.53, 5.49, 5.43 Hz), 5.03 (2H, t, $J=6.95$ Hz), 4.64-4.78 (3H, m), 4.13 (4H, dd, $J=8.21$, 7.20 Hz), 3.36 (1H, s), 3.30 (1H, s), 1.35 (6H, d, $J=6.06$ Hz), 1.30 (6H, t, $J=7.07$ Hz).

實例 82

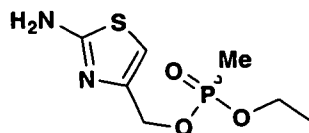


A.



在 Ar 及室溫下，於 4-(氯基甲基)噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯 (249 毫克，1.00 毫莫耳) 與 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (124.2 毫克，1.00 毫莫耳) 在 MeCN (4.0 毫升) 中之溶液內，添加 18-冠狀-6 醚 (52.9 毫克，0.2 毫莫耳)、 K_2CO_3 (138.2 毫克，1.00 毫莫耳) 及 $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$ (74.0 毫克，0.20 毫莫耳)。將反應混合物在 55°C 下加熱 2 小時，然後冷卻至室溫，並以飽和 NaHCO_3 水溶液使反應淬滅。以 EtOAc 萃取 (2x) 混合物。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留油層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0% EtOAc/己烷至 100% EtOAc/己烷)，以提供部份 A 化合物 (171 毫克，51% 物質平衡，90% 純度，藉 HPLC)，為無色油。

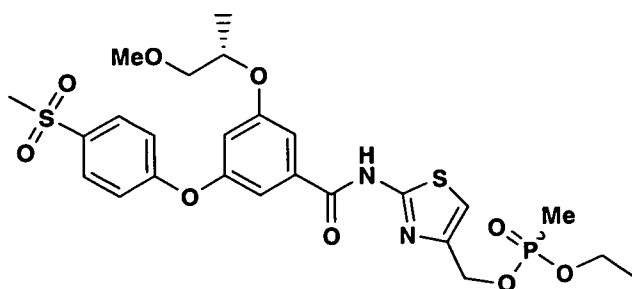
B.



於實例 82 部份 A 化合物 (171 毫克，~0.51 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中之室溫溶液內 [註：將燒瓶安裝 CaCl_2 充填乾燥

管，以保護隔離大氣濕氣]，添加 TFA (0.5 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 14 小時，然後在真空中濃縮，接著自 CH_2Cl_2 汽提。使用油狀殘留物，無需進一步純化或特徵鑒定，供部份 C 用。

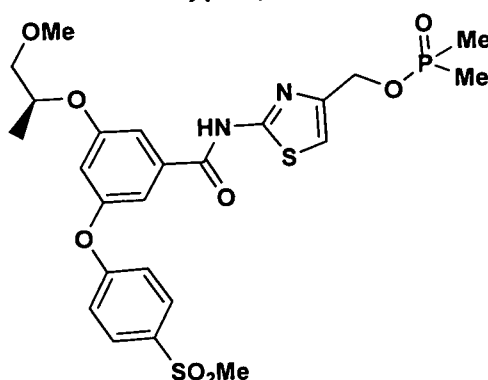
C.



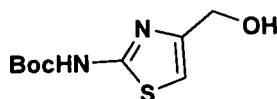
將實例 26 部份 C 酸 (193.4 毫克，0.51 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2.0 毫升) 中之室溫溶液 [註：將燒瓶安裝 CaCl_2 充填乾燥管，以保護隔離大氣濕氣] 以氯化草醯 (0.305 毫升，在 CH_2Cl_2 中之 2M 溶液，0.61 毫莫耳) 與 DMF (0.020 毫升) 處理。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮，並再溶於 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中。在 Ar 下，於此室溫溶液中，添加部份 B 化合物在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中之溶液，接著為 Et_3N (0.213 毫升，1.53 毫莫耳)。在室溫下 15 小時後，以 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。使有機萃液脫水脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5u C18 30 x 250 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 30 毫升/分鐘；連續梯度液，從 20% B 至 100% B，歷經 20 分鐘 + 在 100% B 下之 5 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且 B = 10 : 90 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA)，以提供標題化合物 (33 毫克，11%)，為無色濃稠油。

$[M+H]^+ = 599.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 11.23 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J=6.6, 10.5, 30.3$ Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 1.51 (dd, $J=13.7, 17.6$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.27 (dt, $J=2.2, 7.2$ Hz, 3H).

實例 83



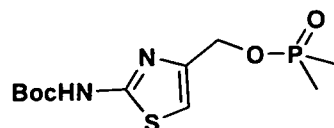
A.



在 Ar 及 -78°C 下，於 2-(第三-丁氧羰基胺基)噻唑-4-羧酸乙酯 (2.24 克，8.23 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 DiBALH 之溶液 (25.5 毫升，1.0M，在 CH_2Cl_2 中，25.5 毫莫耳)，其速率係致使溫度保持 $\leq -65^\circ\text{C}$ 。將反應物在 -65°C 下攪拌 20 分鐘，然後使其溫熱至 -30°C 。於 30 分鐘後，以 1M 酒石酸鈉鉀溶液 (30 毫升) 使反應混合物淬滅，溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 2 小時。使混合物經過 Celite® 過濾，將其以 CH_2Cl_2 洗滌。使合併之濾液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使所形成之油層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0% EtOAc/己烷至 100% EtOAc/己烷)，以提供部份 A 化合物 (1.66 克，88%)

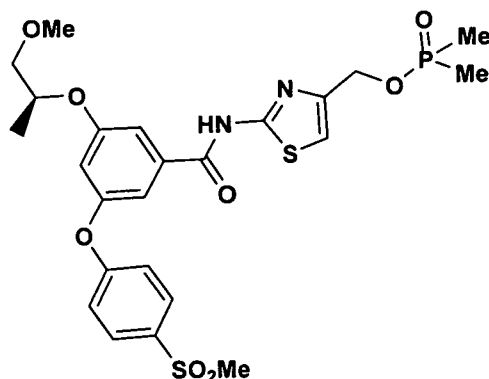
產率)，為非晶質白色固體。

B.



在 Ar 下，於部份 A 化合物 (310 毫克，1.35 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加二甲基氯化次磷醯 (182 毫克，1.62 毫莫耳)，接著為 Et_3N (0.244 毫升，1.75 毫莫耳)，歷經 2 分鐘。使反應物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 14 小時，然後以 EtOAc 稀釋。以 1% HCl 水溶液與鹽水洗滌混合物。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物，為無色油 (413 毫克，100% 粗製物)。將此物質使用於下一步驟中，無需進一步純化。

C.

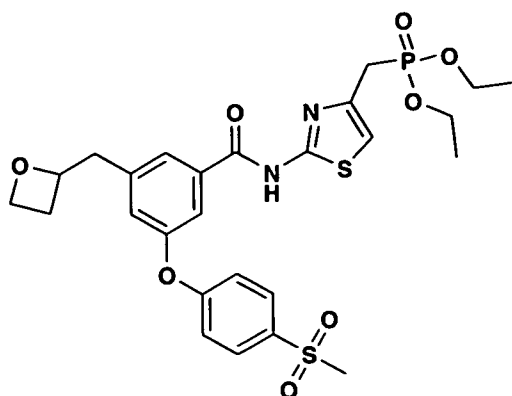


C1：在室溫下，於部份 B 化合物 (410 毫克，1.34 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中之經攪拌溶液內 [註：將燒瓶安裝 CaCl_2 充填乾燥管，以保護隔離大氣濕氣]，添加 TFA (1 毫升)。將反應物於室溫下攪拌 14 小時，並使反應混合物在真空中濃縮，且再溶於 MeOH (5 毫升) 中。使溶液通過 2 個 StratoSpheresTM PL- $\text{HCO}_3\text{MP SPE}$ 藥筒 (0.9 毫當量容量)，並在真空中蒸發溶離

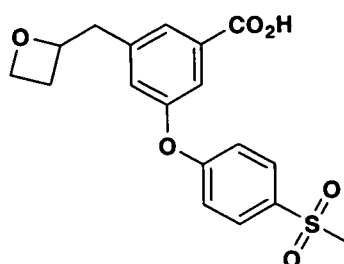
劑，以提供部份 C1 化合物。使所形成之無色油 (225 毫克) 再溶於 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中。使用此溶液之一半 (重量比)，而無需進一步特徵鑒定，供部份 C2 用。

C2: 在室溫及 Ar 下，於實例 26 部份 C 化合物 (152 毫克，0.40 毫莫耳) 與 HOAt (54.5 毫克，0.40 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2.4 毫升) 中之經攪拌漿液內，添加 EDC (76.3 毫克，0.40 毫莫耳)。很快地形成透明溶液。於 30 分鐘後，添加得自 C1 之部份 C1 化合物在 CH_2Cl_2 中之溶液，接著為 iPr_2NEt (0.028 毫升，0.20 毫莫耳) 與 DMAP (5 毫克，0.04 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時，然後以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中蒸發，而得橘色油。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA Luna 5u 30 x 75 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 0% B 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 60% B 下之 10 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且 B = 10 : 90 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA)，以提供標題化合物 (28.9 毫克，13% 產率)，為蠟狀白色固體。
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J=6.0, 9.9, 30.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.53 (dd, $J=2.8, 14.3$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

實例 84



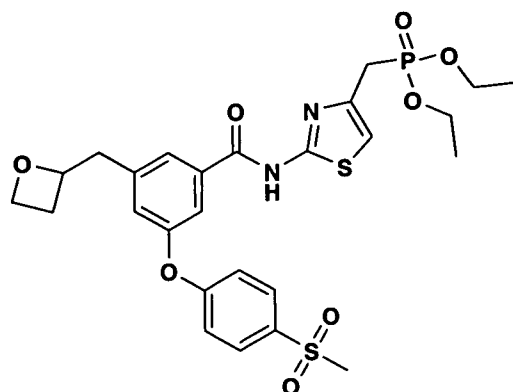
A.



於實例 26 部份 A 化合物 (100 毫克，0.310 毫莫耳)、 Ph_3P (150 毫克，0.572 毫莫耳) 及環氧丙烷-2-基甲醇 (40 毫克，0.454 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 DIAD (0.2 毫升，1.029 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，並於真空中移除揮發性物質。使殘留物層析 (EtOAc/ 己烷，1:1)，而得粗製甲酯。於此物質在 MeOH (1 毫升) 中之溶液內，添加 1N NaOH 水溶液 (1 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時，然後以 TFA 酸化，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 30% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間，其中，A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得部份 A 化合物 (40 毫克，34.1% 產率)，為白色固

體。 $[M+H]^+ = 377.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.66-2.88 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 4.20 (d, $J=3.85$ Hz, 2H), 4.66-4.81 (m, 2H), 5.16-5.25 (m, 1H), 6.92 (t, $J=2.47$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=2.20, 1.10$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.79$ Hz, 2H).

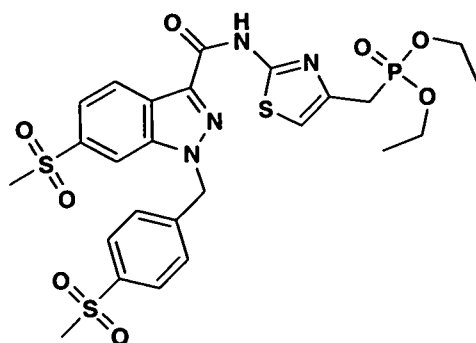
B.



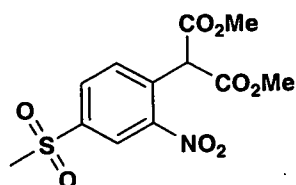
將部份 A 化合物 (15 毫克, 0.040 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (20 毫克, 0.080 毫莫耳)、HOAt (20 毫克, 0.145 毫莫耳)、EDCI (40 毫克, 1.000 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.148 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之混合物於 25°C 下攪拌 18 小時。在真空中濃縮反應混合物, 並使粗製殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 30% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 1 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA), 以提供標題化合物 (9.8 毫克, 0.016 毫莫耳, 39.7% 產率), 為白色固體。 $[M+H]^+ = 611.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.06-4.17 (4H, m, $J=7.35, 7.35, 7.28, 7.15$ Hz), 3.32 (2H, d,

$J=20.89$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.64-2.86 (2H, m), 1.30 (6H, t, $J=6.87$ Hz).

實例 85

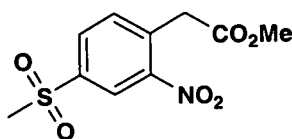


A.



於 K_{OT}Bu (17.1 毫升，17.1 毫莫耳) 在 t-BuOH (10 毫升) 中之溶液內，逐滴添加丙二酸二甲酯 (2.0 毫升，17.1 毫莫耳)。於所形成之混合物中，添加 1-氯基-4-(甲磺醯基)2-硝基苯 (2.0 克，8.6 毫莫耳) 在 t-BuOH (10 毫升) 中之溫溶液。將反應混合物於回流下加熱 15 小時，然後冷卻至室溫，並以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，以水與鹽水 (各 30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，以提供部份 A 化合物 (2.8 克，100%)。

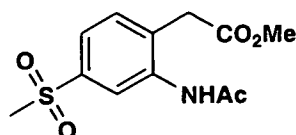
B.



於部份 A 化合物 (2.8 克，8.6 毫莫耳) 在 DMSO (10 毫升) 中之溶液內，添加 NaCl (1.0 克，17.1 毫莫耳) 與水 (2 毫升，111 毫莫耳)。將混合物在 120°C 下加熱 5 小時，然後冷卻至室溫，並以 EtOAc (50 毫升) 稀釋。將有機層以水及鹽水 (各 35 毫升)

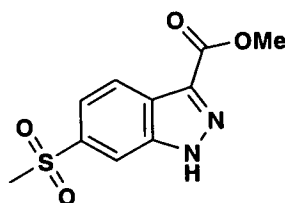
洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 ；30分鐘梯度液，從100%至0%己烷/ EtOAc)，以提供部份B化合物(863毫克，37%產率，歷經2個步驟)。

C.



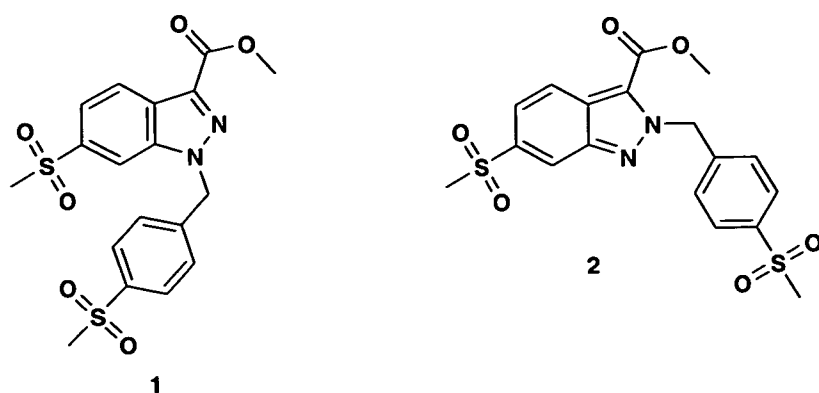
於部份B化合物(830毫克，3.0毫莫耳)與 Ac_2O (2.0毫升，21.6毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之溶液內，慢慢添加10% Pd/C (200毫克，1.7毫莫耳)。將反應物在 H_2 大氣(氣體)(1大氣壓)及室溫下攪拌4小時。濾出觸媒，並以甲苯(2x)洗滌。使合併之濾液在真空中濃縮，以提供粗製部份C化合物(398毫克，46%)。

D.



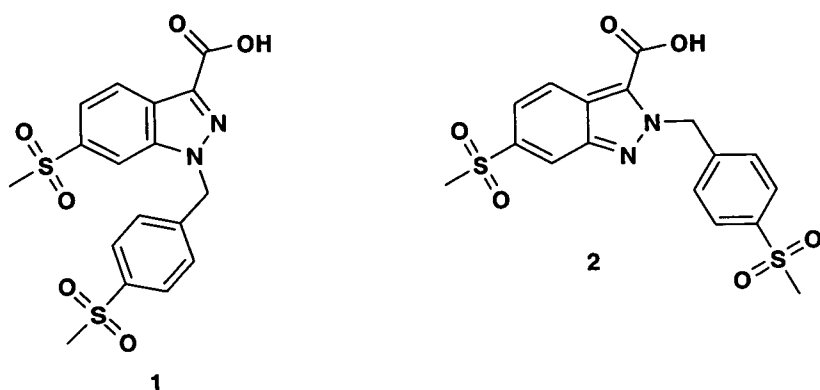
於部份C化合物(398毫克，1.4毫莫耳)在 AcOH (6毫升)中之90-95°C溶液內，逐滴添加亞硝酸第三-丁酯(0.18毫升，1.5毫莫耳)。將反應物在95°C下攪拌30分鐘。使反應物冷卻至室溫，並以 EtOAc (30毫升)稀釋。將有機層以水(15毫升)與鹽水(15毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，直到固體沉澱為止。藉過濾收集此固體沉澱物，並以甲苯洗滌，而得部份D化合物(280毫克，79%產率)，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。

E.



於部份D化合物(30毫克，0.12毫莫耳)在 CH_3CN (1.5毫升)中之溶液內，添加1-(氯基甲基)-4-(甲磺醯基)苯(72.4毫克，0.35毫莫耳)、 K_2CO_3 (48.9毫克，0.35毫莫耳)及 $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$ (3.5毫克，9.4微莫耳)。將反應物在 80°C 下攪拌3小時，然後冷卻至室溫。濾出固體，並以丙酮洗滌。使合併之濾液在真空中濃縮，而得部份E化合物之混合物。

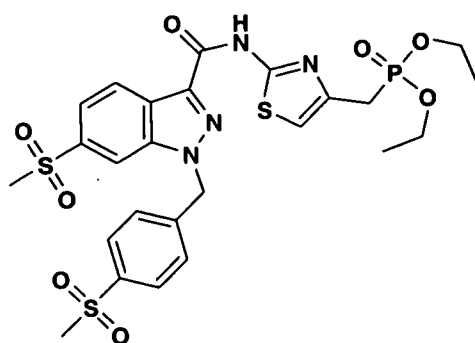
F.



於部份E化合物(0.12毫莫耳理論產率)在THF (1毫升)中之溶液內，添加1N NaOH水溶液(0.4毫升，0.40毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌15小時，然後以EtOAc (4毫升)稀釋，並以1N HCl水溶液(0.45毫升)酸化。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗製混合物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna AXIA 30 x 100毫米管柱；在220

毫微米下偵測；流率=25毫升/分鐘；連續梯度液，從60% A至100% B，歷經10分鐘，其中，A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA，且B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA)，以提供部份F1化合物(15.2毫克，32%產率，歷經2個步驟)，與部份F2化合物(9.0毫克，19%產率，歷經2個步驟)。

G.

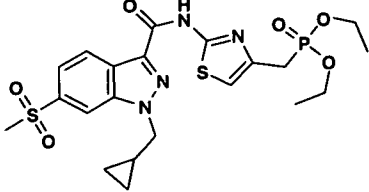
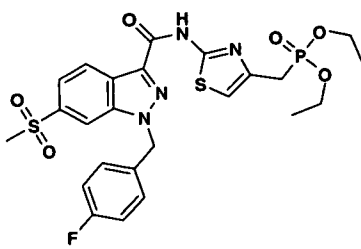


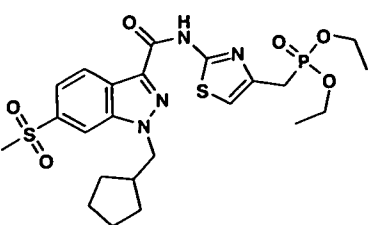
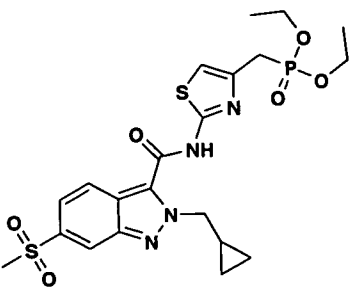
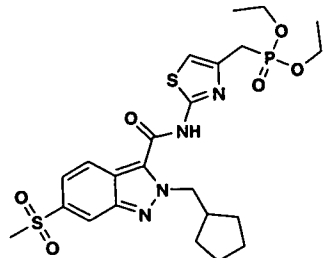
於部份F1化合物(7毫克，0.02毫莫耳)在CH₂Cl₂(0.8毫升)中之溶液內，添加氯化草醯(0.03毫升，在DCM中之2M溶液，0.05毫莫耳)與DMF(1.3微升，0.02毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於THF(0.4毫升)中，並添加至實例13部份E化合物(17.2毫克，0.07毫莫耳)與NaHCO₃(7.2毫克，0.09毫莫耳)在THF/H₂O(1：1，0.8毫升)中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌2小時，接著以EtOAc(4毫升)與水(1毫升)稀釋。在真空中濃縮有機層。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna AXIA 30 x 100毫微米管柱；在220毫微米下偵測；流率=40毫升/分鐘；連續梯度液，從70% A至100% B，歷經10分鐘，其中，A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA，且B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA)，以提供標題化合物(0.63毫克，5.7%產率)，為白色固體。

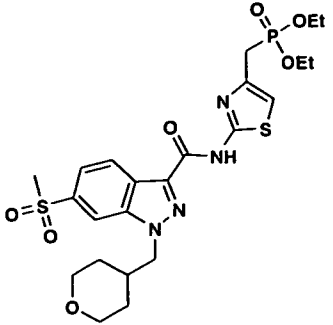
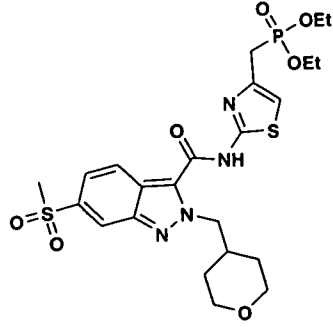
$[M+H]^+ = 641.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (1H, d, $J=8.35$ Hz), 8.21 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.35$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.35$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.35$ Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 5.81 (2H, s), 4.05-4.21 (4H, m), 3.35 (2H, d, $J=21.09$ Hz), 3.16 (3H, s), 3.05 (3H, s), 1.33 (6H, t, $J=7.03$ Hz).

實例 86 至 92

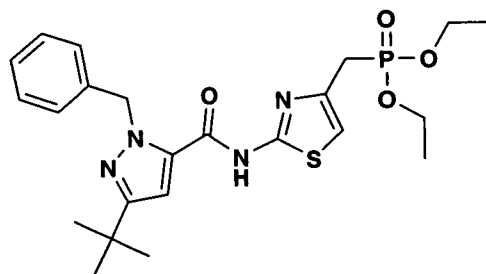
下述實例係採用關於自實例 85 部份 D 化合物製備實例 85 化合物所述之一般合成途徑，合成自實例 85 部份 D 化合物。

實例 #	結構	$[M+H]^+$	$^1\text{H NMR}$	產量與說明
86		527.0	(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (1H, d, $J=8.79$ Hz), 8.24 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.35$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=3.95$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=7.03$ Hz), 4.04-4.21 (4H, m), 3.35 (2H, d, $J=21.09$ Hz), 3.16 (3H, s), 1.41-1.52 (1H, m), 1.32 (6H, t, $J=7.03$ Hz), 0.66-0.75 (2H, m), 0.50-0.58 (2H, m)	4.0 毫克 (24% 產率), 白色固體
87		581.1	(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (1H, d, $J=7.91$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.79-7.89 (1H, m), 7.34 (2H, dd, $J=8.57, 5.05$ Hz), 7.06 (2H, t, $J=8.57$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=3.52$ Hz), 5.67 (2H, s), 4.02-4.20 (4H, m), 3.34 (2H, d, $J=21.09$ Hz), 3.13 (3H, s), 1.31 (6H, t, $J=7.03$ Hz)	8.5 毫克 (37% 產率), 灰色固體

實例#	結構	[M+H] ⁺	¹ H NMR	產量與說明
88		555.1	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (1H, d, J=7.70 Hz), 8.22 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=7.15 Hz), 6.96 (1H, d, J=3.85 Hz), 4.46 (2H, d, J=7.15 Hz), 4.06-4.21 (4H, m), 3.35 (2H, d, J=20.89 Hz), 3.17 (3H, s), 2.62-2.75 (1H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.34-1.43 (2H, m), 1.32 (6H, t, J=7.15 Hz)	8.5 毫克 (40% 產率), 白色固體
89		527.0	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.80 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.35 Hz), 7.07 (1H, d, J=3.30 Hz), 4.77 (2H, d, J=7.15 Hz), 4.08-4.24 (4H, m), 3.38 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.12 (3H, s), 1.46-1.63 (1H, m), 1.26-1.37 (6H, m), 0.51-0.65 (4H, m)	3.0 毫克 (21% 產率), 油狀物
90		555.1	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.80 Hz), 7.74 (1H, d, J=9.35 Hz), 7.05 (1H, d, J=3.30 Hz), 4.87 (2H, d, J=7.70 Hz), 4.09-4.21 (4H, m), 3.36 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.12 (3H, s), 2.56-2.71 (1H, m), 1.64-1.76 (4H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 1.32 (6H, t, J=7.15 Hz)	3.5 毫克 (29% 產率), 油狀物

實例 #	結構	[M+H] ⁺	¹ H NMR	產量與說明
91		571.3	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (1H, d, J=8.25 Hz), 8.22 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=9.90 Hz), 7.04 (1H, d, J=3.85 Hz), 4.43 (2H, d, J=7.15 Hz), 4.12-4.24 (4H, m), 4.01 (2H, dd, J=11.55, 2.75 Hz), 3.43-3.49 (2H, m), 3.40 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.18 (3H, s), 2.51-2.68 (1H, m), 1.43-1.64 (4H, m), 1.34 (6H, t, J=7.15 Hz)	10.5 毫克 (37% 產率), 灰色固體
92		571.3	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.80 Hz), 7.76 (1H, d, J=10.45 Hz), 7.12 (1H, d, J=3.85 Hz), 4.81 (2H, d, J=7.15 Hz), 4.13-4.28 (4H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 3.33-3.48 (4H, m), 3.13 (3H, s), 2.32-2.53 (1H, m), 1.48-1.65 (4H, m), 1.36 (6H, t, J=6.87 Hz)	4.8 毫克 (24% 產率), 黃色油

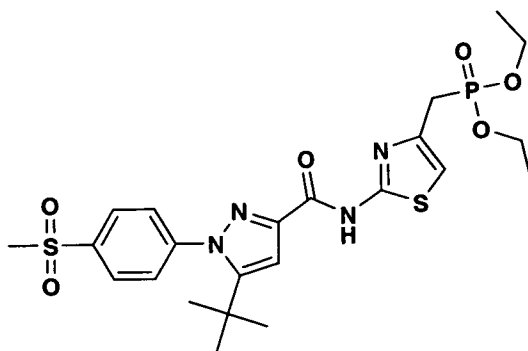
實例 93



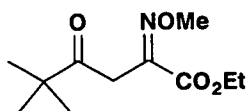
於實例 13 部份 E 化合物 (50 毫克, 0.20 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之溶液內, 添加 1-苄基-3-第三-丁基-1H-吡唑-5-氯化碳醯 (71.9 毫克, 0.26 毫莫耳) 與吡啶 (0.02 毫升, 0.26 毫莫耳)。
將反應物在室溫下攪拌 16 小時, 然後於真空中濃縮。使殘

留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 50% A 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (64 毫克，65% 產率)，為油狀物。[M+H]⁺ = 491.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (1H, s), 7.17-7.30 (5H, m), 6.96 (1H, d, J=3.52 Hz), 5.81 (2H, s), 4.05-4.19 (4H, m), 3.31 (2H, d, J=21.09 Hz), 1.36 (9H, s), 1.29 (6H, t, J=7.03 Hz).

實例 94

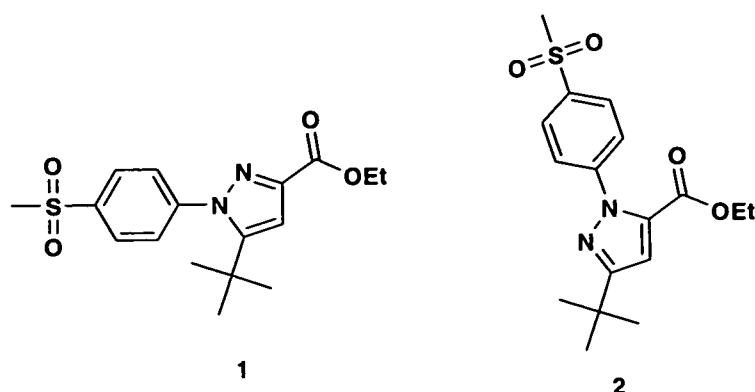


A.



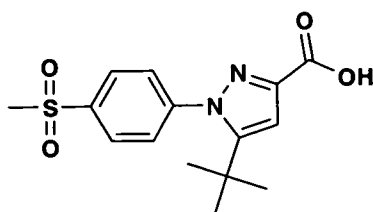
於三甲基乙醯丙酮酸乙酯 (205 毫克，1.02 毫莫耳) 在無水 EtOH (1 毫升) 中之溶液內，添加 O-甲基羥胺鹽酸鹽 (90 毫克，1.07 毫莫耳) 與 3A 分子篩。將反應物在室溫下攪拌 15 小時，然後過濾，並以 EtOH 洗滌。在真空中濃縮濾液，並使殘留物於 Et₂O 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理。將 Et₂O 層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (176 毫克，75%)，為紅橘色油。

B.



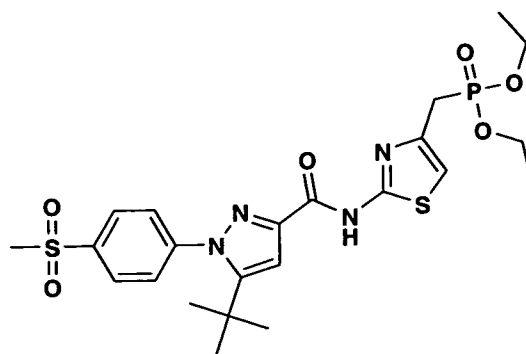
於部份 A 化合物 (176 毫克，0.77 毫莫耳) 在 AcOH : EtOH (1.5 毫升) 中之溶液內，添加 (4-(甲磺基) 苯基) 肼 (286 毫克，1.54 毫莫耳)。將反應物在 90°C 下攪拌 10 小時，然後冷卻至室溫。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物於 EtOAc 與 0.2N HCl 水溶液之間作分液處理。將有機層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；15 分鐘梯度液，從 0% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc/ 己烷)，以提供部份 B1 化合物 (214 毫克，80%) 與部份 B2 化合物 (20 毫克，7%)。

C.



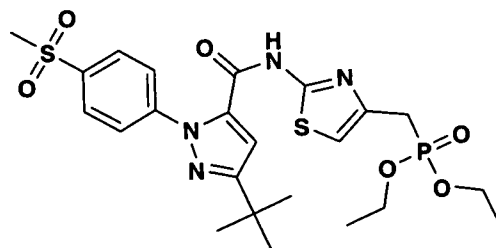
於部份 B1 化合物 (23 毫克，0.07 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液內，添加 1N NaOH 水溶液。將混合物於室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc (4 毫升) 稀釋，並以 1N HCl 水溶液 (0.5 毫升) 酸化。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得粗製部份 C 化合物 (23 毫克，109% 回收)。

D.



於部份 C 化合物 (21.3 毫克, 0.07 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 添加實例 13 部份 E 化合物 (33.0 毫克, 0.13 毫莫耳)、EDCI (25.3 毫克, 0.13 毫莫耳)、HOBT (20.2 毫克, 0.13 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.034 毫升, 0.20 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 4 天, 並藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 50% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 以提供標題化合物 (14 毫克, 38% 產率), 為黃色油。[M+H]⁺ = 555.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (2H, d), 7.71 (2H, d, J=8.25 Hz), 6.99 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=3.85 Hz), 4.10-4.18 (4H, m), 3.98 (1H, s), 3.35 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.13 (3H, s), 1.30 (6H, t, J=7.15 Hz), 1.27 (9H, s).

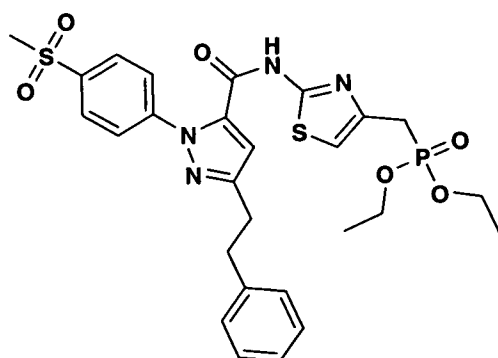
實例 95



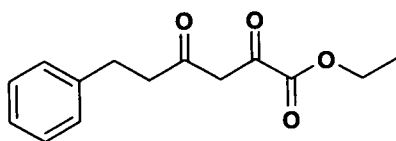
標題化合物 (10 毫克, 32% 產率, 褐色固體) 係使用實例 94

中所採用之程序，合成自實例 94 部份 B2 化合物。 $[M+H]^+ = 555.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=3.85$ Hz), 4.15-4.22 (4H, m), 3.37 (2H, d, $J=21.44$ Hz), 3.11 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.34 (6H, t, $J=6.87$ Hz).

實例 96

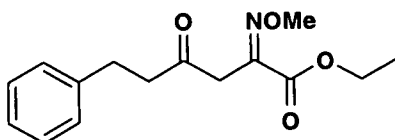


A.



於苄基丙酮 (0.54 毫升，3.6 毫莫耳) 與草酸二乙酯 (0.53 毫升，3.9 毫莫耳) 在無水 EtOH (6 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 NaOEt (0.31 毫升，3.9 毫莫耳)。使反應物慢慢溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc (20 毫升) 稀釋，並以鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，以提供部份 A 化合物 (0.65 克，73% 產率)，為黃色油。

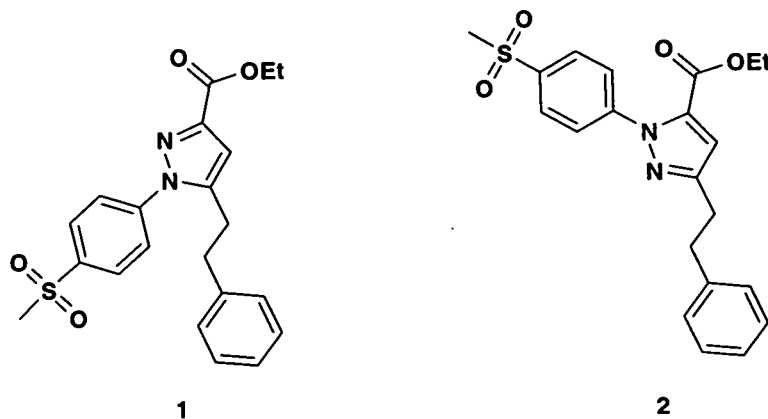
B.



於部份 A 化合物 (0.65 克，2.6 毫莫耳) 在無水 EtOH (5 毫升)

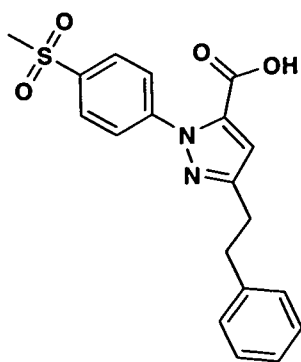
中之溶液內，添加 O-甲基羥胺鹽酸鹽 (0.31 克，3.7 毫莫耳) 與 3A 分子篩 (2 克)。將反應物在室溫下攪拌 15 小時，然後過濾，並以 EtOH 洗滌。在真空中濃縮合併之濾液，並使殘留物於 Et₂O 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理。將 Et₂O 層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；16 分鐘梯度液，從 0% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc/ 己烷)，以提供部份 B 化合物 (117 毫克，16%)。

C.



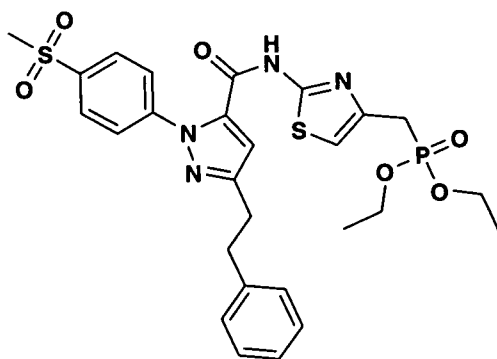
於部份 B 化合物 (117 毫克，0.42 毫莫耳) 在 AcOH : EtOH (1.5 毫升) 中之溶液內，添加 (4-(甲磺基)苯基)肼 (157 毫克，0.84 毫莫耳)。將反應物在 100°C 下攪拌 10 小時，然後冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc 與 0.2N HCl 水溶液之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；22 分鐘連續梯度液，從 0% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc/ 己烷)，而得部份 C1 化合物 (20 毫克，12%) 與部份 C2 化合物 (95 毫克，57%)。

D.



於部份 C2 化合物 (28 毫克，0.07 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液內，添加 NaOH 水溶液 (0.3 毫升 1M 溶液，0.30 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc (4 毫升) 稀釋，並以 1N HCl 水溶液 (0.5 毫升) 酸化。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 D 化合物 (29 毫克，111% 粗製物)。

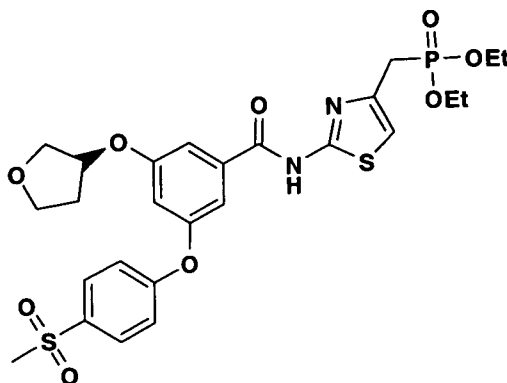
E.



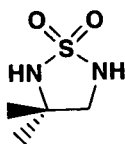
於部份 D 化合物 (25.9 毫克，0.07 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內，添加實例 13 部份 E 化合物 (35.0 毫克，0.14 毫莫耳)、EDCI (26.8 毫克，0.14 毫莫耳)、HOBT (21.4 毫克，0.14 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.037 毫升，0.21 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 2 天，然後於真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220

毫微米下偵測；流率=40毫升/分鐘；連續梯度液，從50% A至100% B，歷經10分鐘，其中，A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA，且B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)，以提供標題化合物(7毫克，17%產率)，為灰色固體。 $[M+H]^+=603.0$ ；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.25 Hz), 7.18-7.36 (5H, m), 7.14 (1H, 寬廣 s.), 6.90 (1H, s), 4.01-4.17 (4H, m), 3.32 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.00-3.15 (7H, m), 1.22-1.35 (6H, m).

實例 97

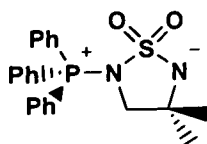


A.



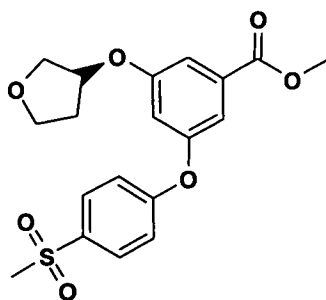
於磺醯胺(6.09 毫升；102.0 毫莫耳)在無水吡啶(109.0 毫升)中之正在回流溶液內，經由注射泵逐滴添加2-甲基丙烷-1,2-二胺(10.7 毫升；102.0 毫莫耳)，歷經30分鐘。使反應混合物回流16小時，然後冷卻至室溫，及在真空中濃縮。將殘留物以己烷研製，直到濾液接近無色為止。使所形成之固體在真空中乾燥，而得部份A化合物(14.89克，97%)，為米黃色固體。

B.



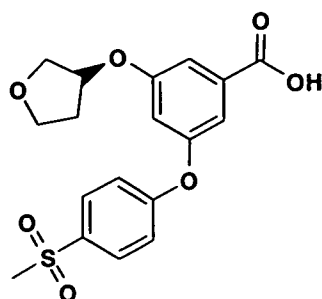
在 Ar 下，於 Ph_3P (26.0 克；99.0 毫莫耳) 與部份 A 化合物 (14.89 克；99.0 毫莫耳) 在無水 THF (300 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加 DIAD (19.3 毫升；99.0 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。濾出所形成之灰白色固體，以無水 THF 與無水 Et_2O 洗滌，然後在真空中乾燥，而得部份 B 化合物 (36.68 克，90%)，為灰白色固體。

C.



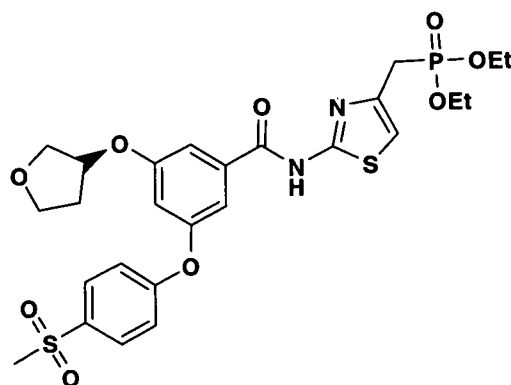
於部份 B 化合物 (1.4 克，3.5 毫莫耳) 在 DCM (6 毫升) 中之懸浮液內，添加實例 26A 化合物 (141 毫克，0.44 毫莫耳) 與 (R)-(-)-3-羥基四氫呋喃 (0.08 毫升，1.0 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc 稀釋，並以水及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；19 分鐘梯度液，從 0% EtOAc/己烷至 100% EtOAc/0% 己烷)，以提供部份 C 化合物 (254 毫克，148% 產率)。

D.



於部份 C 化合物 (254 毫克, 0.65 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之混合物內, 添加 1N NaOH 水溶液 (1 毫升, 1.0 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 15 小時, 然後以 EtOAc (6 毫升) 稀釋, 並以 1N HCl 水溶液 (0.5 毫升) 酸化。將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 70% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA, 且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA), 而得部份 D 化合物 (90 毫克, 54% 產率, 歷經 2 個步驟), 為無色油。

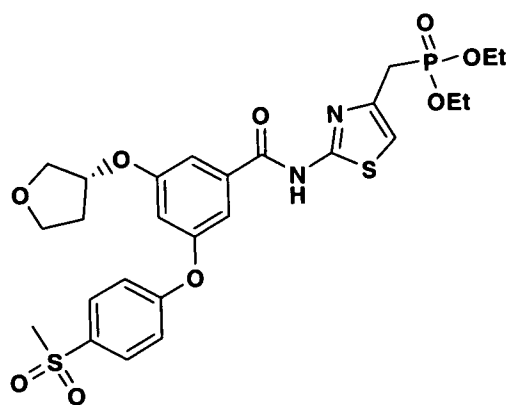
E.



於部份 D 化合物 (43.0 毫克, 0.11 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 添加實例 13 部份 E 化合物 (56.9 毫克, 0.23 毫莫耳)、EDCI (43.6 毫克, 0.23 毫莫耳)、HOBT (34.8 毫克, 0.23

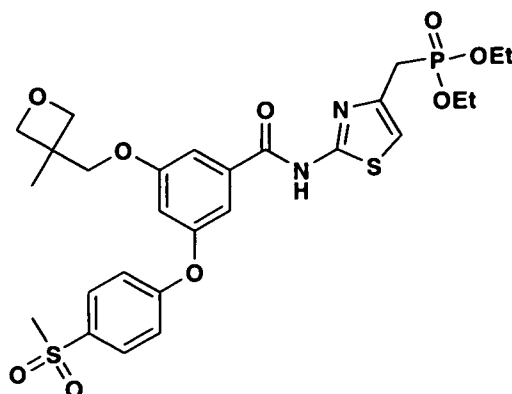
毫莫耳)及 Hunig 氏鹼 (0.059 毫升, 0.34 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 24 小時, 並藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 70% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 以提供標題化合物 (36 毫克, 52% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 611.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.63 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.07 (1H, d, J=3.85 Hz), 6.91 (1H, s), 5.22-5.33 (1H, m), 4.12-4.24 (4H, m), 3.85-4.08 (4H, m), 3.37 (2H, d, J=20.89 Hz), 3.08 (3H, s), 2.08-2.41 (2H, m), 1.34 (6H, t, J=7.15 Hz).

實例 98



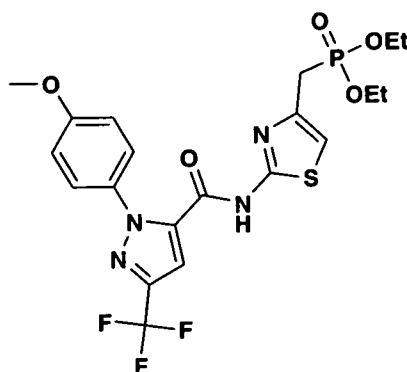
標題化合物 (10 毫克, 16% 產率, 白色固體) 係採用如關於實例 97 化合物之合成之相同程序, 製自 (S)-(+)-3-羥基四氫呋喃。[M+H]⁺ = 611.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.57 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.00 (1H, d, J=3.30 Hz), 6.89 (1H, s), 5.15-5.26 (1H, m), 4.06-4.19 (4H, m), 3.86-4.06 (4H, m), 3.32 (2H, d, J=20.89 Hz), 3.08 (3H, s), 2.06-2.39 (2H, m), 1.30 (6H, t, J=7.15 Hz).

實例 99



標題化合物 (24 毫克, 42% 產率, 白色固體) 係採用如關於實例 97 化合物之合成之相同程序, 製自 3-甲基-3-環氧丙烷-甲醇。[M+H]⁺ = 625.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.70 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=3.30 Hz), 6.97 (1H, s), 4.70 (2H, d, J=6.05 Hz), 4.51 (2H, d, J=6.05 Hz), 4.13-4.26 (6H, m), 3.98 (1H, s), 3.38 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.08 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.34 (6H, t, J=7.15 Hz).

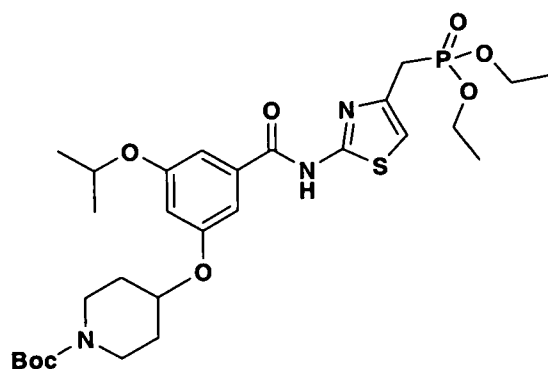
實例 100



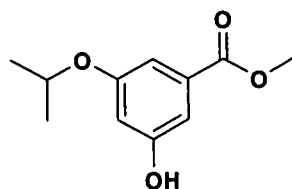
於 1-(4-甲氧苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸 (61 毫克, 0.213 毫莫耳) [參閱 WO 1998/57937] 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 添加實例 13 部份 E 化合物 (107 毫克, 0.426 毫莫耳)、EDC (82 毫克, 0.426 毫莫耳)、HOBT (65.3 毫克, 0.426 毫莫耳) 及 DIPEA (0.111 毫升, 0.639 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪

拌 4 天。使反應混合物藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 50% B 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，以提供標題化合物 (13 毫克，12% 產率)，為灰色固體。[M+H]⁺ = 519.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (1H, s), 7.33-7.46 (2H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=3.52 Hz), 3.99-4.15 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=21.53 Hz), 1.26 (6H, t, J=7.03 Hz).

實例 101



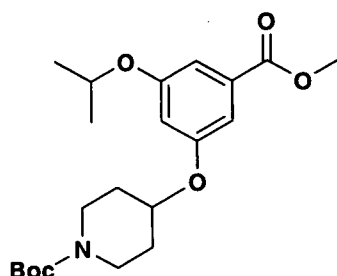
A.



於 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (2.7 克，16.06 毫莫耳) 在 CH₃CN (35 毫升) 中之溶液內，添加 K₂CO₃ (2.70 克，19.54 毫莫耳)，接著緩慢添加 2-溴丙烷 (1.975 克，16.06 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 80°C，歷經 3 天。將反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以 H₂O 與鹽水洗滌，脫水乾燥

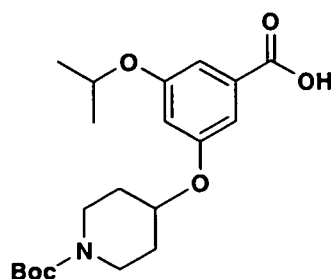
(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(SiO₂；連續梯度液，15% EtOAc/ 己烷至 60% EtOAc/ 己烷)，而得部份 A 化合物(1.22 克，36% 產率)，為黃色固體。 $[M+H]^+ = 211.0$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, J=6.15 Hz, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.51-4.62 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.59 (t, J=2.42 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H).

B.



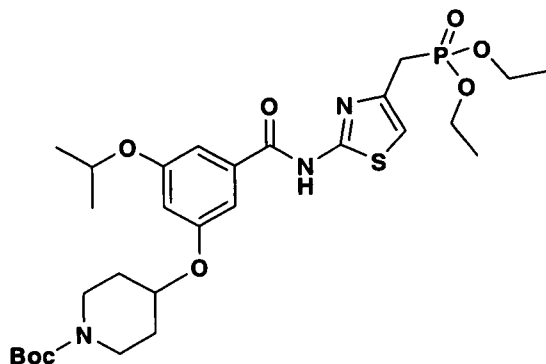
於部份 A 化合物(300 毫克，1.427 毫莫耳)與 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.15 克，5.7 毫莫耳)在甲苯(2 毫升)中之溶液內，添加實例 97B 化合物(2.34 克，5.7 毫莫耳)在 DCM (2 毫升)中之懸浮液。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO₂；連續梯度液，從 10% EtOAc/ 己烷至 60% EtOAc/ 己烷)，而得部份 B 化合物(490 毫克，87%)，為淡黃色固體。 $[M+H]^+ = 294.0$ ；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, J=6.05 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 3H), 3.62-3.72 (m, 3H), 3.86-3.90 (m, 3H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 6.61 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H).

C.



於部份B化合物(490毫克，1.245毫莫耳)在THF/水(1/1，4毫升)中之0°C溶液內，添加LiOH.H₂O(209毫克，4.98毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌18小時，然後以EtOAc稀釋，並以1N HCl水溶液酸化至pH ~4-5。以EtOAc萃取(2x)水層。將合併之有機萃液以1N HCl水溶液、H₂O及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，且在真空中濃縮，以提供部份C化合物(440毫克，93%產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 561.1$ 。

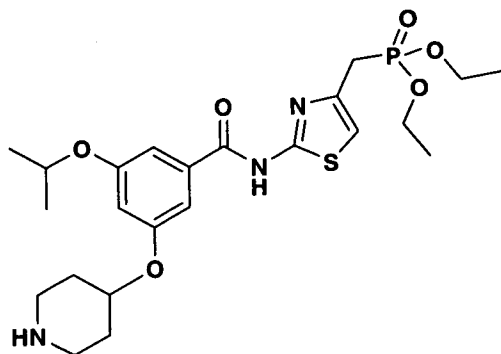
D.



於部份C化合物(200毫克，0.527毫莫耳)與實例13部份E化合物(132毫克，0.527毫莫耳)(以DIEA緩衝)在DCM/DMF(1/1)中之溶液內，連續添加HOAT(201毫克，1.476毫莫耳)、EDCI(202毫克，1.054毫莫耳)及DIEA(641微升，3.69毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌18小時，然後以DCM稀釋。將有機層以水(2x)與鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空

中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 ；連續梯度液，0% DCM/MeOH至5% DCM/MeOH)，而得標題化合物(140毫克，43%產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J=7.15$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.63 (s, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=12.65, 3.85$ Hz, 2H), 3.21-3.39 (m, 4H), 3.63-3.76 (m, 2H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 6.63 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H).

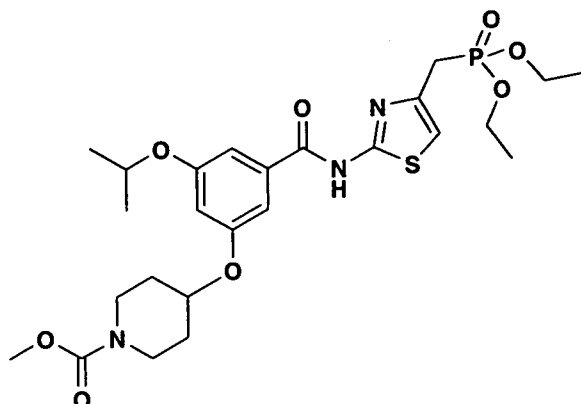
實例 102



於實例 101 化合物(15 毫克，0.025 毫莫耳)在 DCM (0.5 毫升)中之溶液內，添加 TFA (0.15 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 35% B 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，獲得標題化合物(11 毫克，85%產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J=7.15$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=5.50$ Hz, 6H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 3.22 (d, $J=9.90$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 4.02-4.17 (m, 4H), 4.60-4.73 (m, 1H), 4.82 (s, 1H),

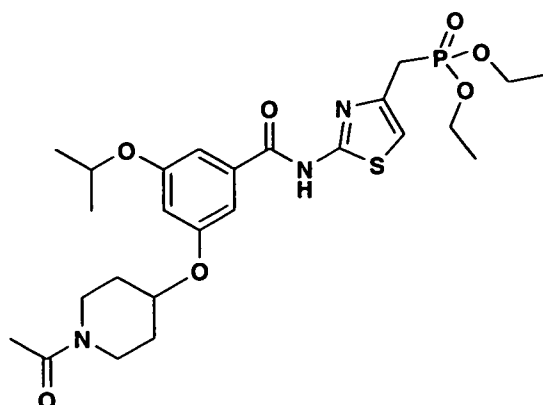
6.69 (t, J=2.20 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.30 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.80 Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

實例 103



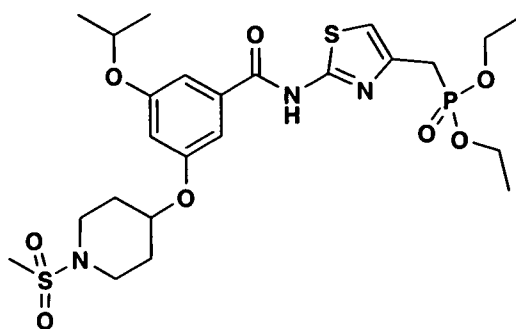
於實例 102 化合物 (30 毫克, 0.059 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 毫升) 中之溶液內, 添加氯甲酸甲酯 (6.77 微升, 0.088 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時, 然後以 EtOAc 稀釋。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層, 並使合併之有機萃液在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 35% B 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA), 而得標題化合物 (16 毫克, 48% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 570.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, J=7.15 Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 6H), 1.76 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 3.31 (d, J=20.89 Hz, 2H), 3.31 (d, J=20.89 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.66 (d, J=5.50 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 4H), 4.64-4.75 (m, 2H), 6.69 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.30 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=4.67, 1.92 Hz, 2H).

實例 104



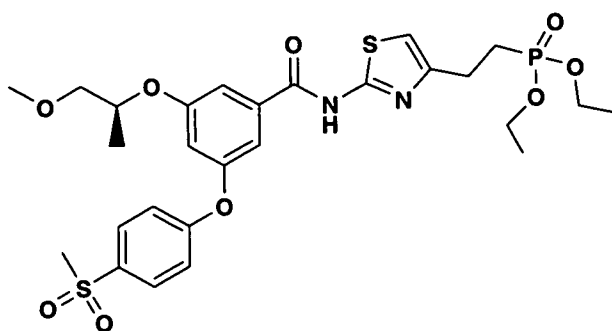
於實例 102 化合物 (30 毫克，0.059 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之溶液內，添加吡啶 (0.1 毫升) 與氯化乙鹽 (6.90 毫克，0.088 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後以 EtOAc 稀釋。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層，並使合併之有機萃液在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 35% B 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (22 毫克，68% 產率)，為白色固體。
 [M+H]⁺ = 554.4；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, J=7.15 Hz, 6H), 1.36 (d, J=6.05 Hz, 6H), 1.79-2.04 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 3.36 (d, J=21.44 Hz, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.63-3.86 (m, 3H), 4.12-4.24 (m, 4H), 4.68-4.86 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.30 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H).

實例 105



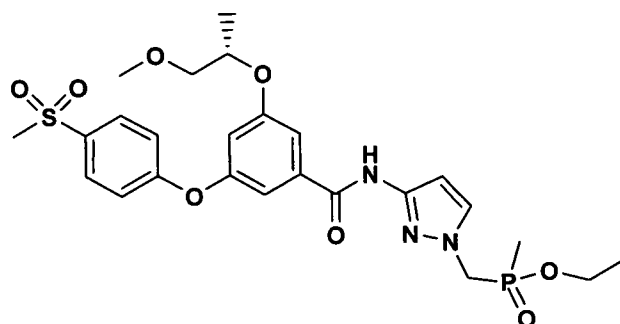
將實例 102 化合物 (50 毫克，0.098 毫莫耳) 與 Et_3N (10 毫克，0.098 毫莫耳) 在 DCM (0.5 毫升) 中之溶液添加至氯化甲烷磺醯 (11.20 毫克，0.098 毫莫耳) 在 DCM (0.5 毫升) 中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後以 EtOAc 稀釋。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層，並使合併之有機萃液在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 35% B 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (19.5 毫克，34% 產率)，為無色油。[M+H]⁺ = 590.3；¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.38 (m, 12H), 1.93-2.10 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 6H), 4.12-4.22 (m, 4H), 4.68-4.75 (m, 2H), 6.70 (t, J=2.20 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.85 Hz, 1H), 7.337 (d, 1.10 Hz, 2H).

實例 106



於實例 26 部份 C 化合物 (25.0 毫克；0.066 毫莫耳)、實例 18 部份 D 化合物 (20.9 毫克；0.079 毫莫耳) 及 HOAt (10.3 毫克；0.076 毫莫耳) 在 DMF (0.25 毫升) 中之溶液內，連續添加 DIPEA (13.2 微升；0.076 毫莫耳) 與 EDAC (14.6 毫克；0.076 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 20 小時，然後於 EtOAc (4 毫升) 與 H₂O (3 毫升) 之間作分液處理。將有機層以 0.5N HCl 水溶液 (3 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 毫升) 及鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5 微米 20 x 100 毫米管柱；流率 = 20 毫升 / 分鐘，15 至 100% 溶劑 B，歷經 10 分鐘，保持至 14 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (22.0 毫克；54%)，為淡黃色固體。 $[M+H]^+ = 627.1$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.34 (m, 9H), 2.19 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

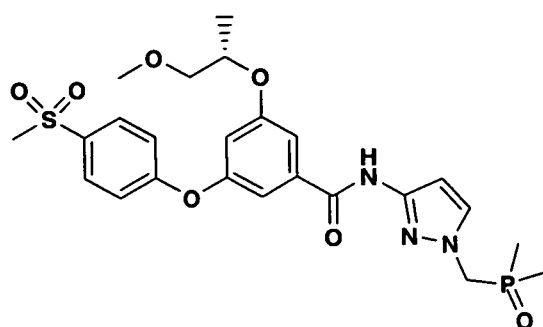
實例 107



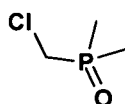
標題化合物 (20 毫克，65% 產率，白色固體) 係採用如用以製備實例 58 之相同一般順序，製自外消旋 -(3-胺基-1H-吡唑-1-基) 甲基 (甲基) 次膦酸乙酯。 $[M+H]^+ = 566.3$ ；¹H NMR (400 MHz,

CD₃ OD): δ 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.34 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.57 (d, J=14.3 Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.52 (dd, J=2.4, 6.0 Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H).

實例 108



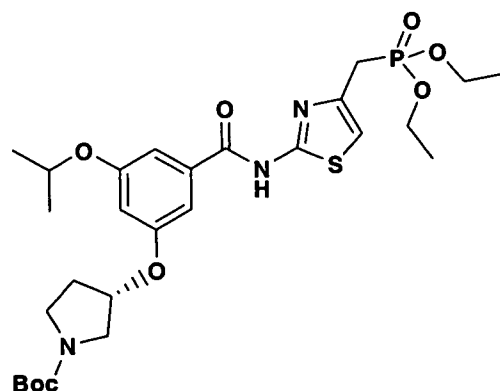
A.



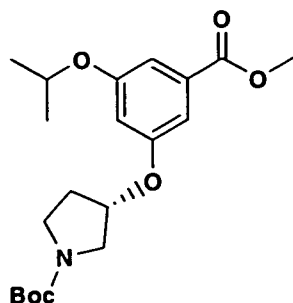
於氯基甲基(甲基)氯化次磷鹽(2克, 13.61毫莫耳)在Et₂O (10毫升)中之經攪拌10°C溶液內, 逐滴添加MeMgBr (4.54毫升, 在Et₂O中之3M溶液, 13.61毫莫耳)。反應物轉變成混濁與膠黏, 然後使其慢慢溫熱至室溫, 歷經1小時。在真空中移除揮發性物質, 並以飽和NaHCO₃水溶液小心地使殘留物淬滅, 且以CHCl₃萃取(4x)。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO₄), 及在真空中濃縮。於所形成之透明油中, 添加己烷(50毫升); 形成白色沉澱物。過濾沉澱物, 以收集白色固體(結晶性微細針狀物), 為部分A化合物(360毫克, 21%)。

於實例 26 部份 C 酸 (77 毫克, 0.202 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 HOBT (55.0 毫克, 0.404 毫莫耳)、EDC (77 毫克, 0.404 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.106 毫升, 0.606 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘, 然後添加部份 C 化合物 (35 毫克, 0.202 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 20 小時, 接著於 1N HCl 水溶液與 CH_2Cl_2 之間作分液處理。將有機相以飽和 NH_4Cl 水溶液與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Luna 5 微米 21.2 x 100 毫米管柱; 流率 = 20 毫升/分鐘, 0 至 100% 溶劑 B, 歷經 12 分鐘, 保持至 15 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA, 且溶劑 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA), 而得標題化合物 (59 毫克, 55% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 536.3; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.31 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.64 (d, J=13.2 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.60 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 2H).

實例 109

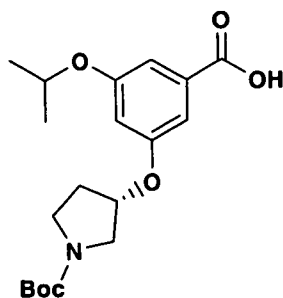


A.



於實例 101 部份 A 化合物 (300 毫克，1.427 毫莫耳) 與 (R)-3-羥基四氫吡咯-羧酸第三-丁酯 (534 毫克，2.85 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 中之溶液內，添加實例 97 部份 B 化合物 (1.17 克，2.85 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；連續梯度液，10% EtOAc/ 己烷至 60% EtOAc/ 己烷)，而得部份 A 化合物 (500 毫克，92%)，為白色固體。[M+H]⁺ = 402；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, J=6.15 Hz, 6H), 1.39 (d, J=7.47 Hz, 9H), 1.95-2.22 (m, 2H), 3.25-3.46 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.61-4.73 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.76 (t, J=2.42 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

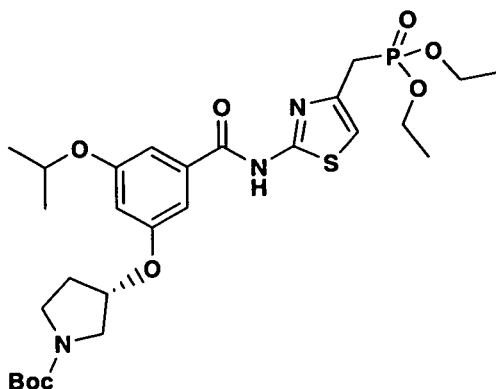
B.



於部份 A 化合物 (500 毫克，1.318 毫莫耳) 在 THF/ 水 (1/1，4 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 LiOH·H₂O (270 毫克，6.59 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後以 EtOAc 稀釋，並以 1N

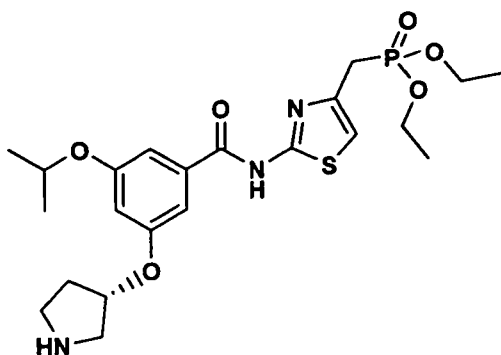
HCl 水溶液酸化至 pH~4-5。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層。將合併之有機萃液以 1N HCl 水溶液、H₂O 及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，且在真空中濃縮，以提供部份 B 化合物 (480 毫克，100% 產率)，為白色固體。MS [M-H]⁻ = 364.4.

C.



於部份 B 化合物 (200 毫克，0.547 毫莫耳) 與實例 13 部份 E 化合物 (137 毫克，0.547 毫莫耳) 在 DCM/DMF (1/1；以 DIEA 緩衝) 中之溶液內，連續添加 HOAT (208 毫克，1.53 毫莫耳)、EDCI (210 毫克，1.094 毫莫耳) 及 DIPEA (665 微升，3.83 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後以 DCM 稀釋。將有機相以水 (2x) 與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；連續梯度液，從 0% DCM/MeOH 至 5% DCM/MeOH)，而得標題化合物 (160 毫克，49% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 598.3；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J=7.15 Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.64 (s, 2H), 2.02-2.24 (m, 2H), 3.28 (d, J=21.44 Hz, 2H), 3.41-3.70 (m, 4H), 4.01-4.16 (m, 4H), 4.51-4.63 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

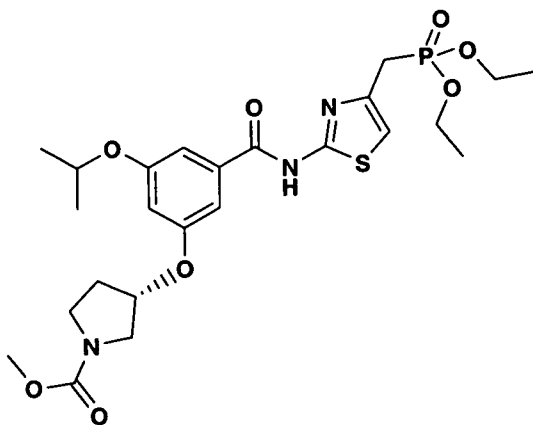
實例 110



標題化合物 (10.4 毫克，71% 產率，白色固體) 係採用如用以製備實例 102 之相同一般順序，製自實例 109 化合物。

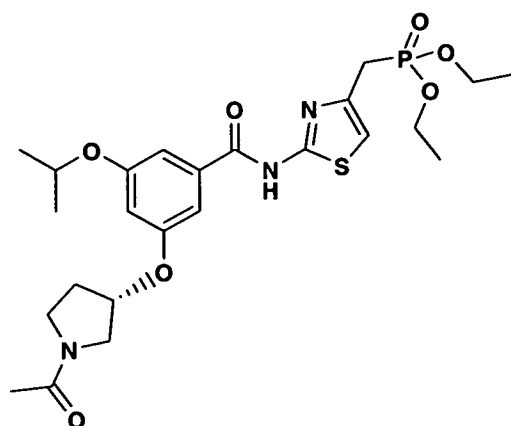
● $[M+H]^+ = 498.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.29 (m, 6H), 1.32 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 2.22-2.44 (m, 2H), 3.26 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 4.01-4.16 (m, 4H), 4.58-4.70 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.93 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

實例 111



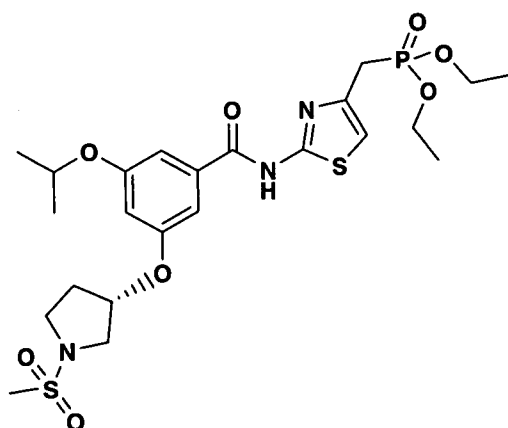
● 標題化合物 (22.5 毫克，68% 產率，無色油) 係採用如用以製備實例 103 之相同一般順序，製自實例 110 化合物。 $[M+H]^+ = 556.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.35 (m, 12H), 2.13 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 3.35 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.48-3.65 (m, $J=28.04$ Hz, 4H), 3.70 (d, $J=11.55$ Hz, 4H), 4.13-4.20 (m, 4H), 4.64-4.74 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.66 (t, $J=1.92$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

實例 112



標題化合物 (24 毫克, 74% 產率, 淡黃色油) 係採用如用以製備實例 104 之相同一般順序, 製自實例 110 化合物。 $[M+H]^+ = 540.4$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.35 (m, 6H), 1.35-1.39 (m, 6H), 2.09-2.20 (m, $J=23.09$ Hz, 3H), 2.21-2.43 (m, 2H), 3.37 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.55-3.92 (m, 4H), 4.13-4.24 (m, 4H), 4.66-4.76 (m, 1H), 5.19-5.30 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 7.07 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H).

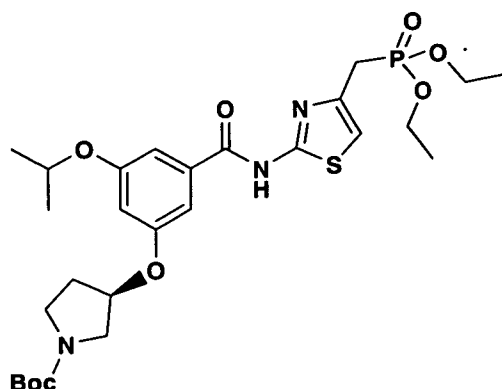
實例 113



標題化合物 (28 毫克, 43% 產率, 白色固體) 係採用如用以製備實例 105 之相同一般順序, 製自實例 110 化合物。 $[M+H]^+ = 576.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J=7.15$ Hz, 6H), 1.35 (dd, $J=6.05, 1.10$ Hz, 6H), 2.17-2.37 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.34 (d, $J=20.89$ Hz,

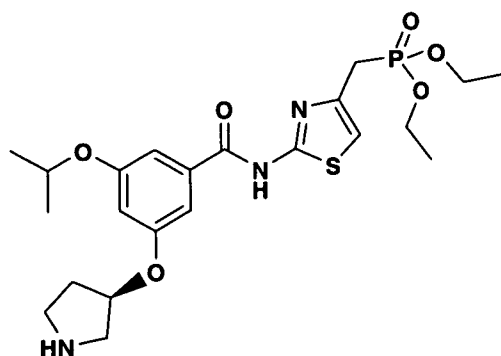
2H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 3H), 4.11-4.23 (m, 4H), 4.65-4.77 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.64 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, $J=3.30$ Hz, 1H).

實例 114



標題化合物 (176 毫克, 32% 產率, 白色固體) 係採用如用以製備實例 109 之相同一般順序, 製自 (S)-3-羥基四氫吡咯-羧酸第三-丁酯。[M+H]⁺ = 598.4; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, $J=7.15$ Hz, 6H), 1.34 (d, $J=5.50$ Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.63 (s, 2H), 2.00-2.27 (m, 2H), 3.28 (d, $J=20.89$ Hz, 2H), 3.39-3.70 (m, 4H), 3.99-4.18 (m, 4H), 4.50-4.66 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96-7.10 (m, 2H).

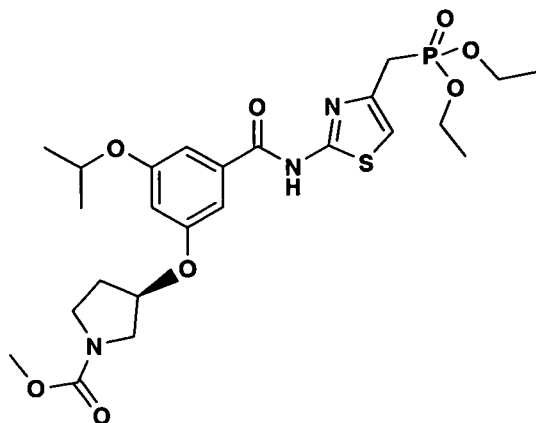
實例 115



標題化合物 (13.4 毫克, 67% 產率, 白色固體) 係採用如用以製備實例 110 之相同一般順序, 製自實例 114 化合物。

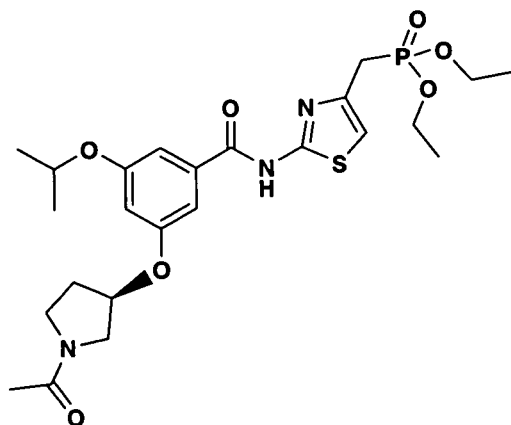
$[M+H]^+ = 498.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.28 (m, 6H), 1.32 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 2.24-2.40 (m, 2H), 3.24 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.41-3.69 (m, 4H), 3.97-4.13 (m, 4H), 4.56-4.69 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.64 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

實例 116



標題化合物 (32.5 毫克, 83% 產率, 無色油) 係採用如用以製備實例 111 之相同一般順序, 製自實例 115 化合物。 $[M+H]^+ = 554$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.32 (m, 6H), 1.33 (d, $J=5.50$ Hz, 6H), 2.05-2.28 (m, 2H), 3.35 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.45-3.74 (m, 7H), 4.11-4.22 (m, 4H), 4.65-4.74 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.66 (t, $J=1.92$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

實例 117

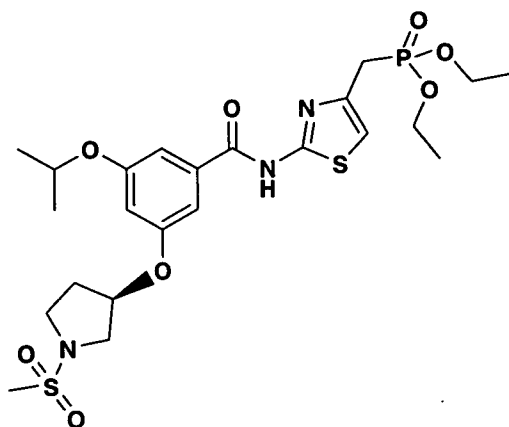


標題化合物 (28.5 毫克, 75% 產率, 淡黃色油) 係採用如用

以製備實例 112 之相同一般順序，製自實例 115 化合物。

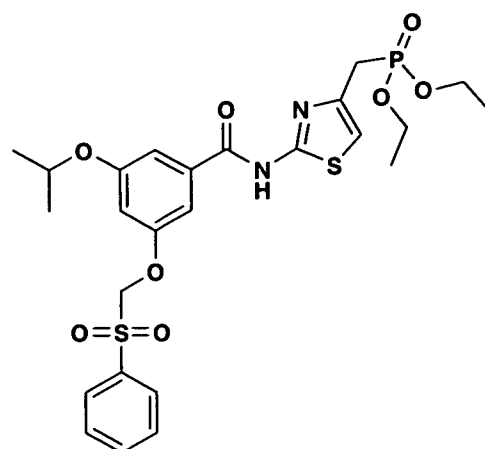
$[M+H]^+ = 540.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.32 (m, 6H), 1.32-1.36 (m, 6H), 2.12 (d, $J=23.09$ Hz, 3H), 2.19-2.39 (m, 2H), 3.34 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.55-3.88 (m, 4H), 4.11-4.21 (m, 4H), 4.64-4.73 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 1H), 6.64-6.69 (m, 1H), 7.04 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=1.10$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=9.35$ Hz, 1H).

實例 118

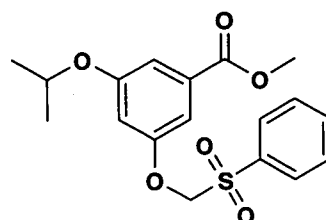


標題化合物 (12 毫克，30% 產率，淡黃色油) 係採用如用以製備實例 113 之相同一般順序，製自實例 115 化合物。 $[M+H]^+ = 576.2$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.34 (m, 6H), 1.36 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 2.08-2.39 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.37 (d, $J=21.44$ Hz, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 3H), 4.13-4.25 (m, 4H), 4.68-4.80 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.07 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).

實例 119



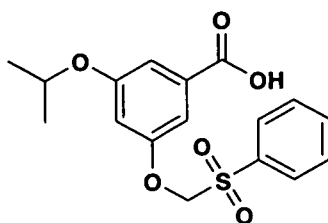
A.



在 Ar 下，於實例 101 部份 A 酯 (94.7 毫克，0.450 毫莫耳) 在 MeCN (2.2 毫升) 中之室溫溶液內，添加 1,4,7,10,13,16-六氧環十八烷 (16 毫克，0.061 毫莫耳)、 K_2CO_3 (178 毫克，1.288 毫莫耳) 及溴基甲基苯基磺 (120 毫克，0.510 毫莫耳)。將混合物在 70℃ 下加熱 6 小時，然後在 90℃ 下 4 小時。添加 DMF (1 毫升)，並將反應物在 115℃ 下加熱 24 小時。於 24 小時後，添加更多溴基甲基苯基磺 (90 毫克，0.382 毫莫耳)，並將反應物在 115℃ 下攪拌 3 天，接著冷卻至室溫，且於室溫下攪拌 2 天。使深褐色混合物於 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ，12 克，自 0-10% 然後 35% EtOAc：己烷溶離，最後以 100% EtOAc 沖洗)，而得不純部份 A 化合物 (70 毫克)，為油狀物。使殘

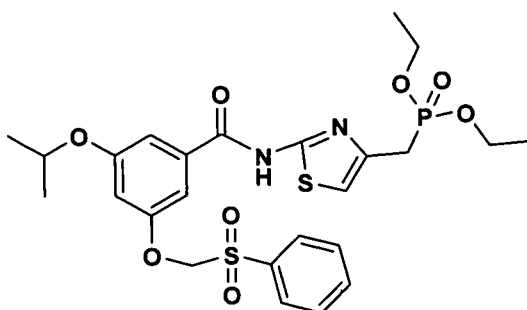
留物藉預備之HPLC進一步純化(Phenomenex AXIA Luna 5 μ , 75 x 30 毫米, 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 40% A 至 100% B, 歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下之 3 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA), 而得部份 A 化合物 (9.2 毫克, 5.5%), 為油性固體。

B.



在 Ar 下, 於部份 A 化合物 (9 毫克, 0.025 毫莫耳) 在 THF (0.2 毫升) 與 MeOH (0.1 毫升) 中之室溫溶液內, 添加 4N LiOH 水溶液 (0.062 毫升, 0.247 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 8 小時, 然後於 -20°C 下儲存 18 小時。於溫熱至室溫並以 EtOAc 稀釋後, 在真空中移除揮發性物質, 而得無色固體。使殘留物懸浮於水中, 以 1N HCl 水溶液 (0.3 毫升) 達到 pH 1, 並以 EtOAc 萃取 (2x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及在真空中濃縮, 而得部份 B 化合物 (10.6 毫克, >100% 回收), 為無色固體。

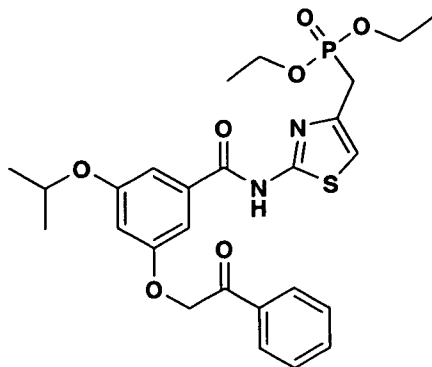
C.



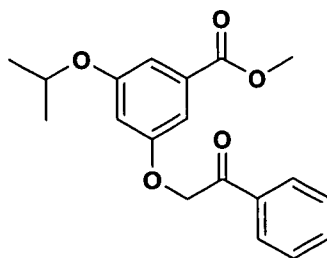
在 Ar 下，於部份 B 酸 (8.76 毫克，0.025 毫莫耳) 中，添加實例 13 部份 E 胺 (21 毫克，0.084 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.800 毫升) 中之室溫溶液。於所形成之混合物中，添加 iPr_2NEt (0.030 毫升，0.175 毫莫耳)，接著添加 HATU (14.2 毫克，0.037 毫莫耳)。將此溶液在室溫下攪拌 18 小時，然後添加另一份實例 13 部份 E 胺 (15 毫克，0.06 毫莫耳)，並在室溫下持續攪拌 18 小時。於攪拌 15 分鐘後，使反應物於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 微米 21.2 x 100 毫米管柱，在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 60% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 2 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)。使物質藉預備之 HPLC 進一步純化 (Phenomenex Luna，5 微米 21.2 x 100 毫米，在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 35% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 2 分鐘保持時間，其中，A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，且 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)。使物質最後藉由通過聚合體 Lab StratoSpheres TM SPE PL- HCO_3 MP SPE 樹脂 (500 毫克) 之經 MeOH 處理之藥筒純化，以 MeOH 充分洗滌。在真空中濃縮濾液，並使所形成之固體溶於 CH_2Cl_2 /MeOH 中，過濾，且在真空中濃縮，而得標題化合物 (5 毫克，34%)，為黃褐色固體。[M+H]⁺ = 583.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, J=6.87 Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 6H), 3.33 (d, J=20.89 Hz,

2H), 4.07 (td, $J=7.15$, 4.40 Hz, 4H), 4.55-4.58 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.83 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.59 (t, $J=7.70$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=7.15$ Hz, 2H).

實例 120



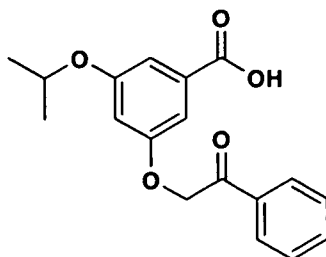
A.



在 Ar 下，於實例 101 部份 A 化合物 (183.9 毫克，0.875 毫莫耳) 在 DMPU (4.5 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 NaH (35.0 毫克在油中之 60% 分散液，0.875 毫莫耳)。於所形成之溶液中，添加 2-溴苯乙酮 (174 毫克，0.875 毫莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌數分鐘，然後溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 1.5 小時。添加更多 2-溴苯乙酮 (39 毫克，0.19 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 1 小時。以水使反應淬滅，並添加 EtOAc。將有機層以水 (2x) 與鹽水 (1x) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ，12 克，自 0-5% EtOAc : CH_2Cl_2 分離，接著以 90% EtOAc 沖洗)，而得部份 A 化合物 (274 毫克，

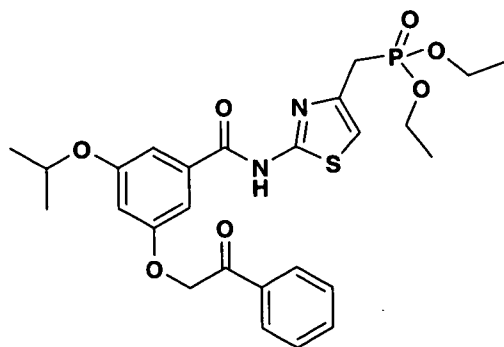
95%)，為黃色油。

B.



在 Ar 下，於部份 A 化合物 (101.4 毫克，0.309 毫莫耳) 在 TF (2.4 毫升) 中之室溫溶液內，添加水 (0.6 毫升)，接著為 LiOH.H₂O (54.7 毫克，1.304 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，並添加 LiOH 水溶液 (0.2 毫升 4M 溶液，0.8 毫莫耳)。於攪拌 5.5 小時後，添加 MeOH (0.5 毫升)；在室溫下持續攪拌 2.5 小時，並將反應物在 -20°C 下儲存 18 小時。於溫熱至室溫後，將反應物再攪拌 4.5 小時。在真空中移除揮發性物質，而得橘色含水混合物，使其以 1N HCl 水溶液 (1.9 毫升) 酸化，然後於 EtOAc 與水之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及在真空中濃縮，而得粗製部份 B 化合物 (88 毫克，49%)，為黃色油。

C.

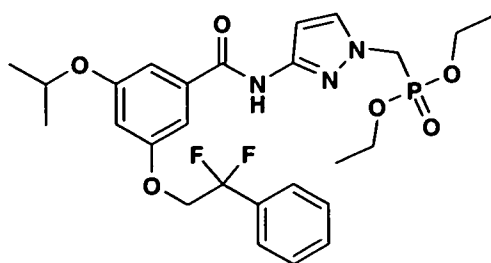


在 Ar 下，於部份 B 酸 (≤ 88 毫克， ≤ 0.280 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (1.4 毫升) 中之室溫溶液內，連續添加 HATU (166 毫克，0.437

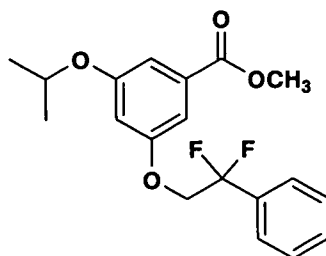


時。將混合物在 -20°C 下儲存 18 小時，然後以 pH 3 含水磷酸鹽緩衝劑處理，使其溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 40 分鐘。在真空中移除揮發性物質，並使所形成之含水混合物於水、磷酸鹽緩衝劑及 EtOAc 之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex AXIA Luna 5 微米 75×30 毫米，在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 40% A 至 100% B，歷經 15 分鐘 + 在 100% B 下之 3 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得兩種含有所要之標題化合物之溶離份。使兩種溶離份通過聚合體 Lab StratoSpheres™ SPE PL-HCO₃ MP SPE 樹脂 (500 毫克) 之經 MeOH 處理之藥筒，以 MeOH 充分洗滌。在真空中濃縮濾液，並使所形成之固體溶於 CH_2Cl_2 / MeOH 中，且在真空中濃縮，而得標題化合物 (17 毫克，60%)，為黃褐色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549.2$ ； $[\text{M}-\text{H}]^- = 547.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.28 (t, $J=6.87$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 3.35 (d, $J=20.89$ Hz, 2H), 4.05-4.17 (m, 6H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.95 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (t, $J=7.42$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.15$ Hz, 2H).

實例 122

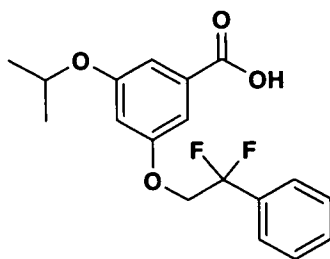


A.



在 Ar 下，於實例 120 部份 A 化合物 (53.7 毫克，0.164 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升) 中之室溫溶液內，添加雙-(2-甲氧基乙基) 胺基三氟化硫 (0.3 毫升，1.627 毫莫耳)。將橘色溶液在室溫及 Ar 下攪拌 18 小時，然後以 CH_2Cl_2 稀釋，並小心添加至冰與飽和 NaHCO_3 水溶液之經攪拌混合物中。將混合物攪拌 1 小時，接著於 CH_2Cl_2 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理。以 CH_2Cl_2 萃取 (2x) 水層，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，且在真空中濃縮，而得粗製部份 A 酯 (54.4 毫克，95% 回收)，為黃色油。

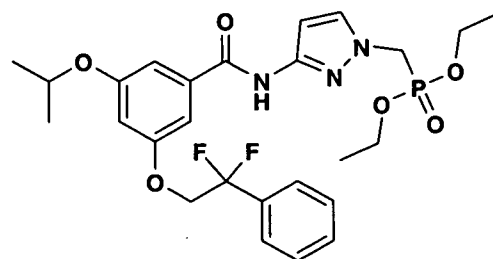
B.



在 Ar 下，於部份 A 酯 (54.4 毫克，0.155 毫莫耳) 在 THF (0.8

毫升)與 MeOH (0.4 毫升)中之室溫溶液內，添加 4N LiOH 水溶液 (0.35 毫升，1.4 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 6 小時，並在真空中移除揮發性物質。使橘色含水混合物以 1N HCl 水溶液 (1.5 毫升)酸化。使所形成之混合物於水與 EtOAc 之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (46.7 毫克，89% 回收)，為黃色油性固體。

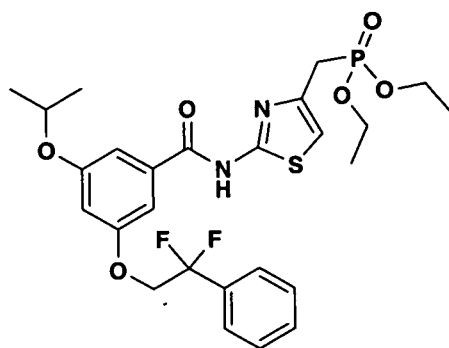
C.



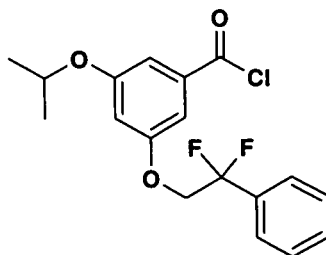
在 Ar 下，於部份 B 化合物 (21.2 毫克，0.063 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (0.6 毫升)中之室溫溶液內，連續添加 HATU (34 毫克，0.089 毫莫耳)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (35 微升，0.201 毫莫耳)及實例 32 部份 A 胺 (20.6 毫克，0.088 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (0.3 毫升)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 41 小時，然後以 CH_2Cl_2 、飽和 NaHCO_3 水溶液及 EtOAc 稀釋，接著攪拌 15 分鐘，並於 EtOAc 與 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC ODS 30 x 250 毫米管柱，在 220 毫微米下偵測；流率 = 25 毫升/分鐘；連續梯度液，從 50% A 至 100% B，歷經 25 分鐘 + 在 100% B 下之 7 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且 B = 90 :

10 : 0.1 CH₃ CN : H₂O : TFA), 而得稍微不純標題化合物 (34.3 毫克), 為無色油。使殘留物藉預備之 HPLC 進一步純化 (Phenomenex AXIA 5 微米 C18 30 x 100 毫米管柱, 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升 / 分鐘; 連續梯度液, 從 60% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 5 分鐘保持時間, 其中, A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 而得標題化合物 (25 毫克, 59%, TFA 鹽), 為無色油。
 [M+H]⁺ = 552.2; [M-H]⁻ = 550.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (t, J=7.15 Hz, 6H), 1.32 (d, J=6.05 Hz, 6H), 4.04-4.14 (m, 4H), 4.37-4.48 (m, 4H), 4.59 (dt, J=12.09, 6.05 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -75.98, -103.82, -103.86.

實例 123



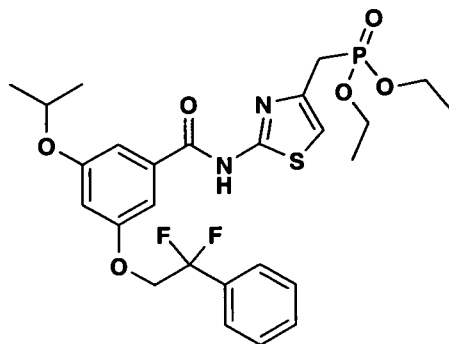
A.



在 Ar 下, 於實例 122 部份 B 酸 (46.7 毫克, 0.139 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (1.5 毫升) 中之 0°C 溶液內, 連續逐滴添加氯化草醯

(250 微升，在 CH_2Cl_2 中之 2M 溶液；0.5 毫莫耳) 與 DMF (15 微升)。於 15 分鐘後，使反應物溫熱至室溫，並將黃色反應物在室溫下攪拌 3 小時。於真空中移除揮發性物質，而得部份 A 化合物 (68.8 毫克，>100% 回收)，為橘色油性固體。

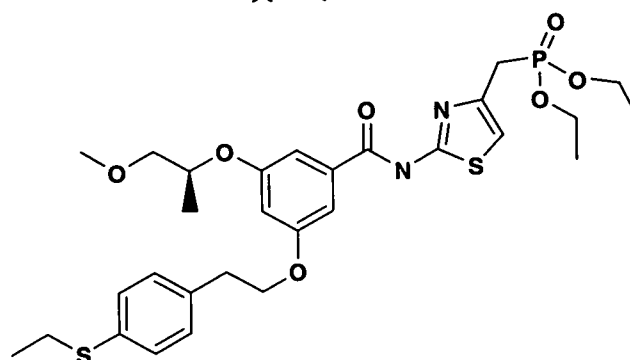
B.



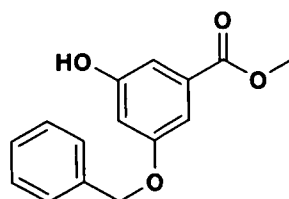
在 Ar 下，於實例 13 部份 E 胺 (36.7 毫克，0.147 毫莫耳) 在 THF (0.4 毫升) 中之 0°C 溶液內，連續添加 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (120 微升，0.689 毫莫耳)、部份 A 化合物 (24.7 毫克，0.0695 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.4 毫升) 中之溶液及最後 DMAP (1.7 毫克，0.014 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 20 小時，然後以水稀釋，且使用部份 A 氯化鹽 (24.7 毫克，0.0695 毫莫耳) 與得自類似實驗之粗製反應混合物合併。使合併之反應混合物於稀 NaHCO_3 水溶液與 CH_2Cl_2 之間作分液處理。將水層以 CH_2Cl_2 萃取 (2x)，並使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物首先藉預備之 HPLC 純化 (YMC ODS 30 x 250 毫米管柱，在 220 毫微米下偵測；流率 = 25 毫升/分鐘；連續梯度液，從 50% A 至 100% B，歷經 30 分鐘 + 在 100% B 下之 7 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)。使殘留物溶於 MeOH

中，並通過聚合體 Lab StratoSpheres™ SPE PL-HCO₃ MP SPE 樹脂之經 MeOH 處理之藥筒，以 MeOH 充分洗滌。在真空中濃縮濾液。使殘留物溶於 CH₂Cl₂/MeOH 中，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物 (5.6 毫克，7%)，為黃褐色膠黏固體。
 $[M+H]^+ = 569.3$ ； $[M-H]^- = 567.3$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃)： δ 1.24 (t, $J=7.15$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 3.28 (d, $J=20.89$ Hz, 2H), 3.98-4.09 (m, 4H), 4.36 (t, $J=12.37$ Hz, 2H), 4.53 (dt, $J=12.09, 6.05$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.77 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.51-7.59 (m, 2H), 8.01 (d, $J=7.15$ Hz, 1H)； $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl₃)： δ -103.73, -103.76, -103.80.

實例 124



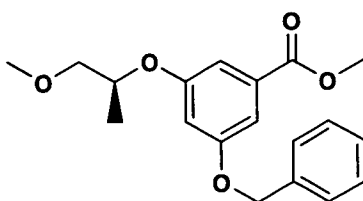
A.



在 Ar 下，於 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (10.00 克；59.5 毫莫耳) 在 DMF (60.0 毫升) 中之溶液內，添加 K₂CO₃ (12.4 克；89.7 毫莫耳)，接著緩慢添加溴化苄 (10.0 毫升；84.2 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。將反應混合物在 25℃ 下攪拌 16 小時，然後以飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 毫升) 與水 (350 毫升) 使反應淬滅。以

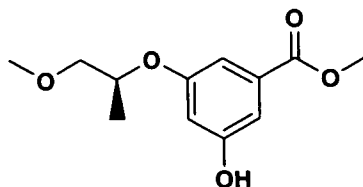
CH₂Cl₂ (3 x 50 毫升) 萃取含水懸浮液。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；階式梯度液，10-20-30-50% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (4.599 克；30%)，為灰白色粉末。

B.



於部份 A 化合物 (3.130 克；12.12 毫莫耳) 在 THF (52.7 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 (R)-1-甲氧基丙-2-醇 (1.64 克；18.18 毫莫耳) 與 Ph₃P (4.77 克；18.18 毫莫耳)，接著經由注射泵緩慢添加 DIAD (3.53 毫升；18.18 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂；階式梯度液，5-10-30-50% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (2.892 克；53%)，為透明無色油。

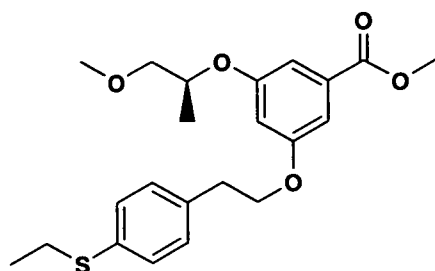
C.



將含有 MeOH (109 毫升) 中之部份 B 化合物 (2.892 克；8.75 毫莫耳) 之燒瓶抽氣，並以 Ar 沖洗。添加 10% Pd/C (0.931 克；0.875 毫莫耳)，接著燒瓶之抽氣，並以 H₂ (氣體；1 大氣壓) 再充

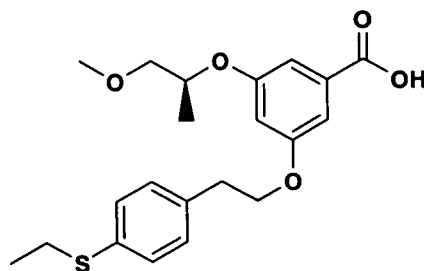
填。將反應物在 H_2 下攪拌 2 天。過濾反應混合物，並以 EtOAc 洗滌觸媒。使合併之濾液在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (2.075 克；83%)，為透明無色油。

D.



於部份 C 化合物 (0.125 克；0.519 毫莫耳) 在 THF (2.60 毫升) 中之 $0^\circ C$ 溶液內，添加 2-(4-(乙硫基)苯基)乙醇 (0.208 克；1.142 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.299 克；1.142 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.222 毫升；1.142 毫莫耳)。將反應混合物在 $25^\circ C$ 及 Ar 下攪拌 16 小時。將反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，5-10-20-30-50% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 D 化合物 (0.121 克；49%)，為透明黃色油。

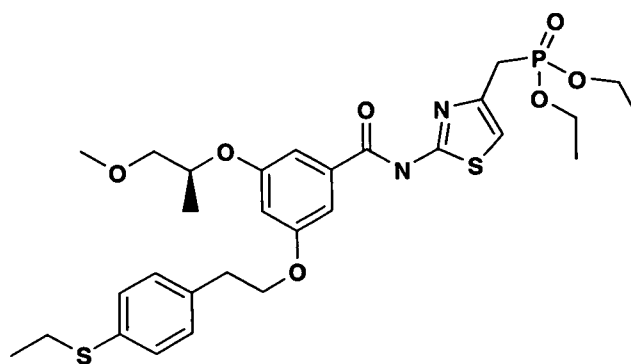
E.



於部份 D 化合物 (0.1208 克；0.299 毫莫耳) 在 THF (2.47 毫升) 與水 (0.25 毫升) 中之溶液內，添加 $LiOH \cdot H_2O$ (0.014 克；0.597 毫莫耳)。將反應混合物在 $45^\circ C$ 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1

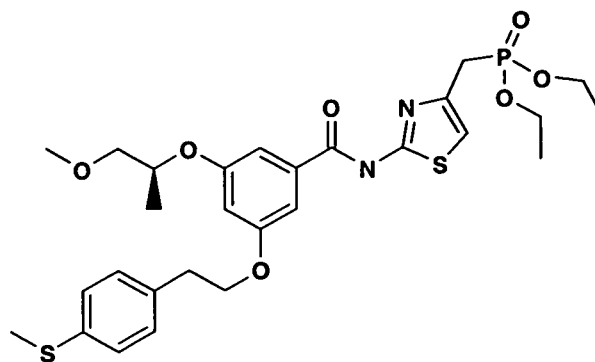
小時，然後添加另一當量之 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 6 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 E 化合物 (0.1082 克；76%)，為透明無色油。

F.

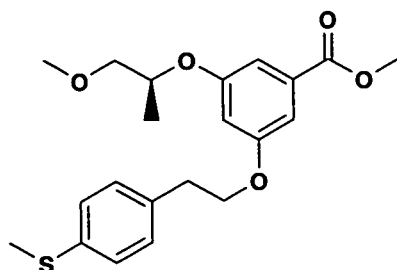


於部份 E 化合物 (0.160 克；0.411 毫莫耳) 在 DMF (2.05 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.064 克；0.47 毫莫耳)、實例 13 部份 E 化合物 (0.123 克；0.493 毫莫耳) 及 DIPEA (0.08 毫升；0.47 毫莫耳)，以及最後為 EDCI (0.091 克；0.47 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (80.4 毫克；31%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623.2$ 。

實例 125

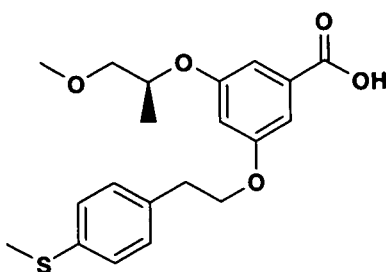


A.



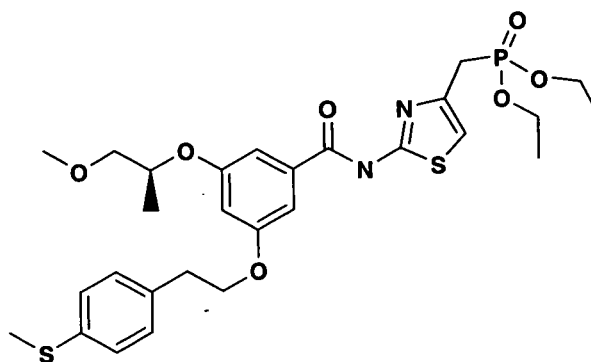
於實例 124 部份 C 化合物 (0.125 克；0.519 毫莫耳) 在 THF (2.60 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 2-(4-(甲硫基)苯基)乙醇 (0.208 克；1.142 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.299 克；1.142 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.222 毫升；1.142 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，5-10-20-30-50% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.121 克；49%)，為透明黃色油。

B.



於部份 A 化合物 (0.1208 克； 0.299 毫莫耳) 在 THF (2.47 毫升) 與水 (0.25 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH.H₂O (0.014 克； 0.597 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH < 2。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃取液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.1082 克； 76%)，為透明無色油。

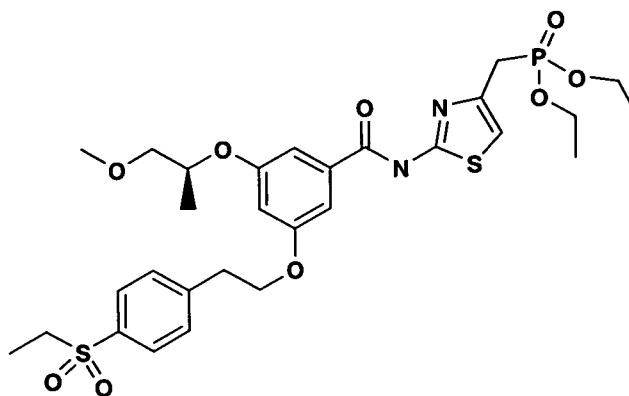
C.



於實例 13 部份 E 化合物 (0.13 克； 0.51 毫莫耳) 在 DMF (2.13 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.067 克； 0.49 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.16 克； 0.43 毫莫耳)、DIPEA (0.63 毫升； 0.49 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.094 克； 0.49 毫莫耳)。將反應混合物於 25 °C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃取液以飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，

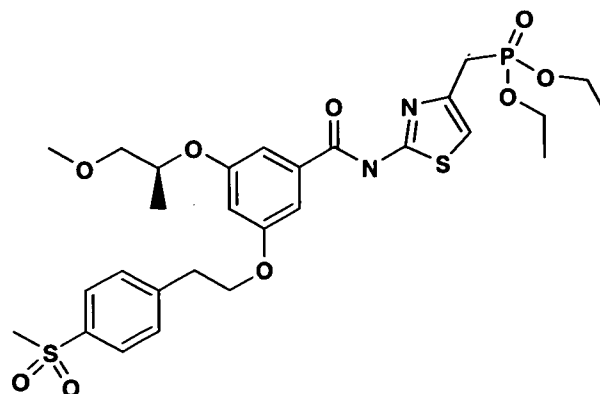
溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA , 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (47.0 毫克 ; 17%) , 為透明無色油 。 [M+H]⁺ = 609.1.

實例 126



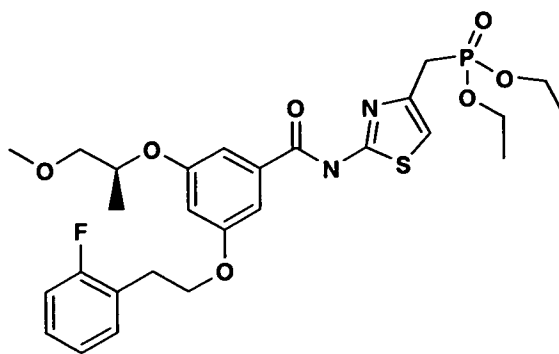
於 iPrOH (1.46 毫升) 與水 (0.73 毫升) 中之實例 124 部份 F 化合物 (0.04 克 ; 0.07 毫莫耳) 內 , 添加生氧劑 (oxone) (0.09 克 ; 0.15 毫莫耳) 。 將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 小時 , 然後過濾 , 並以 EtOAc 萃取。使濾液於水與鹽水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (MgSO₄) , 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘 , 25 至 100% 溶劑 B , 歷經 12 分鐘 , 其中 , 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA , 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (48.0 毫克 ; 55%) , 為白色固體。 [M+H]⁺ = 655.3 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.16-1.29 (m, 12H), 2.98-3.08 (m, J=7.33, 7.33, 7.33 Hz, 2H), 3.08-3.18 (m, J=6.32, 6.32 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 2H), 4.01-4.13 (m, 4H), 4.24 (t, J=6.32 Hz, 2H), 4.61-4.70 (m, J=10.17, 6.32 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, J=3.30 Hz, 1H), 7.29 (d, J=17.59 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.25 Hz, 2H).

實例 127

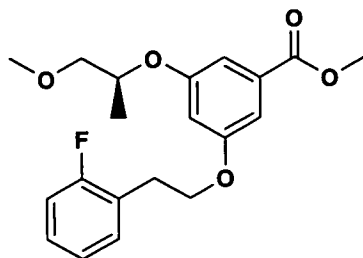


於 iPrOH (1.46 毫升) 與水 (0.73 毫升) 中之實例 125 部份 C 化合物 (0.04 克; 0.07 毫莫耳) 內, 添加生氧劑 (oxone) (0.09 克; 0.15 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時, 然後過濾, 並以 EtOAc 沖洗。將濾液以水及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱; 流率 = 40 毫升 / 分鐘, 25 至 100% 溶劑 B, 歷經 12 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA, 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA), 而得標題化合物 (14.2 毫克; 33%), 為白色固體。[M+H]⁺ = 641.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21-1.30 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.12 (t, J=6.05 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.29-3.36 (m, 4H), 3.41-3.55 (m, 2H), 4.03-4.16 (m, 4H), 4.25 (t, J=6.32 Hz, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, J=3.85 Hz, 1H), 7.32 (d, J=16.49 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.24 Hz, 2H).

實例 128

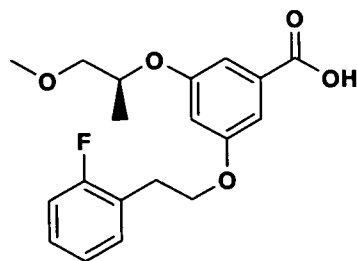


A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克；0.416 毫莫耳) 中，添加 2-(2-氟苯基)乙醇 (0.24 克；1.67 毫莫耳，在甲苯中；2.08 毫升)，接著為實例 97 部份 B 化合物 (0.68 克；1.67 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (7.6 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，10-20-30% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.146 克；90%)。

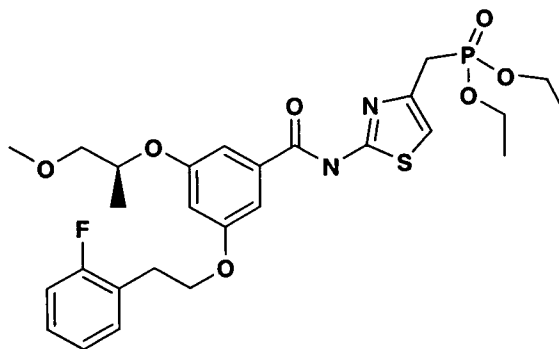
B.



於部份 A 化合物 (0.100 克；0.27 毫莫耳) 在 THF (2.23 毫升) 與

水(0.22 毫升)中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.013 克；0.54 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.107 克；100%)。

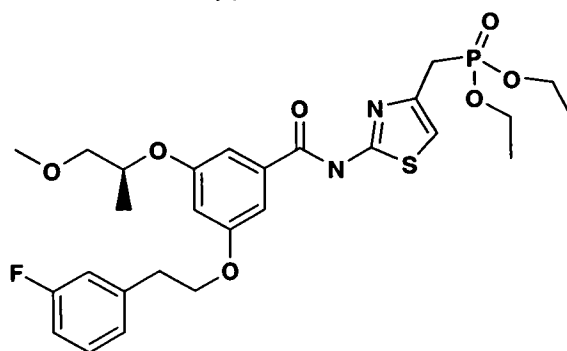
C.



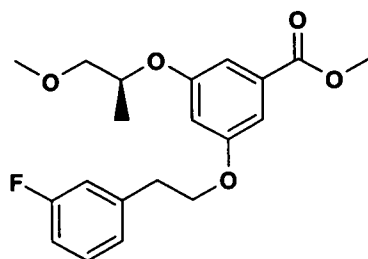
於實例 13 部份 E 化合物 (0.073 克；0.29 毫莫耳) 在 DMF (1.21 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.038 克；0.278 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.084 克；0.242 毫莫耳) 及 DIPEA (0.049 毫升；0.278 毫莫耳)，以及最後 EDCI (0.053 克；0.278 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑

B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (69.7 毫克 ; 49%) , 為透明無色油。[M+H]⁺ = 581.5 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.26 (m, 9H), 3.06 (t, J=6.87 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.31-3.35 (m, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 4H), 4.18 (t, J=6.60 Hz, 2H), 4.61-4.71 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.84-7.06 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, J=12.64 Hz, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H).

實例 129



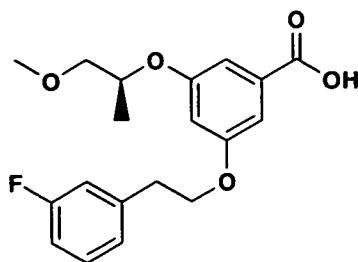
A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克 ; 0.416 毫莫耳) 中 , 添加 2-(3-氟苯基)乙醇 (0.24 克 ; 1.67 毫莫耳 , 在甲苯中 (2.08 毫升) , 接著為實例 97 部份 B 化合物 (0.68 克 ; 1.67 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (7.6 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時 , 然後以水稀釋 , 並以 EtOAc 萃取 (3x) 。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌 , 脫水乾燥 (MgSO₄) , 及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂ ; 逐步梯度液 , 10-20-30% 溶劑 B , 其中 , 溶劑 A = 己烷 , 且溶劑 B = EtOAc) , 而得部份 A 化合物

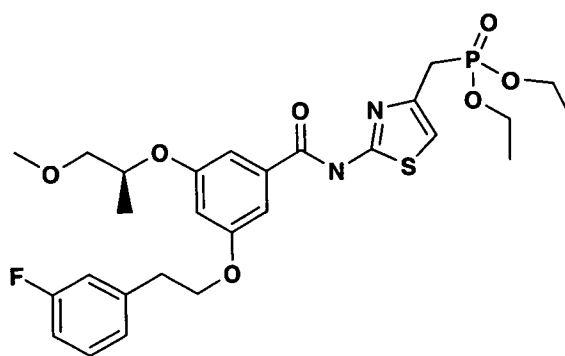
(0.146 克 ; 90%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.100 克 ; 0.27 毫莫耳) 在 THF (2.23 毫升) 與水 (0.22 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.013 克 ; 0.54 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.107 克 ; 100%)。

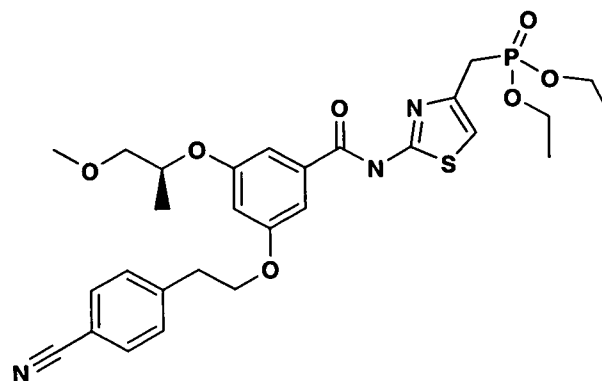
C.



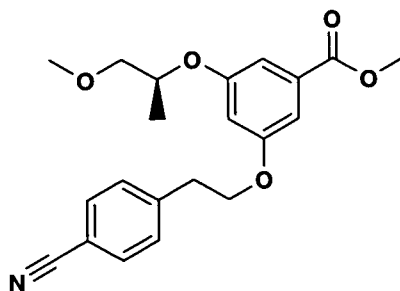
於實例 13 部份 E 化合物 (0.092 克 ; 0.37 毫莫耳) 在 DMF (1.54 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.038 克 ; 0.35 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.107 克 ; 0.308 毫莫耳)、DIPEA (0.062 毫升 ; 0.35 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.068 克 ; 0.35 毫莫耳)。將反應混合物於

25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (78.5 毫克；44%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.28 (m, 9H), 3.01 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.26-3.36 (m, 4H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.19 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 4.62-4.73 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.79-6.88 (m, $J=8.52$, 8.52 Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 3H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H).

實例 130

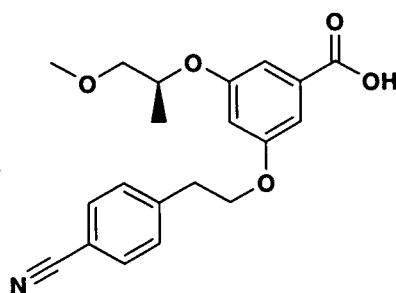


A.



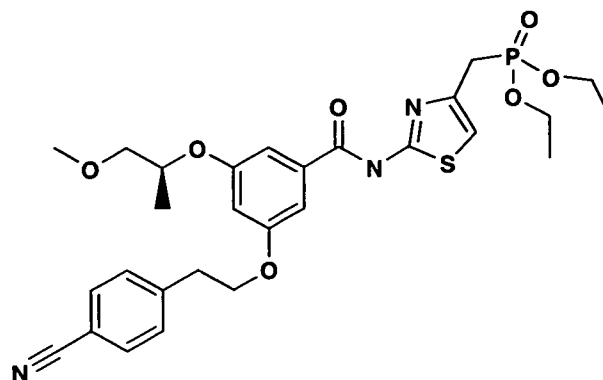
於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克；0.416 毫莫耳) 中，添加甲苯 (2.08 毫升) 中之 4-(2-羥乙基) 苯甲腈 (0.09 克；0.62 毫莫耳)，接著為實例 97 部份 B 化合物 (0.26 克；0.62 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (7.14 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，5-10-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.100 克；63%)。

B.



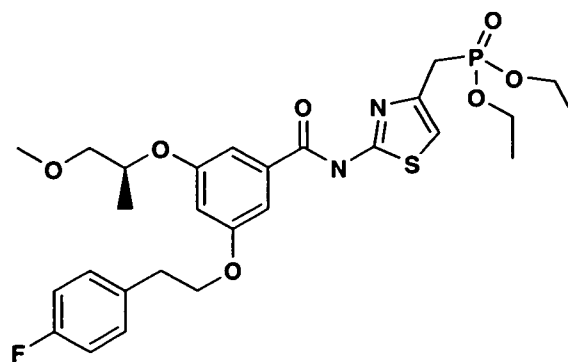
於部份 A 化合物 (0.15 克；0.40 毫莫耳) 在 THF (3.27 毫升) 與水 (0.33 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.019 克；0.79 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.140 克；85%)。

C.

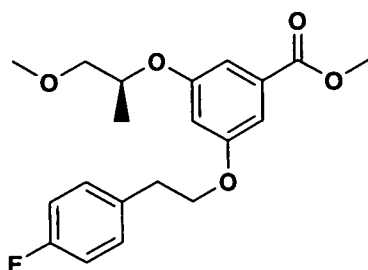


於實例 13 部份 E 化合物 (0.114 克；0.454 毫莫耳) 在 DMF (1.89 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.059 克；0.44 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.134 克；0.378 毫莫耳)、DIPEA (0.076 毫升；0.35 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.083 克；0.435 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (86.5 毫克；39%)，為黏性透明白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.18-1.27 (m, 9H), 3.07 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 4H), 4.19 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 4.55-4.66 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.84-6.90 (m, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.25$ Hz, 2H).

實例 131

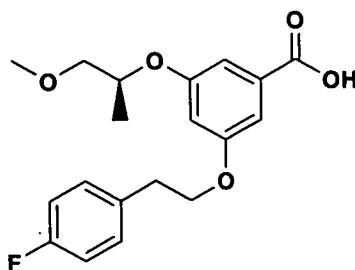


A.



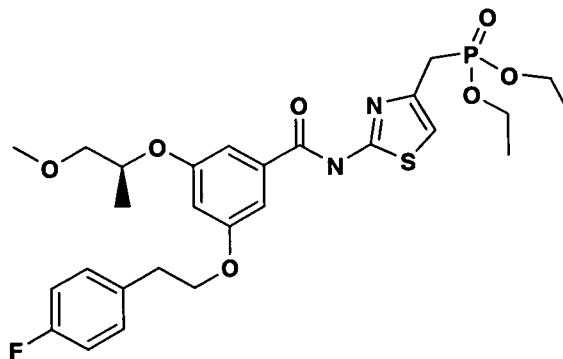
於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克； 0.416 毫莫耳) 中，添加 2-(4-氟苯基)乙醇 (0.58 克； 4.16 毫莫耳) 在甲苯 (2.18 毫升) 中之溶液與實例 97 部份 B 化合物 (1.71 克； 4.16 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (7.60 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃取液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，5-10-15-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.137 克； 86%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.14 克 ; 0.38 毫莫耳) 在 THF (3.27 毫升) 與水 (0.33 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.010 克 ; 0.38 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH 小於 2。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.122 克 ; 78%)。

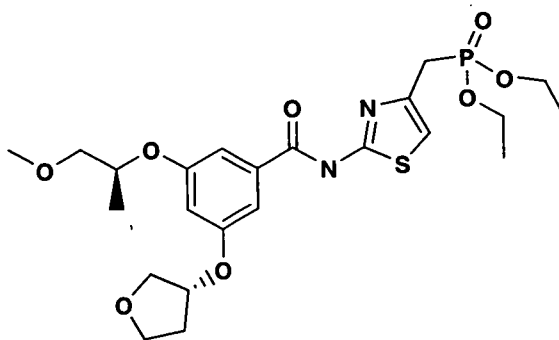
C.



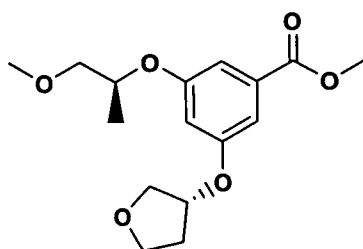
於實例 13 部份 E 化合物 (0.106 克 ; 0.422 毫莫耳) 在 DMF (1.76 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.055 克 ; 0.404 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.122 克 ; 0.351 毫莫耳)、DIPEA (0.071 毫升 ; 0.404 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.077 克 ; 0.404 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，

溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA , 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (80.0 毫克 ; 39%) , 為透明淡黃色油。[M+H]⁺ = 581.2 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.21-1.33 (m, 9H), 3.06 (t, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 4H), 4.19 (t, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 11.77 (s, 1H).

實例 132



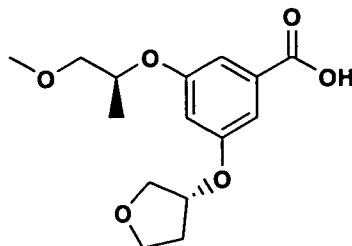
A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克 ; 0.416 毫莫耳) 在 THF (2.08 毫升) 中之冷溶液 (0°C) 內 , 添加 (S)-(+)-3-羥基四氫呋喃 (0.074 毫升 ; 0.916 毫莫耳) 與 Ph₃P (0.24 克 ; 0.916 毫莫耳) , 接著緩慢添加 DIAD (0.178 毫升 ; 0.916 毫莫耳) 。將反應混合物在 25 °C 及 Ar 大氣下攪拌 16 小時。將反應混合物以水稀釋 , 並以 EtOAc 萃取 (3x) 。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌 , 脫水乾燥 (MgSO₄) , 及在真空中濃縮。使粗產物層析

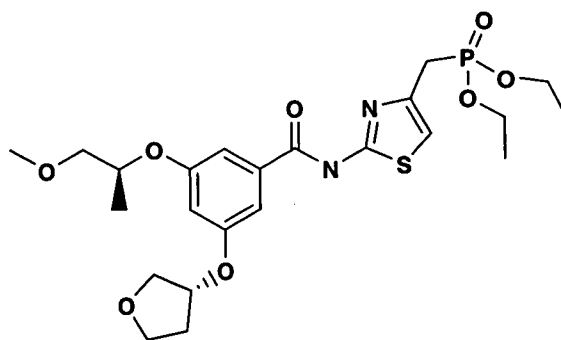
(SiO₂；階式梯度液，10-15-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.105 克；75%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.105 克；0.337 毫莫耳) 在 THF (2.79 毫升) 與水 (0.279 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH·H₂O (0.028 克；0.674 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH < 2。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.0964 克；97%)。

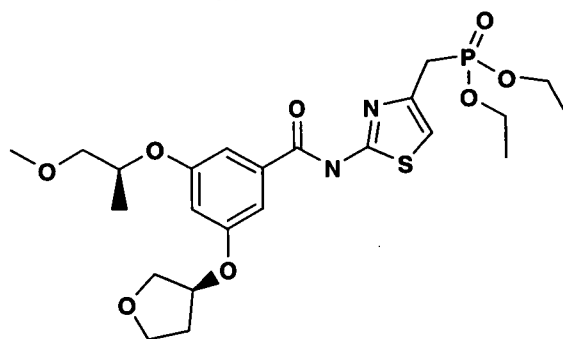
C.



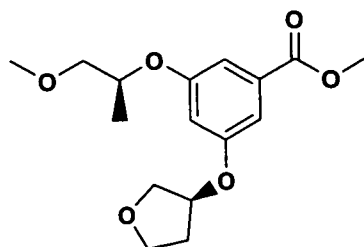
於實例 13 部份 E 化合物 (0.098 克；0.390 毫莫耳) 在 DMF (1.63 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.051 克；0.374 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.096 克；0.325 毫莫耳)、DIPEA (0.065 毫升；0.374

毫莫耳)及最後EDCI (0.072 克 ; 0.374 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (84.3 毫克 ; 49%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.19-1.34 (m, 9H), 2.06-2.30 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.43-3.61 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 4H), 4.00-4.13 (m, 4H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, J=3.85 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

實例 133



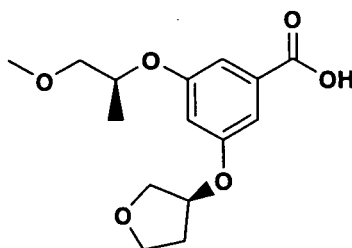
A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克 ; 0.416 毫莫耳) 在 THF (2.08

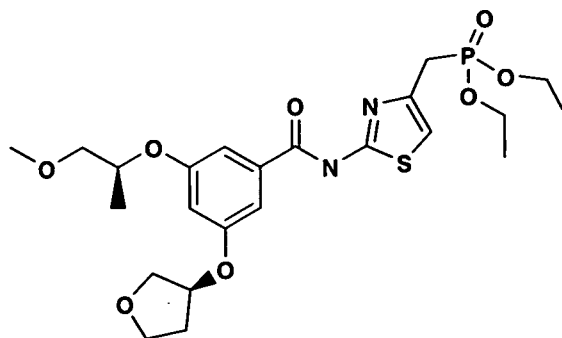
毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 (R)-(-)-3-羥基四氫呋喃 (0.033 毫升；0.416 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.24 克；0.916 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.178 毫升；0.916 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，10-15-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.088 克；62%)。

B.



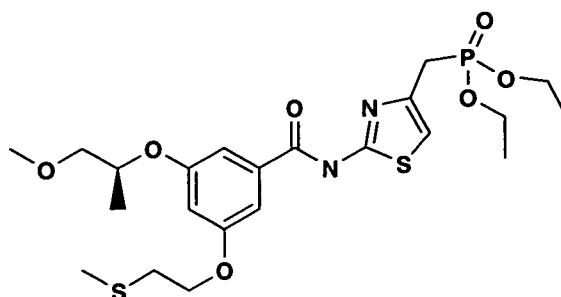
於部份 A 化合物 (0.088 克；0.282 毫莫耳) 在 THF (2.33 毫升) 與水 (0.233 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.024 克；0.565 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.0654 克；74%)。

C.

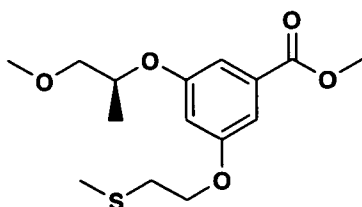


於實例 13 部份 E 化合物 (0.066 克；0.265 毫莫耳) 在 DMF (1.10 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.035 克；0.254 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.065 克；0.221 毫莫耳)、DIPEA (0.044 毫升；0.254 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.049 克；0.254 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (50.5 毫克；43%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.21-1.33 (m, 9H), 2.03-2.17 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 3H), 4.57-4.67 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).

實例 134

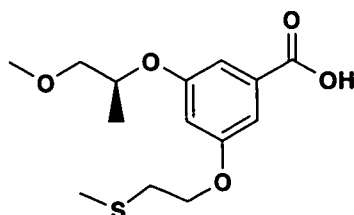


A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.125 克；0.519 毫莫耳) 在 THF (2.60 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 2-(甲硫基)乙醇 (0.105 毫升；1.14 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.30 克；1.142 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.222 毫升；1.142 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，20-30-50-60% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (61.8 毫克；38%)。

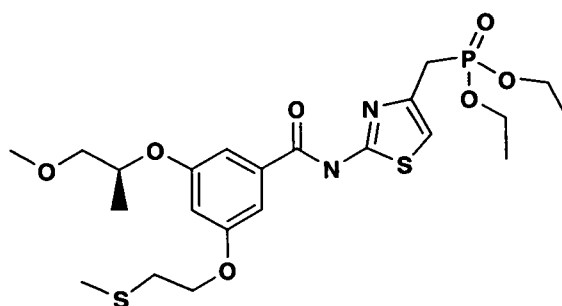
B.



於部份 A 化合物 (0.062 克；0.197 毫莫耳) 在 THF (1.63 毫升) 與水 (0.163 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.016 克；0.393 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1

小時，然後添加另一當量之LiOH。將反應混合物在45°C下攪拌16小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以0.5N HCl水溶液酸化至pH < 2。以EtOAc再萃取(3x)水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份B化合物(0.052克；88%)。

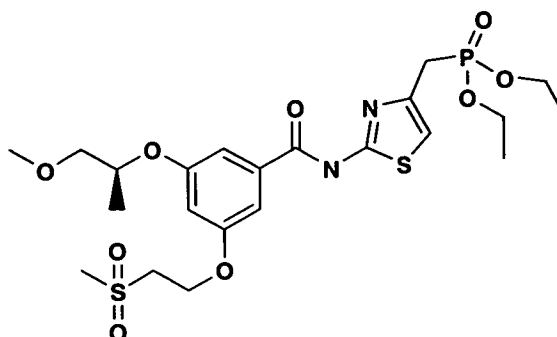
C.



於實例13部份E化合物(0.059克；0.236毫莫耳)在DMF(0.98毫升)中之溶液內，添加HOAT(0.031克；0.226毫莫耳)、部份B化合物(0.059克；0.196毫莫耳)、DIPEA(0.034毫升；0.196毫莫耳)及最後EDCI(0.043克；0.226毫莫耳)。將反應混合物於25°C下攪拌16小時。添加水，並以EtOAc萃取(3x)混合物。將合併之有機萃液以飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-5u 30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，25至100%溶劑B，歷經12分鐘，其中，溶劑A=90：10：0.1 H₂O：CH₃CN：TFA，且溶劑B=90：10：0.1 CH₃CN：H₂O：TFA)，而得標題化合物(62.3毫克；60%)，為透明無色油。[M+H]⁺=533.4；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ 1.23-1.31 (m, 9H), 2.15 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.31-3.37 (m, 4H), 3.44-3.56

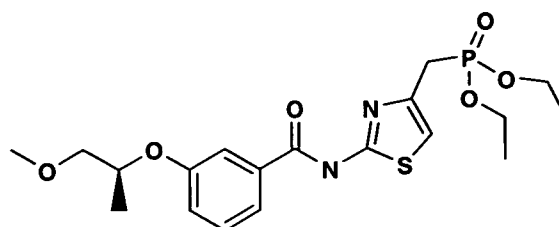
(m, 2H), 3.99-4.15 (m, 4H), 4.19 (t, 2H), 4.65-4.77 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H).

實例 135

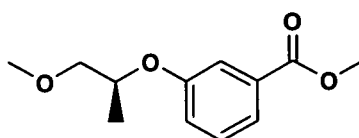


於實例 134 部份 C 化合物 (0.040 克 ; 0.075 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.75 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 mCPBA (0.026 克 ; 0.15 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後溫熱至室溫。過濾反應混合物，以飽和 NaHCO_3 水溶液使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (10.6 毫克 ; 25%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.26-1.34 (m, 9H), 3.05 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.43 (t, 3H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.52 (t, $J=10.44$ Hz, 3H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

實例 136

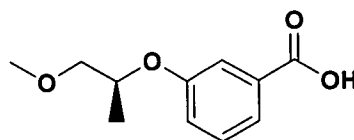


A.



於苯甲酸 2-羥基-甲酯 (0.20 克； 1.31 毫莫耳) 在 THF (5.70 毫升) 中之冷溶液 (0°C) 內，添加 (R)-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (0.178 克； 1.97 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.517 克； 1.97 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.398 克； 1.97 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，10-20-30% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.219 克； 74%)。

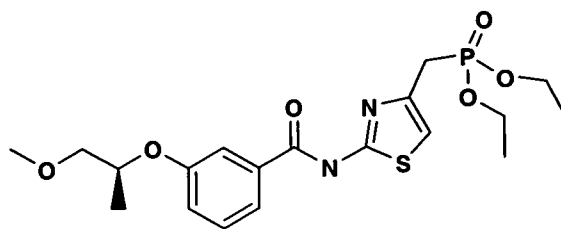
B.



於部份 A 化合物 (0.219 克； 0.975 毫莫耳) 在 THF (3.75 毫升) 與水 (1.19 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.049 克； 1.07 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並

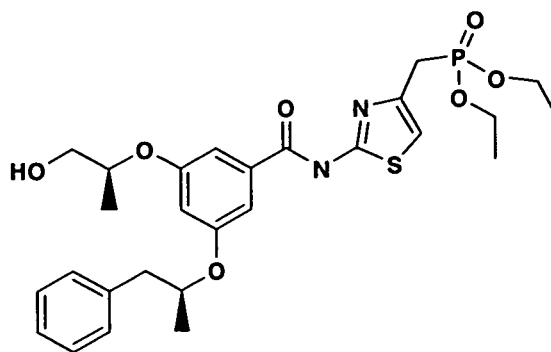
使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.221 克；100%)。

C.

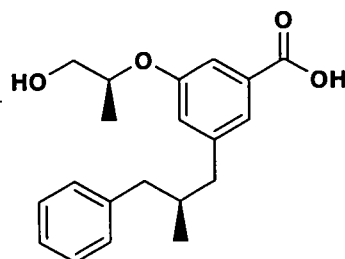


於實例 13 部份 E 化合物 (0.043 克；0.171 毫莫耳) 在 DMF (0.55 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.022 克；0.164 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克；0.143 毫莫耳)、DIPEA (0.029 毫升；0.164 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.031 克；0.164 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (17.3 毫克；27%)，為黏性淡黃色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.3$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.30 (m, 9H), 3.30 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.35 (s, 4H), 3.47-3.58 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 4H), 4.75-4.83 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, $J=8.24, 2.20$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.97$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=7.70$ Hz, 1H).

實例 137

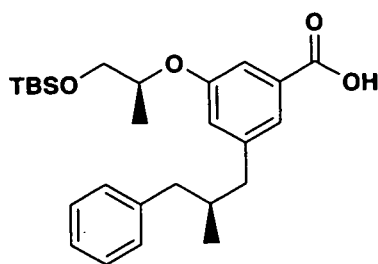


A.



在 Ar 下，於實例 33 部份 A 酸 (0.058 克；0.17 毫莫耳) 在 Et₂O (1.30 毫升) 中之溶液內，添加 TMSI (0.203 克；1.01 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後冷卻至 -40°C，以水小心地使反應淬滅，及在真空中濃縮。將殘留物以 EtOAc 與 1N HCl 水溶液稀釋。將有機層以 10% (w/v) Na₂S₂O₃ 水溶液洗滌，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (0.056 克；99%)，為黃色油。

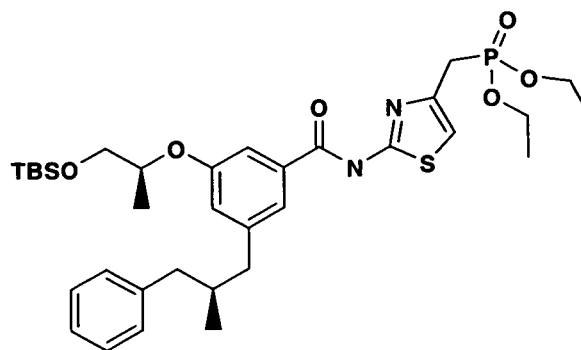
B.



將 TBSCl (0.076 克；0.504 毫莫耳) 在 DMF (0.37 毫升) 中之溶液，添加至部份 A 化合物 (0.056 克；0.17 毫莫耳) 中。添加咪唑 (0.069 克；1.01 毫莫耳)，並將反應混合物於 25°C 下攪拌 2

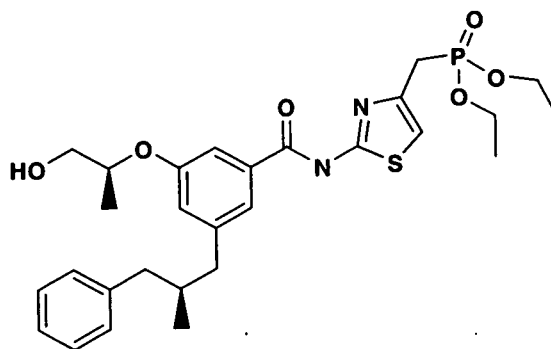
小時，然後於 EtOAc 與飽和 NH_4Cl 水溶液之間作分液處理。將有機相以飽和 NH_4Cl 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，20-25-30% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (0.057 克；76%)。

C.



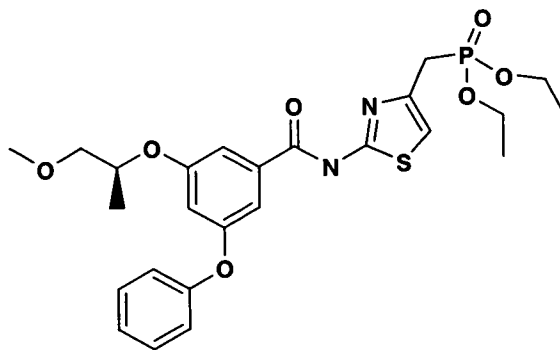
於實例 13 部份 E 化合物 (0.038 克；0.152 毫莫耳) 在 DMF (0.49 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.020 克；0.146 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.057 克；0.127 毫莫耳)、DIPEA (0.026 毫升；0.146 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.028 克；0.146 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (0.063 克；74%)，為透明金色油。

D.

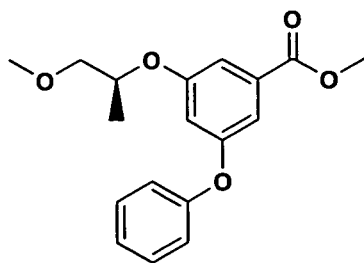


於部份 C 化合物 (0.063 克 ; 0.094 毫莫耳) 在 THF (0.47 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 TBAF (0.090 毫升 1M 溶液 ; 0.094 毫莫耳)。將反應物於 0°C 下攪拌 1 小時，並添加另一當量之 TBAF (0.090 毫升 1M 溶液 ; 0.094 毫莫耳)。將反應物於 0°C 下再攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (23.6 毫克 ; 45%)，為透明無色油。[M+H]⁺ = 563.5 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.16-1.31 (m, J=11.82, 6.32 Hz, 12H), 1.98 (s, 1H), 2.77-2.87 (m, J=13.74 Hz, 1H), 2.93-3.02 (m, J=13.74 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 4H), 4.60-4.72 (m, 2H), 6.62-6.66 (m, J=2.20, 2.20 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.85 Hz, 1H), 7.09-7.24 (m, 5H), 7.28 (s, 1H) 7.32 (s, 1H).

實例 138

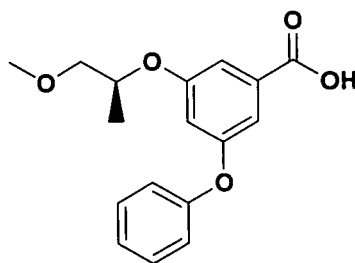


A.



將實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克；0.416 毫莫耳)、苯基二羥基硼烷 (0.102 克；0.832 毫莫耳)、醋酸銅 (II) (0.151 克；0.832 毫莫耳)、 Et_3N (0.211 克；2.08 毫莫耳) 及剛經活化之 4A 分子篩 (1.2 克) 在 CH_2Cl_2 (8.32 毫升) 中之溶液於 25°C 下攪拌 16 小時。於 2 天後，添加另外之溶劑 (8 毫升)、各兩當量之二羥基硼烷、醋酸銅 (II) 及 Et_3N 。於總共 5 天後，發現 70% 轉化率。過濾反應混合物，並以 CH_2Cl_2 洗滌。在真空中濃縮合併之濾液，並使殘留物於 EtOAc 與 1N HCl 水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，10-20-30% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (70.2 毫克；83% 產率，以所回收之起始物質為基準)。

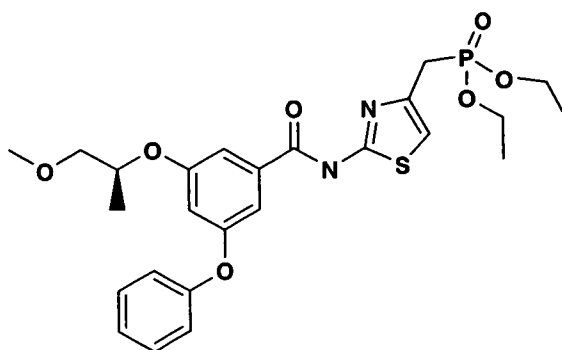
B.



於部份 A 化合物 (0.070 克；0.222 毫莫耳) 在 THF (0.85 毫升) 與水 (0.27 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.010 克；0.244 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1

小時，然後添加另一當量之 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。將反應混合物於 45°C 下再攪拌 3 小時，接著冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.060 克；90%)。

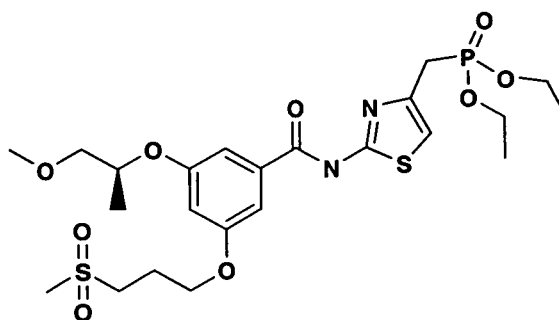
C.



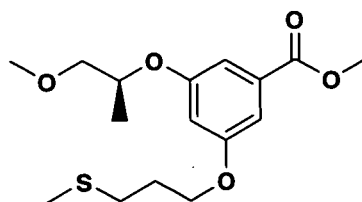
於實例 13 部份 E 化合物 (0.030 克；0.119 毫莫耳) 在 DMF (0.38 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.016 克；0.114 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.03 克；0.099 毫莫耳)、DIPEA (0.020 毫升；0.114 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.022 克；0.114 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加另一當量之實例 13 部份 E 化合物，並將反應混合物於 25°C 下再攪拌 16 小時，未使用進一步轉化。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30×100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN :

H₂O : TFA), 而得標題化合物(0.010 毫克 ; 20%), 為黏性黃色玻璃物質。[M+H]⁺ = 535.5 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.21-1.31 (m, 9H), 3.26 (s, 1H), 3.29-3.36 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 2H), 4.02-4.15 (m, 4H), 4.73-4.87 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.09 (t, J=7.42 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.48 (s, 1H).

實例 139

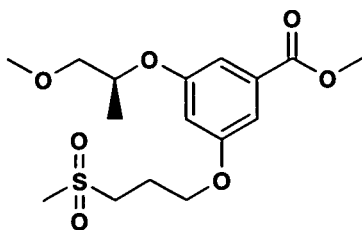


A.



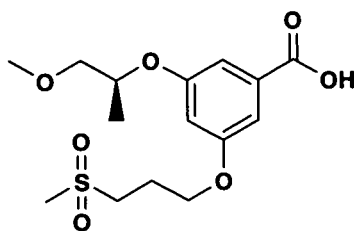
於實例 124 部份 C 化合物(0.110 克 ; 0.458 毫莫耳)在 THF (2.29 毫升)中之 0°C 溶液內, 添加 3-(甲硫基)丙-1-醇(0.107 毫升 ; 1.01 毫莫耳)與 Ph₃P (0.265 克 ; 1.01 毫莫耳), 接著緩慢添加 DIAD (0.195 毫升 ; 1.01 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時, 然後以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO₂; 階式梯度液, 10-20% 溶劑 B, 其中, 溶劑 A = 己烷, 且溶劑 B = EtOAc), 而得部份 A 化合物 (0.110 克 ; 73%)。

B.



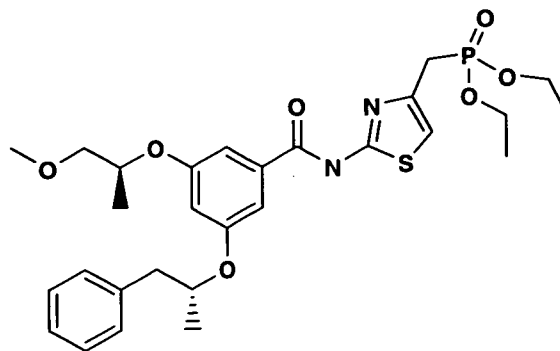
於部份 A 化合物 (0.110 克 ; 0.334 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (3.34 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 mCPBA (0.115 克 ; 0.67 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後添加飽和 NaHCO_3 水溶液，並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.161 克 ; 88%)。

C.

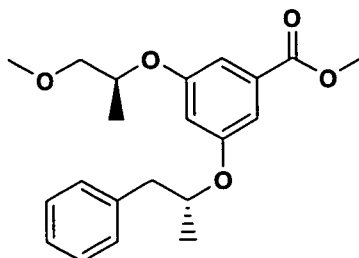


於部份 C 化合物 (0.162 克 ; 0.450 毫莫耳) 在 THF (1.73 毫升) 與水 (0.549 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.021 克 ; 0.495 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (0.147 克 ; 94%)。

實例 140

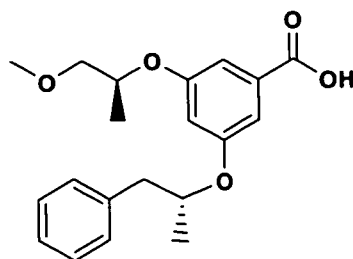


A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.110 克；0.458 毫莫耳) 在 THF (2.29 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 (S)-(+)-1-苯基-2-丙醇 (0.138 毫升；1.01 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.265 克；1.01 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.195 毫升；1.01 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，5-10% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.133 克；81%)。

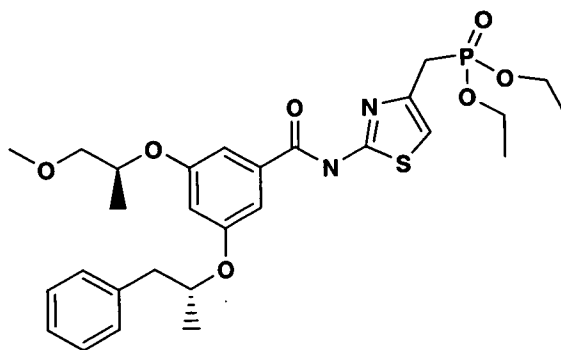
B.



於部份 A 化合物 (0.133 克；0.371 毫莫耳) 在 THF (1.43 毫升)

與水(0.45 毫升)中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.017 克；0.408 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.123 克；96%)。

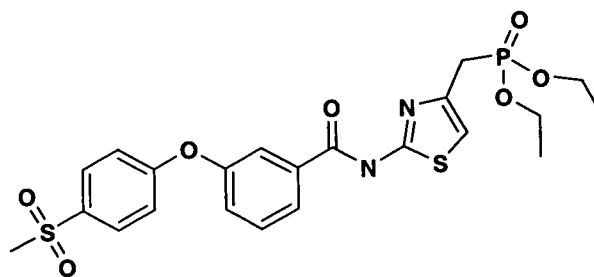
C.



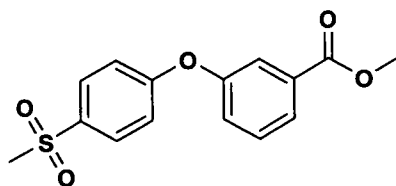
於實例 13 部份 E 化合物 (0.026 克；0.105 毫莫耳) 在 DMF (0.34 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.014 克；0.100 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克；0.087 毫莫耳)、DIPEA (0.017 毫升；0.100 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.019 克；0.100 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 :

0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) , 而得標題化合物 (16.4 毫克 ; 33%) , 為透明無色油。[M+H]⁺ = 577.4 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.04-1.32 (m, 12H), 2.65-2.86 (m, J=13.74 Hz, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, J=20.89 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.36-3.55 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, J=7.15 Hz, 4H), 4.34-4.63 (m, 2H), 6.41-6.66 (m, 1H), 6.67-6.81 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 2H), 7.08-7.29 (m, 5H), 10.44 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

實例 141

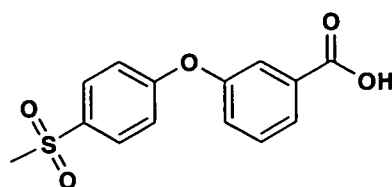


A.



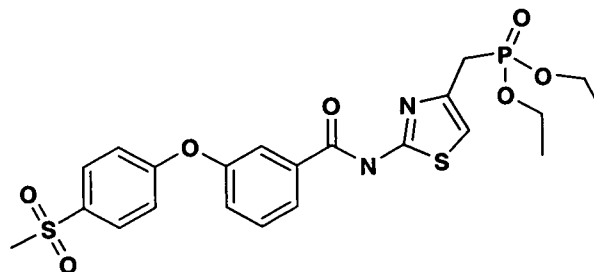
於苯甲酸 3-羥基-甲酯 (0.500 克 ; 3.29 毫莫耳) 在 DMF (8.23 毫升) 中之溶液內, 添加 K₂CO₃ (0.908 克 ; 6.57 毫莫耳) 與氟基-4-(甲磺醯基) 苯 (0.573 克 ; 3.29 毫莫耳)。將反應混合物於 120 °C 及 Ar 下攪拌 2 天, 然後冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質。使殘留物於飽和 NaHCO₃ 水溶液與 EtOAc 之間作分液處理。將有機層以 1N HCl 水溶液與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂; 階式梯度液, 20-30-40% 溶劑 B, 其中, 溶劑 A = 己烷, 且溶劑 B = EtOAc), 而得部份 A 化合物 (0.583 克 ; 58%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.200 克；0.653 毫莫耳) 在 THF (2.51 毫升) 與水 (0.80 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.030 克；0.718 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.176 克；92%)。

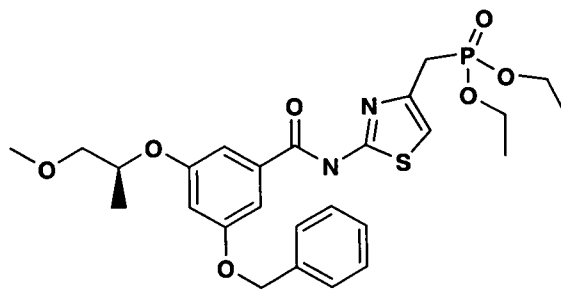
C.



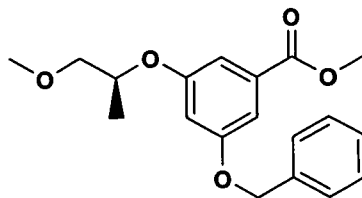
於實例 13 部份 E 化合物 (0.309 克；0.124 毫莫耳) 在 DMF (0.40 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.016 克；0.118 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克；0.103 毫莫耳)、DIPEA (0.021 毫升；0.118 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.023 克；0.118 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；

流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (14.7 毫克；27%)，為黏性白色固體。[M+H]⁺ = 525.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.20 (t, J=7.15 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.95-4.08 (m, 4H), 6.85-6.92 (m, J=3.30 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, J=8.79 Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, J=7.70 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.97 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.92 (d, J=7.70 Hz, 1H).

實例 142



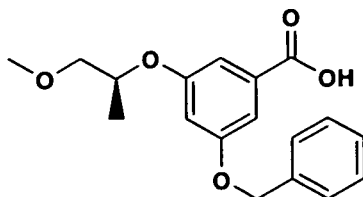
A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.110 克；0.458 毫莫耳) 在 THF (2.29 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加苄醇 (0.109 毫升；1.01 毫莫耳) 與 Ph₃P (0.265 克；1.01 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.195 毫升；1.01 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO₂；逐步梯度液，10-15-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物

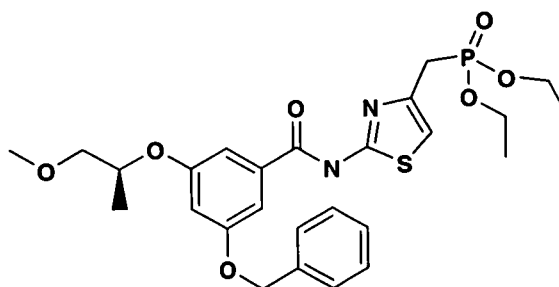
(0.160 克 ; 100%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.160 克 ; 0.483 毫莫耳) 在 THF (1.86 毫升) 與水 (0.59 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.022 克 ; 0.532 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 2 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.137 克 ; 90%)。

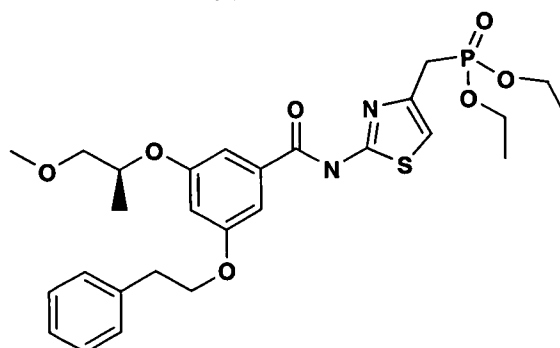
C.



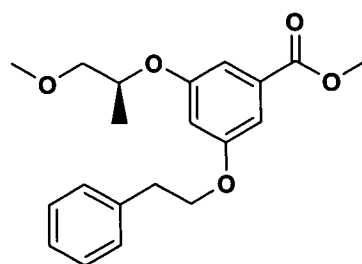
於實例 13 部份 E 化合物 (0.029 克 ; 0.114 毫莫耳) 在 DMF (0.37 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.015 克 ; 0.109 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克 ; 0.095 毫莫耳)、DIPEA (0.019 毫升 ; 0.109 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.021 克 ; 0.109 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液

及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-5u 30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，25至100%溶劑B，歷經12分鐘，其中，溶劑A=90:10:0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑B=90:10:0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物(18.6毫克；36%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+=549.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.13-1.29 (m, 9H), 3.19 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 4H), 4.48-4.58 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H).

實例 143



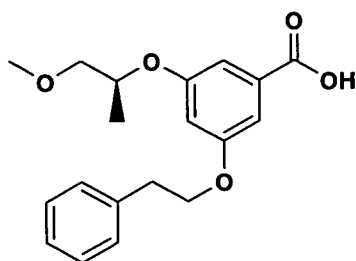
A.



於實例 124 部份 C 化合物(0.110 克；0.458 毫莫耳)在 THF (2.29 毫升)中之 0°C 溶液內，添加 2-苯基乙醇(0.121 毫升；1.01 毫莫耳)與 Ph_3P (0.265 克；1.01 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.195 毫升；1.01 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小

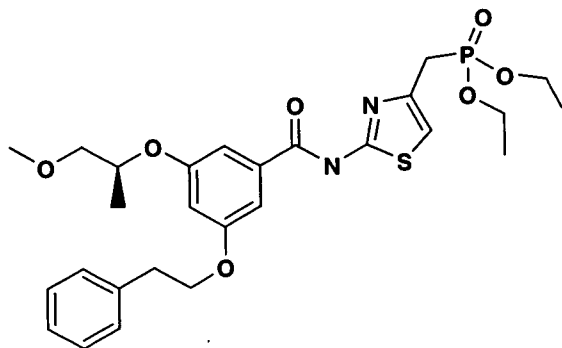
時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及於真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，10-15-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.127 克；81%)。

B.



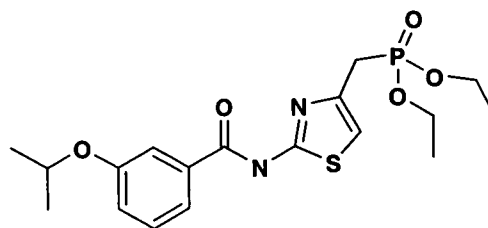
於部份 A 化合物 (0.127 克；0.370 毫莫耳) 在 THF (1.42 毫升) 與水 (0.45 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.017 克；0.407 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 2 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.112 克；91%)。

C.



於實例 13 部份 E 化合物 (0.027 克 ; 0.109 毫莫耳) 在 DMF (0.35 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.014 克 ; 0.104 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克 ; 0.091 毫莫耳)、DIPEA (0.018 毫升 ; 0.104 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.020 克 ; 0.104 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘。25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (24.5 毫克 ; 48%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.16-1.28 (m, 6H), 3.02 (t, $J=6.60$ Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.96-4.08 (m, 4H), 4.16 (t, $J=6.87$ Hz, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 7H).

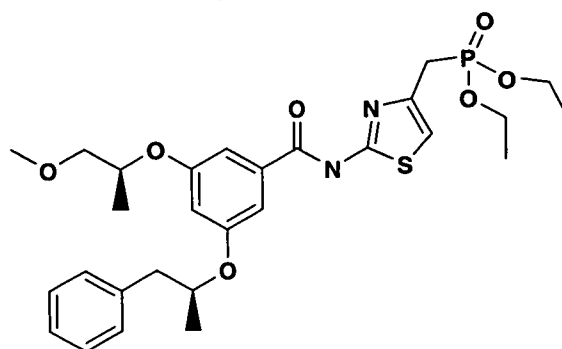
實例 144



於實例 13 部份 E 化合物 (0.100 克 ; 0.400 毫莫耳) 在 DMF (2.0 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.052 克 ; 0.383 毫莫耳)、3-異丙氧基苯甲酸 (0.060 克 ; 0.333 毫莫耳)、DIPEA (0.07 毫升 ; 0.383 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.073 克 ; 0.383 毫莫耳)。將反應混

合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以 0.5N HCl 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)，而得標題化合物 (9.4 毫克；7%)，為透明無色油。
 [M+H]⁺ = 413.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.34 (m, J=7.15, 7.15 Hz, 12H), 3.26 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.68-4.80 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, J=8.25 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H).

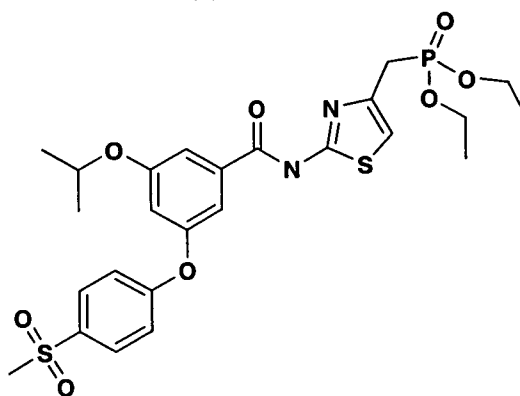
實例 145



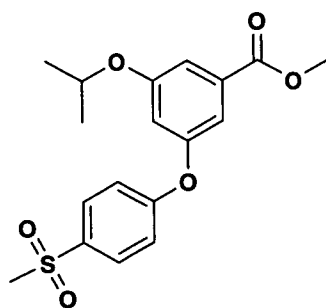
於實例 13 部份 E 化合物 (0.027 克；0.105 毫莫耳) 在 DMF (0.34 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.013 克；0.093 毫莫耳)、實例 33 部份 A 酸 (0.030 克；0.087 毫莫耳)、DIPEA (0.016 毫升；0.093 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.018 克；0.932 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留

物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；
 流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，
 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 :
 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (35.2 毫克；70%)，
 為透明無色油。[M+H]⁺ = 577.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ
 1.21-1.37 (m, 12H), 2.82-2.93 (m, J=14.02, 5.22 Hz, 1H), 2.99-3.09 (m,
 1H), 3.32-3.48 (m, 5H), 3.51-3.66 (m, 2H), 4.06-4.26 (m, 4H), 4.68-4.84
 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, J=3.85 Hz, 1H), 7.13-7.41 (m,
 7H), 10.77 (s, 1H).

實例 146



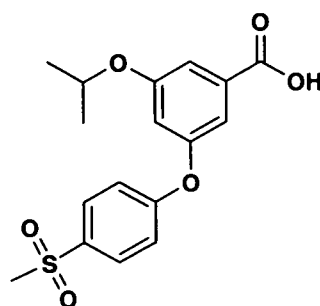
A.



於實例 26 部份 A 化合物 (0.166 克；0.515 毫莫耳) 在 THF (2.60
 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 iPrOH (0.087 毫升；1.13 毫莫耳)
 與 Ph₃P (0.30 克；1.13 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.219 毫升；
 1.13 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然

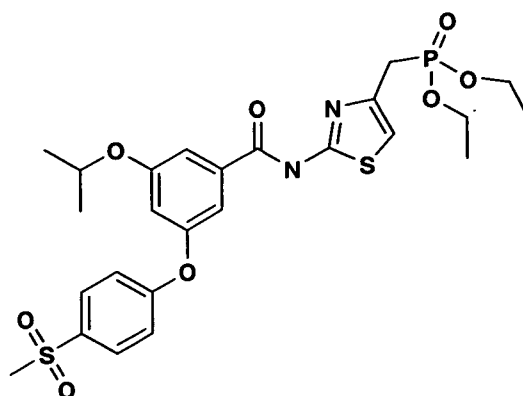
後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並於真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，20-40% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.258 克；>100%，被經還原之 DIAD 污染)。

B.



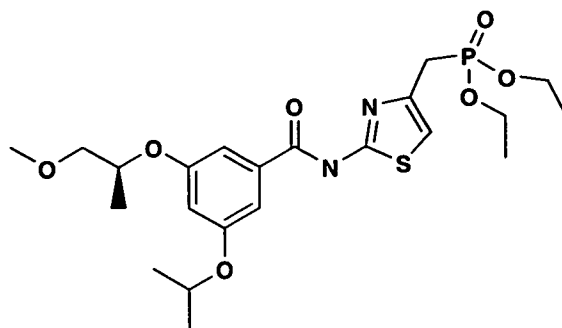
於部份 A 化合物 (0.189 克；0.515 毫莫耳) 在 THF (3.22 毫升) 與水 (0.62 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.024 克；0.567 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.214 克；>100%，被經還原之 DIAD 污染)。

C.

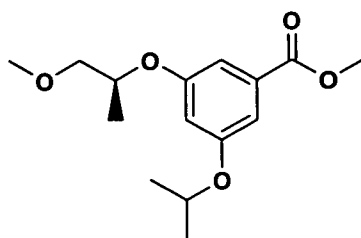


於實例 13 部份 E 化合物 (0.043 克；0.17 毫莫耳) 在 DMF (0.55 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.022 克；0.164 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.050 克；0.143 毫莫耳)、DIPEA (0.029 毫升；0.164 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.031 克；0.164 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (37.5 毫克；60%)，為透明無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583.1$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.17-1.38 (m, 12H), 3.04 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.99-4.14 (m, 4H), 4.64-4.77 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, $J=8.79$ Hz, 2H).

實例 147

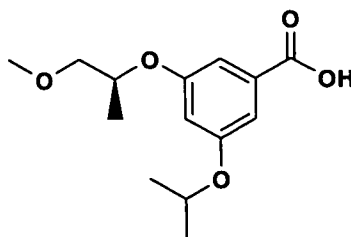


A.



於實例 124 部份 C 化合物 (0.100 克；0.416 毫莫耳) 在 THF (2.08 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 iPrOH (0.019 毫升；0.916 毫莫耳) 與 Ph_3P (0.240 克；0.916 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (0.177 毫升；0.916 毫莫耳)。將反應混合物在 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，5-10% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (82.2 毫克；70%)。

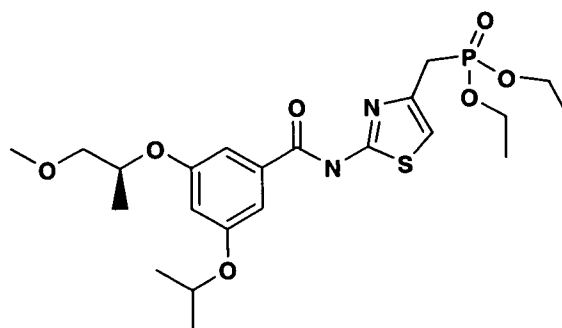
B.



於部份 A 化合物 (0.082 克；0.291 毫莫耳) 在 THF (1.82 毫升) 與水 (0.45 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014 克；0.32 毫

莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 3 小時，然後添加另一當量之 LiOH。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH < 2。以 EtOAc 逆萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (83.0 毫克；100%)。

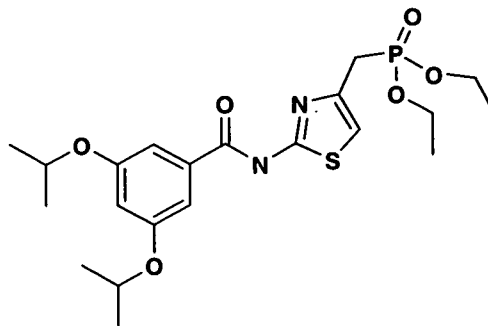
C.



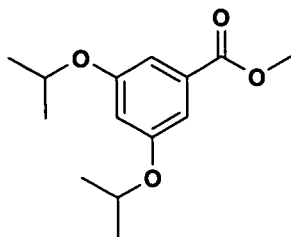
於實例 13 部份 E 化合物 (0.034 克；0.134 毫莫耳) 在 DMF (0.43 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.018 克；0.129 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.030 克；0.112 毫莫耳)、DIPEA (0.023 毫升；0.129 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.025 克；0.129 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (28.0 毫克；50%)，為透明無色油。[M+H]⁺ = 501.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ

1.20-1.30 (m, 15H), 3.22 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.42-3.56 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 4H), 4.56-4.70 (m, 2H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, J=3.30 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, J=8.24 Hz, 2H).

實例 148

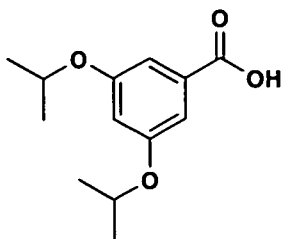


A.



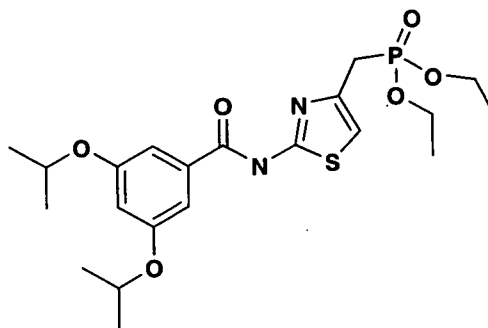
於 3,5-二羥基-苯甲酸甲酯 (1.00 克； 5.95 毫莫耳) 在 THF (29.8 毫升) 中之冷溶液 (0°C) 內，添加 iPrOH (0.787 毫升； 13.10 毫莫耳) 與 Ph_3P (3.43 克； 13.10 毫莫耳)，接著緩慢添加 DIAD (2.58 毫升； 13.1 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 及 Ar 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，10-20-30% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (1.27 克； 85%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.300 克；1.19 毫莫耳) 在 THF (7.44 毫升) 與水 (1.45 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.055 克；1.31 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 3 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.290 克；100%)。

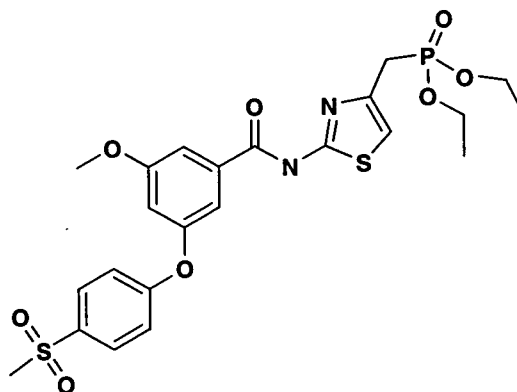
C.



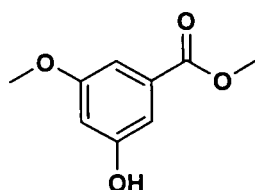
於實例 13 部份 E 化合物 (0.167 克；0.668 毫莫耳) 在 DMF (2.14 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.087 克；0.641 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.133 克；0.557 毫莫耳)、DIPEA (0.116 毫升；0.641 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.123 克；0.668 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留

物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (95.1 毫克；36%)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 471.5$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.24-1.37 (m, 18H), 3.27 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 4.01-4.19 (m, 4H), 4.58-4.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, J=3.85 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H).

實例 149



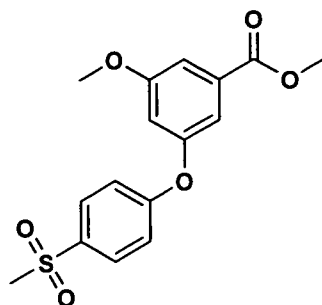
A.



於 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (1.75 克；10.41 毫莫耳) 在丙酮 (14 毫升) 中之溶液內，添加 K₂CO₃ (2.88 克；20.82 毫莫耳) 與 nBu₄NI (384 毫克；1.04 毫莫耳)，接著為硫酸二甲酯 (985 微升；10.41 毫莫耳)。將反應混合物於回流 (~65°C) 下加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。過濾混合物，並在真空中濃縮濾液。使殘留物層析 (SiO₂；連續梯度液，從 0 至 45% 溶劑 B，歷經 40 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物

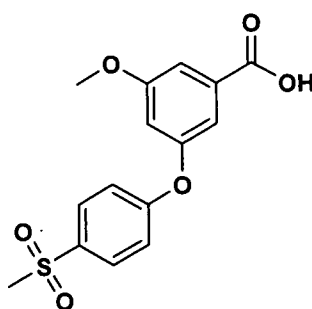
(0.74 克；39%)，為白色固體。

B.



於部份 A 化合物 (75 毫克；0.412 毫莫耳)、4-氟苯基甲基磺 (72 毫克；0.412 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (114 毫克；0.824 毫莫耳) 之混合物中，添加 DMF (1.6 毫升)。將反應混合物在 $120^\circ C$ 下加熱 5 小時，然後冷卻至室溫。使混合物於 EtOAc (10 毫升) 與 H_2O (10 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水 (5 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 80% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 B 化合物 (119 毫克；86%)，為無色漿液。

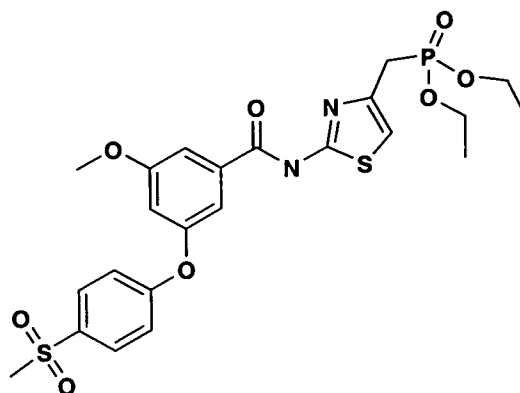
C.



於部份 B 化合物 (118 毫克；0.351 毫莫耳) 在 THF (0.47 毫升)、MeOH (0.47 毫升) 及 H_2O (0.47 毫升) 中之溶液內，添加 $LiOH \cdot H_2O$ (44 毫克；1.053 毫莫耳)。在攪拌 1 小時後，使混合物於 EtOAc (6 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (6 毫升) 之間作分液處

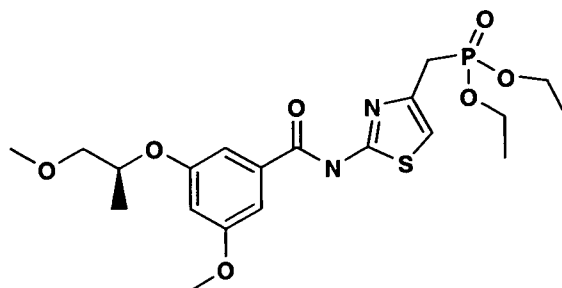
理。以 EtOAc (6 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以鹽水 (6 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 C 化合物 (94 毫克；83%)，為白色固體。

D.

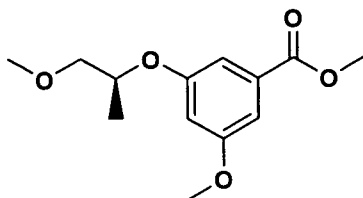


於實例 13 部份 E 化合物 (0.038 克；0.150 毫莫耳) 在 DMF (0.48 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.020 克；0.144 毫莫耳)、部份 C 化合物 (0.040 克；0.125 毫莫耳)、DIPEA (0.025 毫升；0.144 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.028 克；0.144 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (27.6 毫克；40%)，為白色固體。[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 555.4； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.20 (t, J =7.15 Hz, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94-4.09 (m, 4H), 6.73-6.87 (m, 2H), 7.08 (d, J =8.79 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.86 (d, J =8.79 Hz, 2H).

實例 150

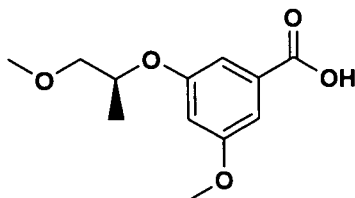


A.



於實例 149 部份 A 化合物 (100 毫克；0.549 毫莫耳)、R-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (70 微升；0.714 毫莫耳) 及聚合體結合之 PPh_3 (0.47 克；1.43 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之 0°C 混合物內，逐滴添加 DIAD (162 微升；0.823 毫莫耳) 在 THF (0.20 毫升) 中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後過濾。以 THF (2 x 4 毫升) 沖洗樹脂，並於真空中濃縮合併之濾液。使殘留物層析 (SiO_2 ；連續梯度液，從 0 至 45% 溶劑 B，歷經 20 分鐘，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (78 毫克；56%)，為無色油。

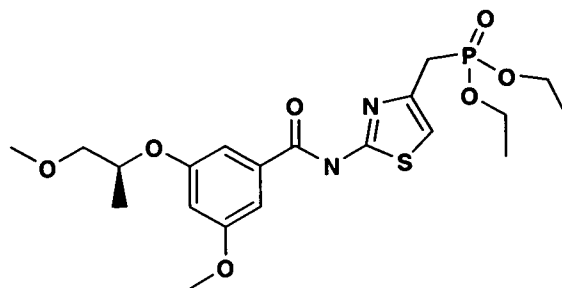
B.



於部份 A 化合物 (74 毫克；0.291 毫莫耳) 在 THF (0.39 毫升)、MeOH (0.39 毫升) 及 H_2O (0.39 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (37 毫克；0.873 毫莫耳)。將反應物攪拌 1 小時，然

後於 EtOAc (5 毫升) 與 0.5N HCl 水溶液 (5 毫升) 之間作分液處理。以 EtOAc (5 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以鹽水 (5 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (68 毫克；97%)，為無色漿液。

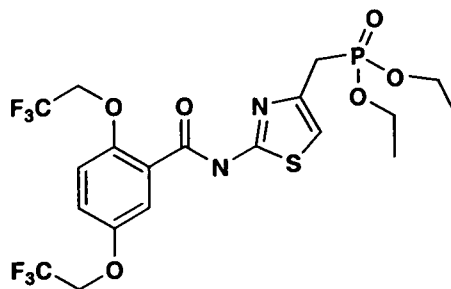
C.



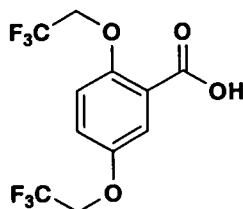
於實例 13 部份 E 化合物 (0.041 克；0.164 毫莫耳) 在 DMF (0.52 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.087 克；0.641 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.033 克；0.137 毫莫耳) 及 DIPEA (0.028 毫升；0.158 毫莫耳)，以及最後為 EDCI (0.030 克；0.158 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，25 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (38.1 毫克；59%)，為透明無色油。[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 473.4； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.30 (m, 9H), 3.23 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.01-4.12 (m, 4H), 4.60-4.72 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H),

7.25-7.29 (m, 1H).

實例 151

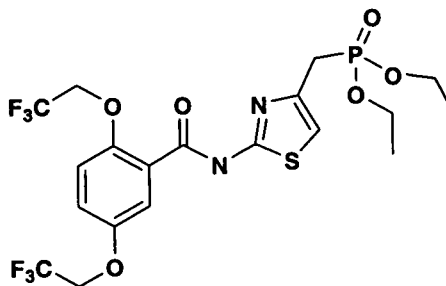


A.



於 2,5-雙 (2,2,2-三 氟 乙 氧 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (0.029 克 ; 1.20 毫 莫 耳) 在 THF (2.49 毫 升) 與 水 (0.25 毫 升) 中 之 溶 液 內 , 添 加 LiOH.H₂O (0.100 克 ; 0.301 毫 莫 耳) 。 將 反 應 混 合 物 在 45°C 下 , 於 密 封 小 玻 瓶 中 攪 拌 3 小 時 , 然 後 添 加 另 一 當 量 之 LiOH 。 將 反 應 混 合 物 在 45°C 下 攪 拌 16 小 時 , 接 著 冷 卻 至 室 溫 。 在 真 空 中 移 除 溶 劑 , 並 使 其 餘 水 溶 液 以 0.5N HCl 水 溶 液 酸 化 至 pH < 2 。 以 EtOAc 再 萃 取 (3x) 水 層 。 將 合 併 之 有 機 萃 液 以 鹽 水 洗 滌 , 脫 水 乾 燥 (MgSO₄) , 且 於 真 空 中 濃 縮 , 而 得 部 份 A 化 合 物 (0.0954 克 ; 99%) 。

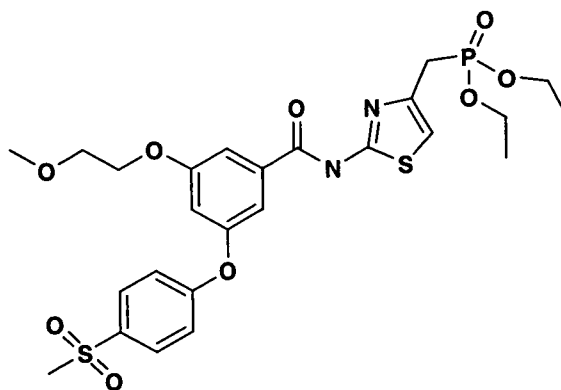
B.



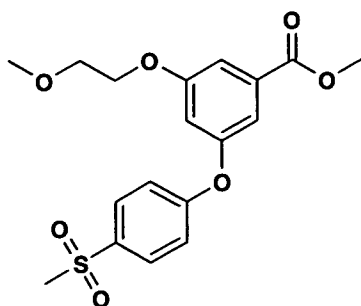
於 實 例 13 部 份 E 化 合 物 (0.029 克 ; 0.114 毫 莫 耳) 在 DMF

(0.476 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.015 克；0.11 毫莫耳)、部份 A 化合物 (0.030 克；0.095 毫莫耳)、DIPEA (0.019 毫升；0.110 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.021 克；0.110 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，且在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升 / 分鐘，0 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (13.8 毫克；26%)，為白色凍乾物。[M+H]⁺ = 551.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, J=7.15 Hz, 6H), 3.23 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.94-4.10 (m, 4H), 4.27-4.39 (m, J=7.88, 7.88, 7.88 Hz, 2H), 4.46-4.58 (m, J=8.06, 8.06, 8.06 Hz, 2H), 6.81-6.86 (m, J=3.30 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, J=9.34 Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, J=9.34, 3.30 Hz, 1H), 7.69-7.75 (m, J=3.30 Hz, 1H).

實例 152

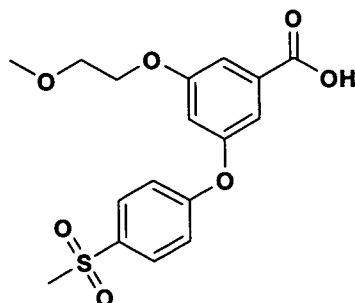


A.



於實例 26 部份 A 化合物 (0.130 克；0.403 毫莫耳) 中，連續添加甲苯 (2.02 毫升) 中之 2-甲氧基乙醇 (0.046 克；0.605 毫莫耳) 與實例 97 部份 B 化合物 (0.248 克；0.605 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.1 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；逐步梯度液，50-60% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.157 克；93%)。

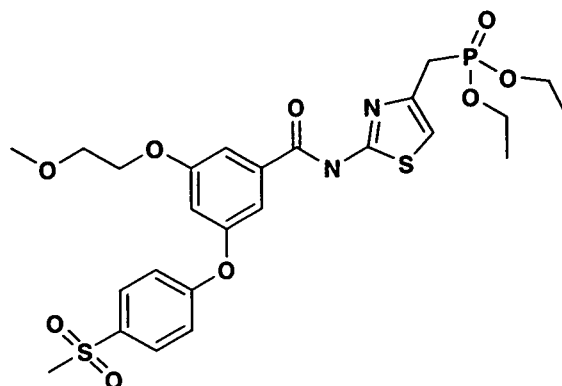
B.



於部份 A 化合物 (0.157 克；0.413 毫莫耳) 在 THF (3.42 毫升) 與水 (0.342 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.020 克；0.827 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 3 小時，然後冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取

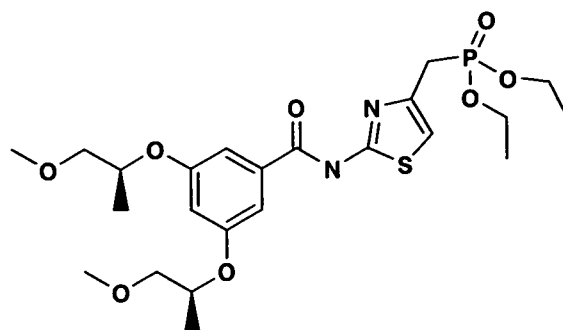
(3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.166 克；100%)。

C.

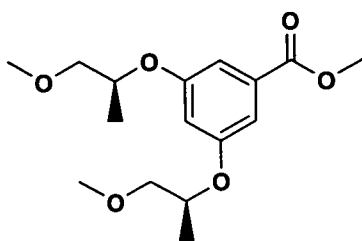


於實例 13 部份 E 化合物 (0.033 克；0.130 毫莫耳) 在 DMF (0.542 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.017 克；0.125 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.040 克；0.108 毫莫耳)、DIPEA (0.022 毫升；0.125 毫莫耳) 及最後 EDCI (0.024 克；0.125 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 5 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5 微米 30 x 100 毫米管柱；流率 = 40 毫升/分鐘，0 至 100% 溶劑 B，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : CH_3CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH_3CN : H_2O : TFA)，而得標題化合物 (34.4 毫克；51%)，為白色凍乾物。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 599.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.25 (t, $J=6.87$ Hz, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 4H), 4.18-4.28 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, $J=8.79$ Hz, 2H).

實例 153

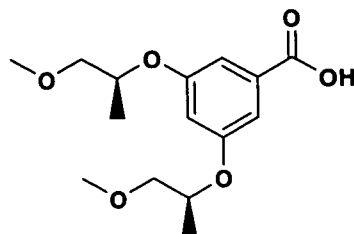


A.



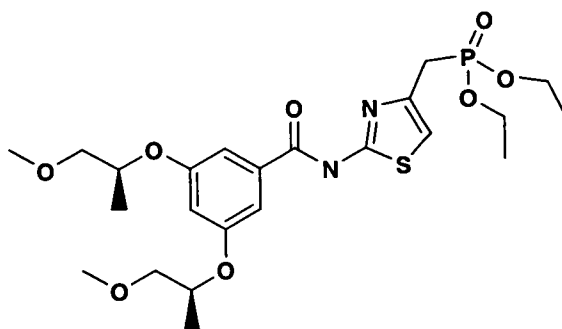
於 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (0.100 克； 0.595 毫莫耳) 中，添加甲苯 (2.97 毫升) 中之 (R)-1-甲氧基-丙-2-醇 (0.134 克； 1.487 毫莫耳)，接著為實例 97 部份 B 化合物 (0.610 克； 1.487 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2.72 毫升) 中之懸浮液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 2 天，然後於 45°C 下 2 天，接著冷卻至室溫。將反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以 1N NaOH 水溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2 ；階式梯度液，10-20% 溶劑 B，其中，溶劑 A = 己烷，且溶劑 B = EtOAc)，而得部份 A 化合物 (0.080 克； 40%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.080 克 ; 0.257 毫莫耳) 在 THF (2.13 毫升) 與水 (0.213 毫升) 中之溶液內，添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.012 克 ; 0.514 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 3 小時，然後添加另一當量之 LiOH 。將反應混合物在 45°C 下攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} < 2$ 。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃取液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.082 克 ; 100%)。

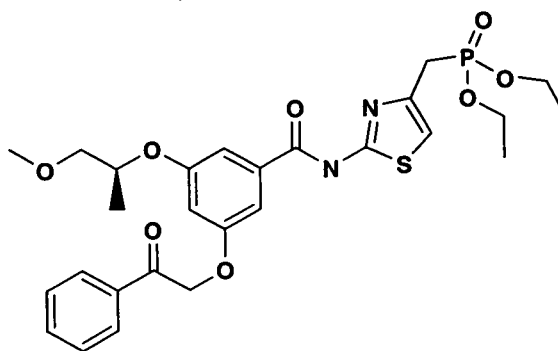
C.



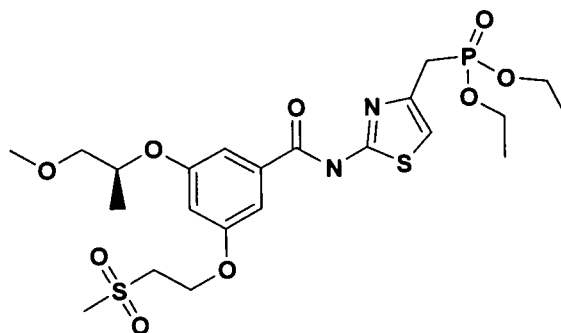
於實例 13 部份 E 化合物 (0.036 克 ; 0.142 毫莫耳) 在 DMF (0.592 毫升) 中之溶液內，添加 HOAT (0.019 克 ; 0.136 毫莫耳)、部份 B 化合物 (0.035 克 ; 0.118 毫莫耳) 及 DIPEA (0.024 毫升 ; 0.136 毫莫耳)，以及最後 EDCI (0.026 克 ; 0.136 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 15 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取 (3x) 混合物。將合併之有機萃取液以飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱 ; 流率 = 40 毫升 / 分鐘，0 至 100% 溶劑 B，歷經 12

分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (28.2 毫克；45%)，為透明無色油。[M+H]⁺ = 531.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.29 (m, J=6.87, 6.87 Hz, 12H), 3.28 (s, 1H), 3.32-3.38 (m, 7H), 3.44-3.56 (m, 4H), 4.06-4.16 (m, 4H), 4.64-4.73 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, J=3.85 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, J=2.20 Hz, 2H).

實例 154

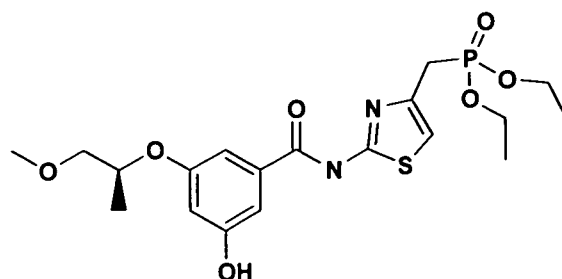


A.



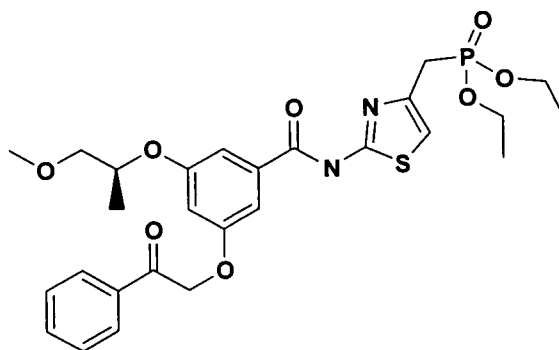
於實例 134 化合物 (0.298 克；0.560 毫莫耳) 在 iPrOH (12.43 毫升) 與水 (6.22 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (oxone) (0.791 克；1.287 毫莫耳)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後過濾，並以 EtOAc 萃取。將合併之濾液以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，並在真空中濃縮，而得部份 A 化合物 (0.206 克；38%)。

B.



於部份 A 化合物 (0.070 克； 0.125 毫莫耳) 在 THF (1.03 毫升) 與水 (0.103 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH.H₂O (0.006 克； 0.249 毫莫耳)。將反應混合物在 45°C 下，於密封小玻璃瓶中攪拌 1 小時，然後添加另外兩當量之 LiOH.H₂O。將反應混合物在 45°C 下攪拌 20 分鐘，接著冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質，並使其餘水溶液以 0.5N HCl 水溶液酸化至 pH < 2。以 EtOAc 再萃取 (3x) 水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 B 化合物 (0.082 克； 87%)。

C.

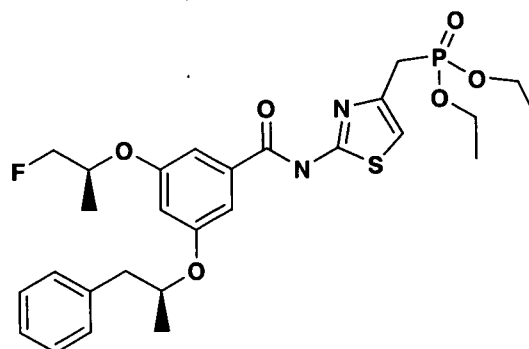


於部份 B 化合物 (0.020 克； 0.044 毫莫耳) 在 NMP (0.146 毫升) 中之 0°C 溶液內，添加 THF 中之 1M LiHMDS (0.087 毫升； 0.087 毫莫耳)。於 15 分鐘後，添加 2-溴基-1-苯基乙酮 (0.017 克； 0.087 毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並在室溫下攪拌 15 小時，然後於飽和 NH₄Cl 水溶液與 EtOAc 之間作分液處理。將有機層以水 (2x) 與鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真

空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(YMC逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率=40 毫升/分鐘，0 至 100% 溶劑 B

，歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物(6.0 毫克；24%)，為黃色油。 $[M+H]^+ = 577.3$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.12 (m, J=6.05 Hz, 3H), 1.24 (t, 6H), 3.06 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.23-3.35 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 4H), 4.24-4.35 (m, 1H), 5.92-5.99 (m, J=4.40 Hz, 2H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, J=7.70 Hz, 2H), 7.56-7.66 (m, J=7.15 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, J=8.25 Hz, 2H).

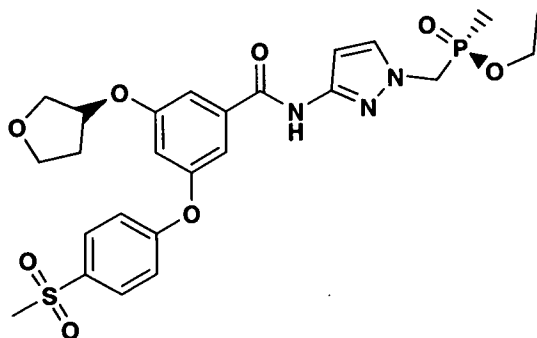
實例 155



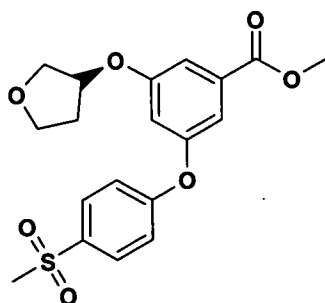
於實例 137 化合物(0.021 克；0.036 毫莫耳)在無水 CH₂Cl₂ (0.369 毫升)中之 0°C 溶液內，添加 DAST (0.005 毫升；0.036 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，接著小心添加飽和 NaHCO₃ 水溶液，並攪拌 5 分鐘，然後於飽和 NaHCO₃ 水溶液與 CH₂Cl₂ 之間作分液處理。以 CH₂Cl₂ 再萃取(3x)水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化兩次(YMC逆相 ODS-5u 30 x 100 毫米管柱；流率=40 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，

歷經 12 分鐘，其中，溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA，且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (6.0 毫克；29%)，為透明無色油。[M+H]⁺ = 565.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.32 (m, 12H), 2.75-2.87 (m, J=13.74, 5.50 Hz, 2H), 2.92-3.03 (m, J=13.74, 6.60 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 4.06-4.17 (m, 4H), 4.33-4.45 (m, 1H), 4.45-4.57 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 6.64-6.69 (m, J=2.20, 2.20 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, J=3.30 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

實例 156



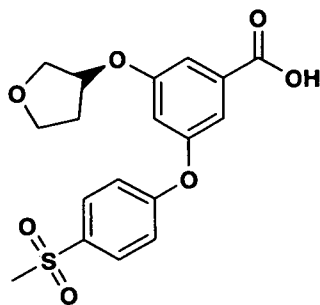
A.



於實例 97 部份 B 化合物 (1.4 克，3.5 毫莫耳) 在 DCM (6 毫升) 中之懸浮液內，添加實例 26 部份 A 化合物 (141 毫克，0.44 毫莫耳) 與 (R)-(-)-3-羥基四氫呋喃 (0.081 毫升，1.00 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc (10 毫升) 稀釋，並以水及鹽水洗滌。使有機層脫水

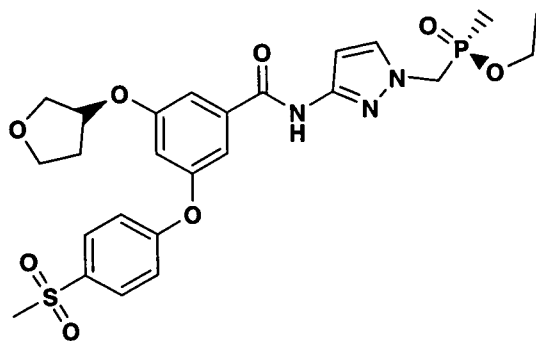
乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析(SiO_2 ；40克，19分鐘連續梯度液，從100%己烷/0% EtOAc至0%己烷/100% EtOAc)，以提供部份A化合物(254毫克，148%產率，與 Ph_3PO 混合)，為無色油。

B.



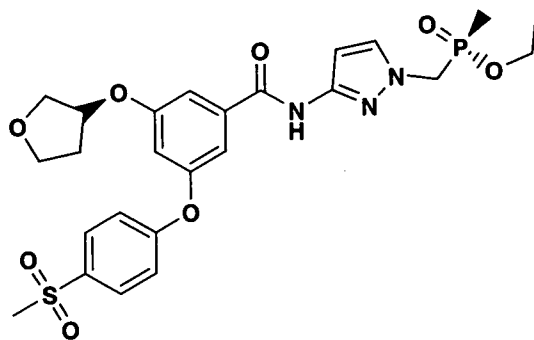
於部份A化合物(254毫克，0.65毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內，添加1N NaOH水溶液(1毫升，1.00毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌15小時，然後以EtOAc (6毫升)稀釋，並以1N HCl水溶液(0.5毫升)酸化。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(Phenomenex Luna AXIA 30 x 100毫米管柱；流率=40毫升/分鐘，30至100%溶劑B，歷經10分鐘，其中，溶劑A=90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑B=90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得部份B化合物(90毫克，37%產率)，為無色油。

C.



於部份 B 化合物 (25 毫克, 0.066 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 添加實例 60 部份 D2 胺 (26.8 毫克, 0.13 毫莫耳)、EDCI (25.3 毫克, 0.13 毫莫耳)、HOBT (20.2 毫克, 0.13 毫莫耳) 及 DIPEA (0.035 毫升, 0.20 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 24 小時。使反應物藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 流率 = 40 毫升/分鐘, 30 至 100% 溶劑 B, 歷經 10 分鐘, 其中, 溶劑 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA, 且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA), 以提供標題化合物 (24.6 毫克, 66% 產率), 為白色固體。[M+H]⁺ = 564.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.20 Hz), 7.33 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.09-7.18 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=2.20 Hz), 6.71-6.86 (1H, m), 5.01-5.14 (1H, m), 4.37-4.60 (2H, m), 4.07-4.22 (2H, m), 3.96-4.05 (3H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.05-2.38 (2H, m), 1.55 (3H, d, J=14.85 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.15 Hz).

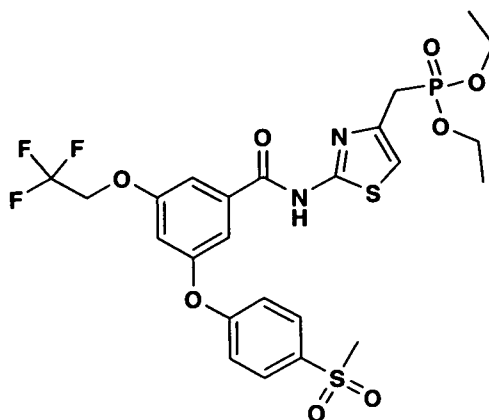
實例 157



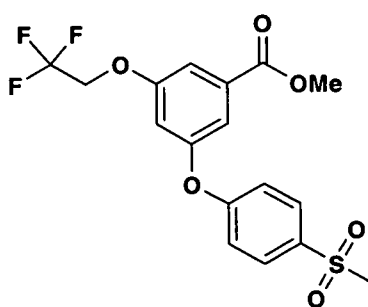
標題化合物 (27.4 毫克, 73.6% 產率; 白色固體) 係使用實例 156 中所採用之程序, 合成自實例 60 部份 D1 胺。[M+H]⁺ = 564.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.25 Hz), 7.52 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8.25 Hz), 7.01

(1H, s), 6.80 (1H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 4.41-4.60 (2H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 3.96-4.05 (3H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.09-2.35 (2H, m), 1.55 (3H, d, J=14.30 Hz), 1.27-1.39 (3H, m).

實例 158



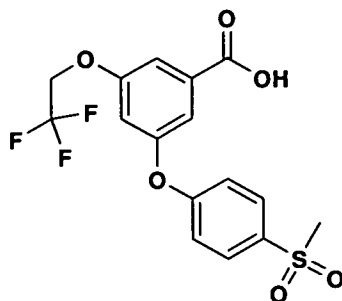
A.



在 Ar 下，於實例 26 部份 A 化合物 (117.8 毫克，0.365 毫莫耳) 在 NMP (1.8 毫升) 中之室溫溶液內，添加 Cs_2CO_3 (357 毫克，1.096 毫莫耳)，接著逐滴添加甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (0.075 毫升，0.640 毫莫耳)。將混合物在 60°C 下攪拌 18 小時，然後添加更多甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (0.043 毫升，0.365 毫莫耳)。將反應物加熱至 80°C ，歷經 29 小時，接著冷卻至室溫。以水稀釋反應物，並攪拌 1 小時，然後於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理。將有機層以水 (2x) 洗滌，並以 EtOAc 逆萃取合併之水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水

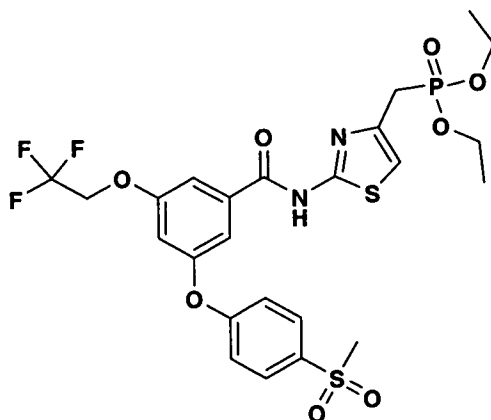
乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (12 克 SiO_2 ，自 0-10% EtOAc : CH_2Cl_2 溶離，然後以 90% EtOAc 沖洗)，而得部份 A 化合物 (44 毫克，29%)，為無色油。

B.



在 Ar 下，於部份 A 酯 (44 毫克，0.109 毫莫耳) 在 THF (0.8 毫升) 與 MeOH (0.4 毫升) 中之室溫溶液內，添加 4N $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液 (0.2 毫升，0.800 毫莫耳)。立即形成沉澱物，並將反應物在室溫下攪拌 6.5 小時，然後以 MeOH 稀釋，且在真空中移除揮發性物質。使殘留物溶於水中，並以 1N HCl 水溶液酸化。以 EtOAc 萃取水層；將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得部份 B 酸 (38.6 毫克，91%)，為無色固體。

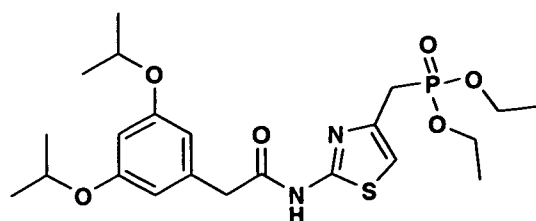
C.



在 Ar 下，於部份 B 酸 (20 毫克，0.051 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.3

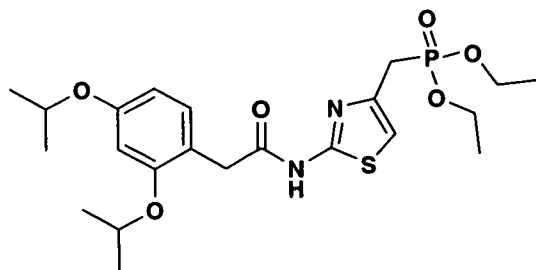
毫升)中之室溫懸浮液內，添加 HATU (36 毫克，0.095 毫莫耳) 與實例 13 部份 E 化合物 (18.6 毫克，0.074 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.3 毫升) 中之溶液，接著為 DIPEA (0.036 毫升，0.205 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 42 小時，然後添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液。將反應物攪拌 1 小時，接著於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 5 微米 21.2 x 100 毫米管柱，在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 50% A 至 100% B，歷經 10 分鐘 + 在 100% B 下之 2 分鐘保持時間，其中，A = 90 : 10 : 0.1 H_2O : MeOH : TFA，且 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H_2O : TFA)，而得一種純淨溶離份。使所要之溶離份通過聚合體 Lab StratoSpheres TM SPE PL-HCO3 MP SPE 樹脂 (500 毫克) 之經 MeOH 處理之藥筒，以 MeOH 充分洗滌。在真空中濃縮濾液，然後與 MeOH 共沸數次。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 / MeOH 中；濾出固體，並使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物 (14.8 毫克，46%)，為黃褐色固體。[M+H]⁺ = 623.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, J=7.15 Hz, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.46 (d, J=21.5 Hz, 2H), 3.99-4.10 (m, 4H), 4.48 (q, J=7.70 Hz, 2H), 6.83 (d, J=3.30 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.79 Hz, 2H), ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ -73.66.

實例 159



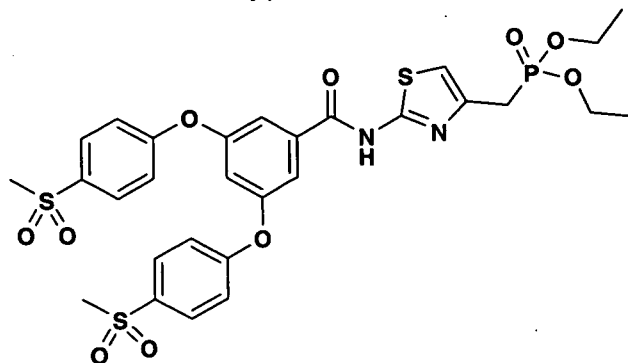
標題化合物 (20 毫克, 51% 產率, 黃色油) 係採用如實例 74 之合成中所述之相同一般順序製成。[M+H]⁺ = 485.18; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94 (1H, d, J=3.95 Hz), 6.52 (2H, d, J=2.20 Hz), 6.35 (1H, t, J=2.20 Hz), 4.49-4.57 (2H, m), 4.10-4.19 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.25-3.34 (2H, m), 1.27-1.36 (18H, m).

實例 160

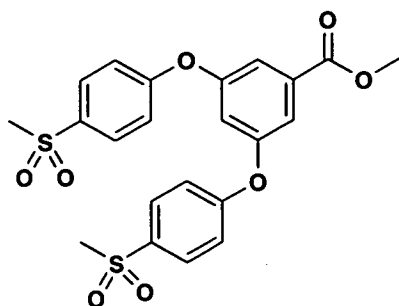


標題化合物 (15 毫克, 45% 產率, 黃色油) 係採用如實例 74 之合成中所述之相同一般順序製成。[M+H]⁺ = 485.18; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (1H, d, J=8.79 Hz), 6.88 (1H, d, J=3.95 Hz), 6.41-6.46 (2H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 4.07-4.17 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.24-3.34 (2H, m), 1.23-1.37 (18H, m).

實例 161

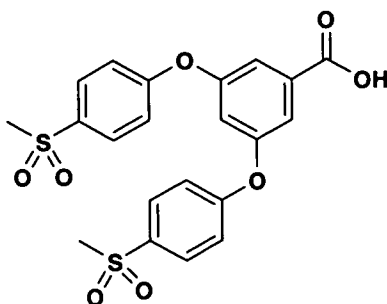


A.



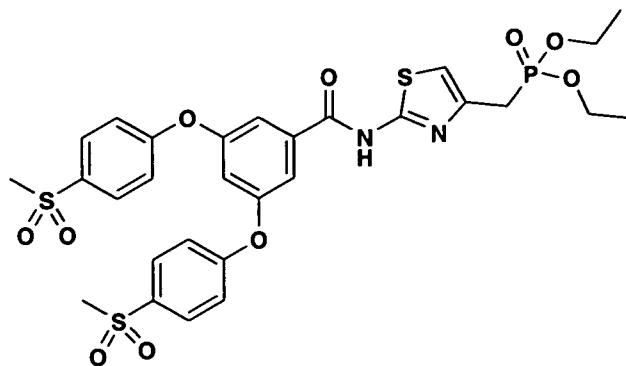
將 3,5-二羥基苯甲酸甲酯 (2.5 克, 14.9 毫莫耳)、1-氟基-4-(甲磺醯基)苯 (5.18 克, 29.8 毫莫耳) 及無水 K_2CO_3 (8.23 克, 59.6 毫莫耳) 在無水 DMF (100 毫升) 中之溶液於 $120^\circ C$ 下加熱 10 小時, 然後冷卻至室溫, 並過濾。將固體以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 洗滌, 並在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物層析 (SiO_2 ; 80 克; 連續梯度液, 從 100% 己烷至 100% EtOA, 歷經 40 分鐘), 以提供部份 A 化合物 (6.1 克, 86% 產率), 為白色固體。
 $[M+H]^+ = 477$.

B.



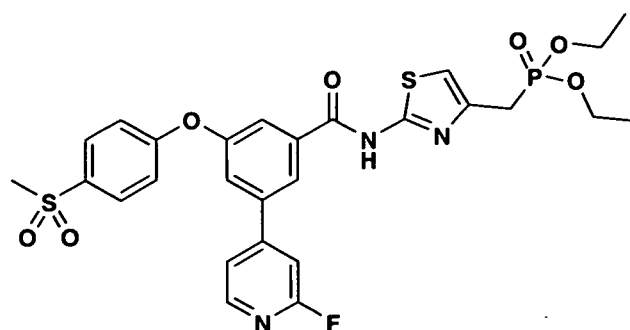
將部份 A 化合物 (2.3 克, 4.83 毫莫耳) 與 $LiOH \cdot H_2O$ (4.1 克, 97.5 毫莫耳) 在 THF (10 毫升)/ H_2O (5 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 2 小時。使反應物以 1N HCl 水溶液酸化至 pH 1, 並以 EtOAc (3 x 15 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (30 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ($MgSO_4$), 及在真空中濃縮, 而得部份 B 化合物 (2.2 克, 99% 產率), 為白色固體。
 $[M-H] = 461$.

C.

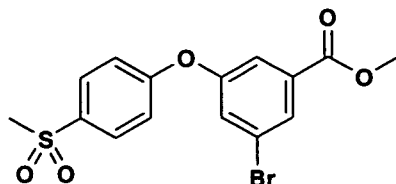


於部份B化合物(50毫克，0.11毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (3毫升)中之懸浮液內，添加實例13部份E化合物(27毫克，0.11毫莫耳)、 Et_3N (30微升，0.22毫莫耳)及BOP(72毫克，0.16毫莫耳)。將反應物攪拌16小時，然後以 H_2O (1毫升)稀釋，並以 CH_2Cl_2 (3 x 5毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(3毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(YMC逆相ODS-A-5微米 30 x 250毫米管柱；流率=25毫升/分鐘，20至100%溶劑B，歷經30分鐘，保持至40分鐘，其中，溶劑A=90:10:0.1 H_2O : MeOH: TFA，且溶劑B=90:10:0.1 MeOH: H_2O : TFA)，而得標題化合物(50毫克，65%產率)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+=695$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 7.09 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.28 (d, $J=22.0$ Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 1.28 (t, $J=6.9$ Hz, 6H).

實例 162

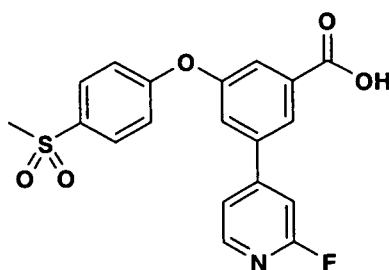


A.



將 3-溴基-5-羥基苯甲酸甲酯 (2.13 克，9.21 毫莫耳)、1-氟基-4-(甲磺醯基)苯 (1.93 克，11.1 毫莫耳) 及無水 K_2CO_3 (2.55 克，18.42 毫莫耳) 在無水 DMF (15 毫升) 中之溶液於 $120^\circ C$ 下加熱 20 小時，然後冷卻至室溫，並過濾。以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 洗滌固體，並在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物層析 (SiO_2 ；80 克；連續梯度液，從 100% 己烷至 100% EtOAc，歷經 40 分鐘)，以提供部份 A 化合物 (1.64 克，48% 產率)，為白色固體。
 $[M-H] = 370$.

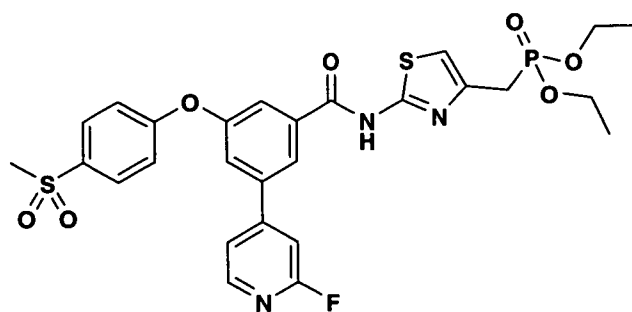
B.



將部份 A 化合物 (124 毫克，0.322 毫莫耳)、2-氟基吡啶-4-基二羥基硼烷 (54.4 毫克，0.386 毫莫耳)、 K_2CO_3 (89 毫克，0.644 毫莫耳) 及 $(PPh_3)_4Pd$ (18.6 毫克，16 微莫耳) 在 DME (4 毫升) 與水 (1 毫升) 中之室溫溶液於 N_2 氣流下攪拌 5 分鐘。然後將混

合物密封，並在 150°C 下，於 Emrys Optimizer® 中加熱 30 分鐘。使反應物冷卻至室溫，並以 1N HCl 水溶液酸化至 pH 2。使混合物於 EtOAc (3 毫升) 與水 (3 毫升) 之間作分液處理，並以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5 微米 30 x 250 毫米管柱；流率 = 25 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 30 分鐘，然後保持 10 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得部份 B 化合物 (80 毫克，64%)，為白色固體。[M-H] = 386.

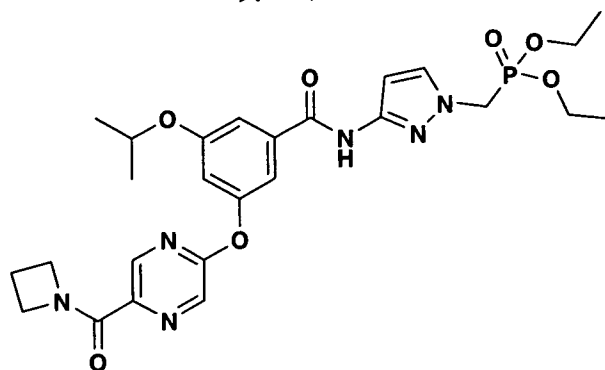
C.



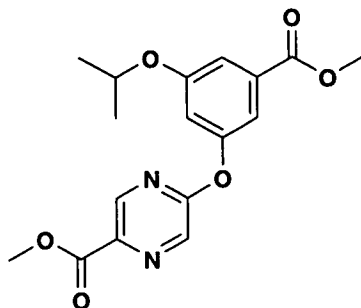
於部份 B 化合物 (20 毫克，0.052 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (2 毫升) 中之懸浮液內，添加實例 13 部份 E 化合物 (13 毫克，0.052 毫莫耳)、Et₃N (11 微升，0.077 毫莫耳) 及 BOP (27.4 毫克，0.062 毫莫耳)。將反應物攪拌 16 小時，然後以 H₂O (1 毫升) 稀釋，並以 CH₂Cl₂ (3 x 5 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (3 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (YMC 逆相 ODS-A-5 微米 30 x 250 毫米管柱；流率 = 25 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 30 分鐘，保持至 40 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，

且溶劑 B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，而得標題化合物 (27 毫克，84% 產率)，為白色固體。[M+H]⁺ = 620；¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 8.32-8.29 (m, 2H), 8.0 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.37 (d, J=21.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.28 (t, J=6.8 Hz, 6H).

實例 163



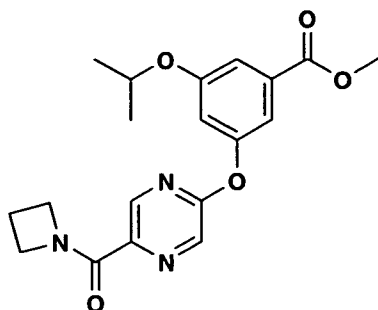
A.



將 3-羥基 -5-異丙氧基苯甲酸甲酯 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 : 2103) (609 毫克，2.90 毫莫耳)、5-氯基吡啶 -2-羧酸甲酯 (500 毫克，2.90 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (1.20 毫克，8.69 毫莫耳) 在 CH₃CN (20 毫升) 中之溶液於 Ar 下加熱至 80°C，歷經 2 小時。使反應物冷卻至室溫，以 CH₂Cl₂ (50 毫升) 稀釋，過濾，並在真空中濃縮濾液。使殘留物層析 (SiO₂；40 克；連續梯度液，從 100% 己烷至 100% EtOAc，歷經 40 分鐘)，以提供部份 A 化

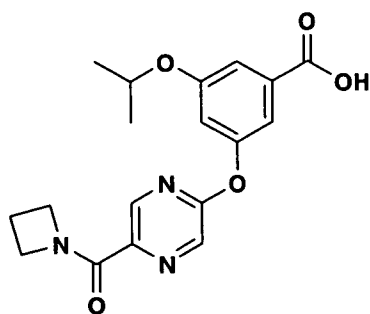
合物 (1.005 克，100% 產率)，為無色油。 $[M+H]^+ = 347$.

B.



將部份 B 化合物 (1.005 克，2.9 毫莫耳)、一氮四環鹽酸鹽 (326 毫克，3.48 毫莫耳)、 Et_3N (0.485 毫升，3.48 毫莫耳) 及 $MgCl_2$ (332 毫克，3.48 毫莫耳) 之混合物於室溫下攪拌 5 小時。添加更多一氮四環鹽酸鹽 (326 毫克，3.48 毫莫耳)、 Et_3N (0.485 毫升，3.48 毫莫耳) 及 $MgCl_2$ (332 毫克，3.48 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後於 $0^\circ C$ 下儲存過夜，接著以 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀釋，過濾，並在真空中濃縮濾液。使殘留物層析 (SiO_2 ；40 克；連續梯度液，從 100% 己烷至 100% $EtOAc$ ，歷經 40 分鐘)，以提供部份 B 化合物 (267 毫克，25% 產率)，為無色油。 $[M+H]^+ = 372$.

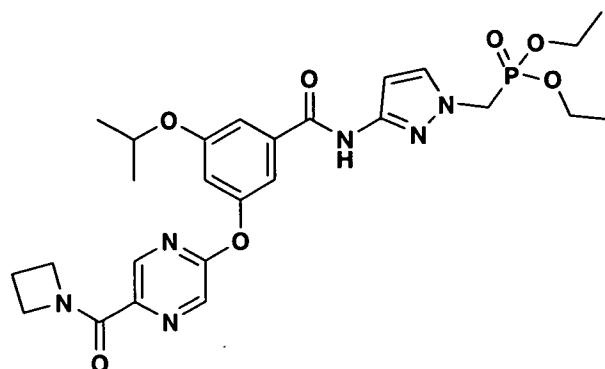
C.



將部份 B 化合物 (267 毫克，0.72 毫莫耳) 與 $LiOH \cdot H_2O$ (90 毫克，2.16 毫莫耳) 在 THF (4 毫升)/ H_2O (4 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 5 小時。使反應物以 1N HCl 水溶液酸化至 pH 2，然後

以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水(10 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，而得部份 C 化合物(200 毫克，78% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 358$ 。

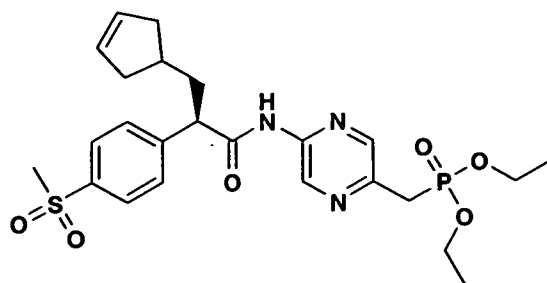
D.



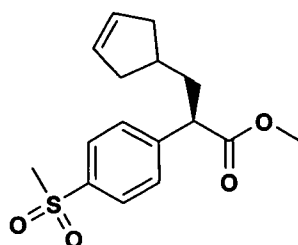
於部份 C 化合物(14 毫克，0.039 毫莫耳)在 CH₂Cl₂(1.5 毫升)中之懸浮液內，添加實例 32 部份 A 化合物(9.1 毫克，0.039 毫莫耳)、Et₃N (11 微升，0.078 毫莫耳)及 BOP (34.7 毫克，0.078 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時，然後以 H₂O (1 毫升)稀釋，並以 CH₂Cl₂(3 x 5 毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(3 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化(YMC 逆相 ODS-A-5u 30 x 250 毫米管柱；流率 = 25 毫升/分鐘，20 至 100% 溶劑 B，歷經 30 分鐘，保持至 40 分鐘，其中，溶劑 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，且溶劑 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，而得標題化合物(9.5 毫克，43% 產率)，為白色固體。 $[M+H]^+ = 573$ ；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.70-7.62 (m, 3H), 4.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.26 (t, J=7.7 Hz, 2H), 4.15-4.05 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.29 (t, J=7.2

Hz, 6H).

實例 164

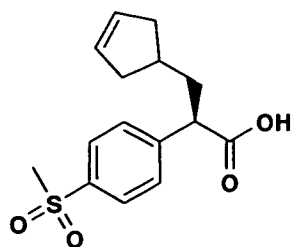


A.



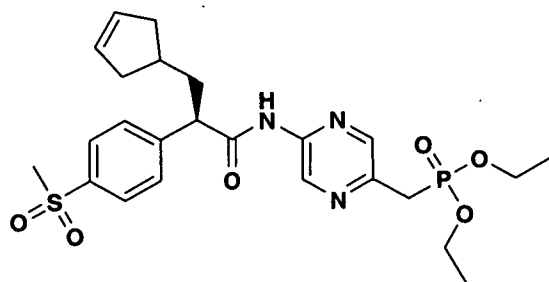
於 LDA (2.9 毫升，5.79 毫莫耳，2N，在 THF 中) 與 DMPU (1.75 毫升，5.79 毫莫耳) 在 THF (5.1 毫升) 中之 -70°C 溶液內，慢慢添加 2-(4-(甲磺基)苯基)醋酸甲酯 (1.27 克，5.55 毫莫耳) (參閱 WO 00/58293)，保持溫度低於 -65°C 。將反應物在 -70°C 下攪拌 1 小時，並添加 4-(碘基甲基)環戊-1-烯 (1.38 克，6.58 毫莫耳)，保持溫度低於 -60°C 。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。使反應物於冰浴中冷卻，並以飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 使反應淬滅。於真空中移除揮發性物質，並以 EtOAc 萃取 (2x) 混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物層析 (SiO_2)，而得部份 A 化合物 (880 毫克，51% 產率)，為白色固體。

B.



於部份 A 化合物 (880 毫克, 2.85 毫莫耳) 在 MeOH (8 毫升) 與 THF (4 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加 1N NaOH 水溶液 (6 毫升)。使反應物慢慢溫熱至室溫, 並在室溫下攪拌 18 小時。在真空中移除揮發性物質, 並將反應物以水稀釋, 以 2N HCl 水溶液 (5 毫升) 酸化, 且以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得部份 B 化合物 (830 毫克, 96% 產率), 為白色固體。

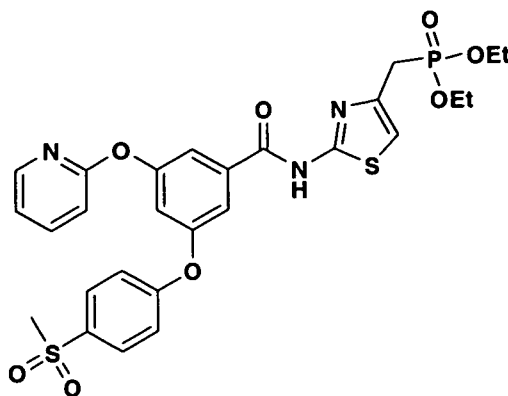
C.



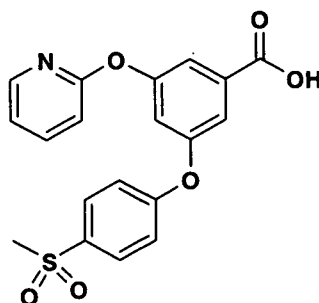
在 Ar 下, 於部份 B 化合物 (29.4 毫克, 0.1 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加氯化草醯 (0.065 毫升, 0.13 毫莫耳, 2M, 在 CH_2Cl_2 中) 與 DMF (3 微升)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 小時, 然後溫熱至室溫, 並攪拌 2 小時。於真空中移除揮發性物質。在 Ar 下, 於氯化醯殘留物在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升) 中之 0°C 溶液內, 添加吡啶 (32.3 微升, 0.4 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.25 毫升) 中之溶液, 接著添加實例 7 部份 B 化合物 (27 毫克, 0.11 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 18 小時, 並藉管柱層析直接純化 (SiO_2 , 0-10% MeOH: CH_2Cl_2)。所要之產物

與部份 B 酸共溶離，故將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層以 0.5N HCl 水溶液、水、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物 (29 毫克，56% 產率)，為油狀物。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.2$ 。

實例 165

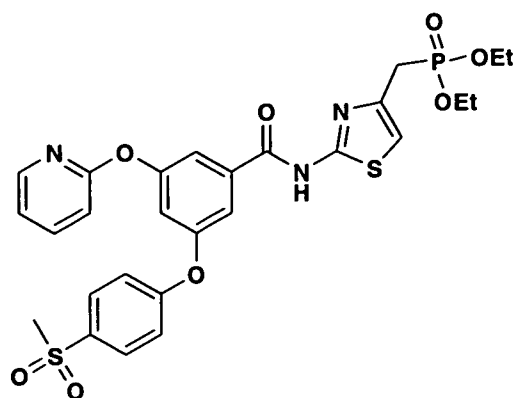


A.



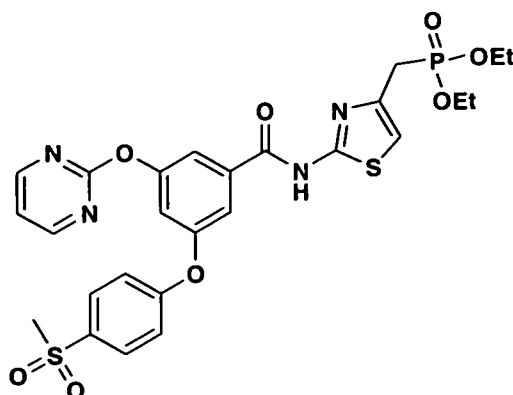
於實例 26 部份 A 化合物 (80 毫克，0.248 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內，添加 2-氯吡啶 (0.047 毫升，0.496 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (103 毫克，0.745 毫莫耳)。將反應混合物在 120°C 下攪拌 40 小時，然後冷卻至室溫，並過濾。以 MeOH 稀釋濾液，接著藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升 / 分鐘；連續梯度液，從 80% A 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA，且 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA)，而得部份 A 化合物 (26 毫克，27%)，為白色固體。

B.



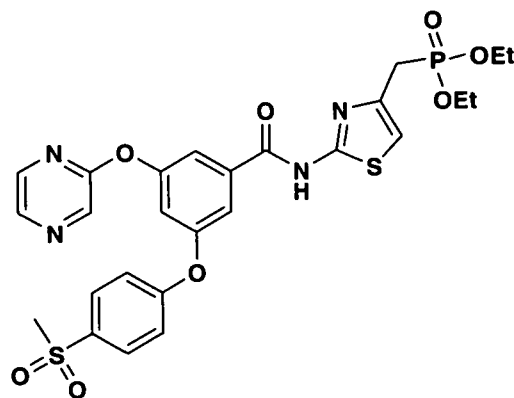
於部份 A 化合物 (26 毫克, 0.067 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 添加實例 13 部份 E 化合物 (33.8 毫克, 0.135 毫莫耳)、EDCI (25.9 毫克, 0.135 毫莫耳)、HOBT (20.66 毫克, 0.135 毫莫耳) 及 DIPEA (0.035 毫升, 0.202 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 天。使反應混合物藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升 / 分鐘; 連續梯度液, 從 70% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 10% MeOH/90% H₂O/0.1% TFA, 且 B = 90% MeOH/10% H₂O/0.1% TFA), 而得標題化合物 (11 毫克, 26% 產率), 為黃色油。[M+H]⁺ = 618.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (1H, d, J=4.95 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.80 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.20-7.25 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J=6.87, 4.67 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.25 Hz), 7.04 (1H, d, J=3.85 Hz), 4.10-4.21 (4H, m), 3.34 (2H, d, J=21.44 Hz), 3.07 (3H, s), 1.32 (6H, t, J=6.87 Hz).

實例 166



標題化合物 (5 毫克, 24% 產率, 黃色油) 係按照如用於實例 165 之合成之相同一般程序, 製自 2-氯基嘧啶。 $[M+H]^+ = 619.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (2H, d, $J=4.95$ Hz), 7.88-7.99 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.27-7.28 (1H, m), 7.24 (2H, d, $J=9.35$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=4.95$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=3.30$ Hz), 4.11-4.21 (4H, m), 3.34 (2H, d, $J=21.44$ Hz), 3.08 (3H, s), 1.32 (6H, t, $J=7.15$ Hz).

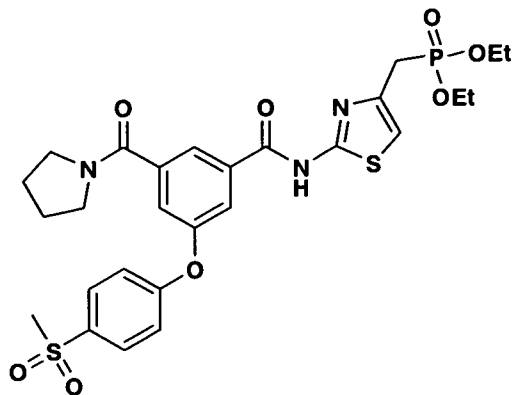
實例 167



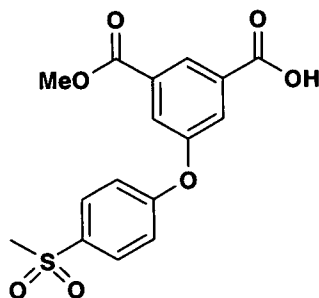
標題化合物 (11.5 毫克, 30% 產率, 黃色固體) 係按照如用於實例 165 之合成之相同一般程序, 製自 2-氯基吡嘐。 $[M+H]^+ = 619.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=2.75$ Hz), 8.16 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=3.85$ Hz),

4.10-4.21 (4H, m), 3.34 (2H, d, $J=21.44$ Hz), 3.08 (3H, s), 1.32 (6H, t, $J=6.87$ Hz).

實例 168

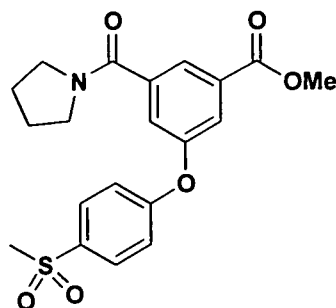


A.



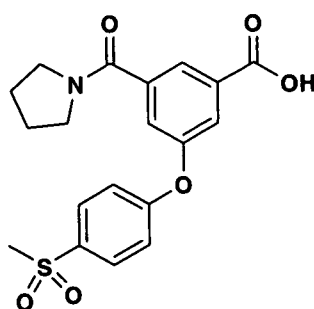
於 5-羥基間苯二酸二甲酯 (198 毫克, 0.942 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加 1-氟基-4-(甲磺醯基) 苯 (197 毫克, 1.130 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (391 毫克, 2.83 毫莫耳)。將反應混合物在 $120^\circ C$ 下攪拌 41 小時, 然後冷卻至室溫, 並過濾。將濾液以 MeOH 稀釋, 接著藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 80% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA, 且 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA), 以提供部份 A 化合物 (176 毫克, 53% 產率), 為白色固體。 $[M+H]^+ = 351.2$.

B.



於部份 A 化合物 (85 毫克, 0.243 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.0 毫升) 中之溶液內, 添加氯化草醯 (0.243 毫升, 0.485 毫莫耳) 與 DMF (5.64 微升, 0.073 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後在真空中濃縮。使粗製氯化醯溶於 THF (1.0 毫升) 中, 並添加四氫吡咯 (0.041 毫升, 0.485 毫莫耳) 與吡啶 (0.059 毫升, 0.728 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時, 接著以 EtOAc (10 毫升) 稀釋, 以 H_2O 及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 並在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱; 在 220 毫微米下偵測; 流率 = 40 毫升/分鐘; 連續梯度液, 從 70% A 至 100% B, 歷經 10 分鐘, 其中, A = 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA, 且 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA), 以提供部份 B 化合物 (93 毫克, 95% 產率), 為無色油。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.3$ 。

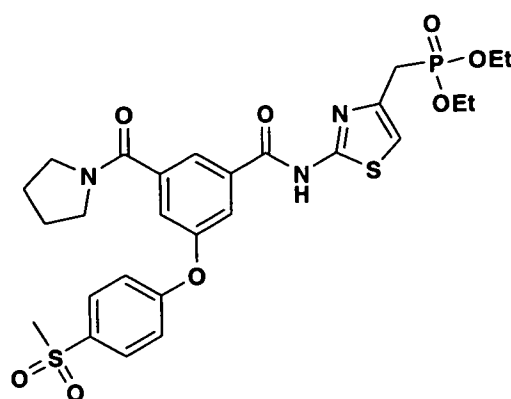
C.



於部份 B 化合物 (8.5 毫克, 0.021 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中

之溶液內，添加 1N NaOH 水溶液 (0.063 毫升，0.063 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時，並以 EtOAc (6 毫升) 稀釋，以 1N HCl 水溶液 (0.050 毫升) 酸化，且分離。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得粗製部份 C 化合物 (10 毫克)，為白色固體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.2$ 。

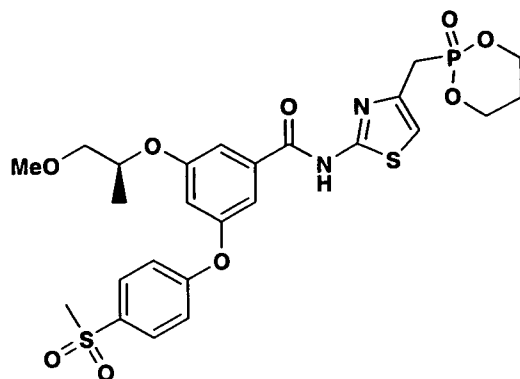
D.



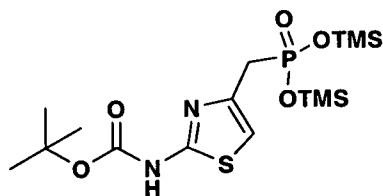
於部份 C 化合物 (10 毫克，0.026 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內，添加實例 13 部份 E 化合物 (12.9 毫克，0.051 毫莫耳)、EDCI (9.9 毫克，0.051 毫莫耳)、HOBT (7.9 毫克，0.051 毫莫耳) 及 DIPEA (0.013 毫升，0.077 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 天，然後藉預備之 HPLC 直接純化 (Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 40 毫升/分鐘；連續梯度液，從 70% A 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA，且 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA)，以提供標題化合物 (3 毫克，23% 產率，歷經 2 個步驟)，為白色固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622.3$ ； ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (1H, s), 7.89-8.00 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=3.30$ Hz), 4.05-4.23 (4H, m), 3.50-3.74 (4H, m),

3.35 (2H, d, $J=21.44$ Hz), 3.09 (3H, s), 1.85-2.04 (4H, m), 1.32 (6H, t, $J=7.15$ Hz).

實例 169

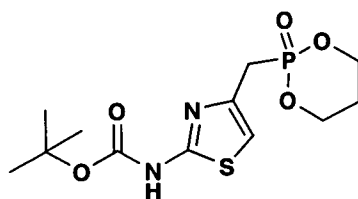


A.



在室溫及 Ar 下，於實例 13 部份 A 化合物 (377 毫克，1.08 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之溶液內，添加 TMSBr (0.307 毫升，2.37 毫莫耳)。於室溫下攪拌 15 小時後，使反應混合物在真空中，於謹慎地乾燥條件下濃縮，以提供部份 A 化合物，為無色油，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。

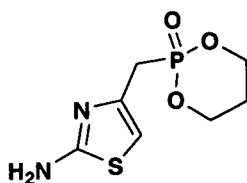
B.



於部份 A 化合物在無水 CH_2Cl_2 (5 毫升；藉由 CaCl_2 充填乾燥管保護而隔離大氣) 中之溶液內，添加氯化草醯 (0.207 毫升，2.37 毫莫耳) 與 DMF (8 微升，0.1 毫莫耳)。發現大量起泡，最後造成米黃色沉澱物之形成。於室溫下攪拌 3 小時後，在

真空中濃縮反應混合物，並使殘留物溶於 THF (12 毫升) 中，並在 Ar 下冷卻至 -65°C 。於此漿液中，添加 1,3-丙二醇 (0.086 毫升，1.18 毫莫耳) 在 MeCN (6 毫升) 中之溶液，歷經 2 分鐘，並在 -65°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加吡啶 (0.183 毫升，2.26 毫莫耳)，歷經 1 分鐘，並使反應混合物溫熱至室溫，且在室溫下攪拌 16 小時。使混合物於 EtOAc 與 5% NaHSO_4 水溶液 (各 25 毫升) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Luna 21.2 x 100 毫米管柱；在 254 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 0% A 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 10% MeCN/90% H_2O /0.1% TFA，且 B = 90% MeCN/10% H_2O /0.1% TFA)，以提供部份 B 化合物 (71 毫克，20% 產率)，為白色非晶質固體。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335$ 。

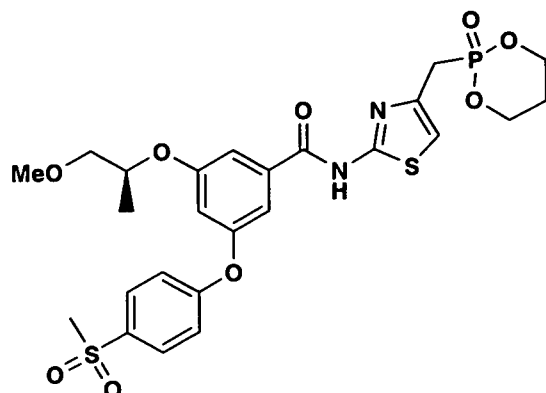
C.



在室溫下，於部份 B 化合物 (71 毫克，0.21 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2 (2 毫升；藉由 CaCl_2 充填乾燥管保護而隔離大氣) 中之經攪拌溶液內，添加 TFA (0.5 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 4 小時，然後於真空中濃縮。使殘留物溶於 MeOH 中，並經過 StratoSpheresTM SPE PL- HCO_3 MP 離子交換藥筒 (0.9 毫當量容量)，以 MeOH 溶離。溶離劑於真空中之濃縮，提供部份 C 化合物，為白色非晶質固體 (43 毫克，86% 產率)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

235.

D.



在室溫及 Ar 下，於實例 26C 化合物 (69 毫克，0.18 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中之經攪拌漿液內，連續添加 HOAt (25 毫克，0.18 毫莫耳) 與 EDC (35 毫克，0.18 毫莫耳)。於 5 分鐘內形成透明溶液。在 30 分鐘後，於室溫及 Ar 下，將此溶液添加至部份 C 化合物在 THF 中之漿液 (2 毫升) 內，接著為 iPr_2NEt (0.016 毫升，0.43 毫莫耳) 與 DMAP (2.6 毫克，0.02 毫莫耳)。於室溫下攪拌 18 小時後，分析 HPLC 顯示沒有任何產物形成。使反應混合物在真空中濃縮，並溶於無水 MeCN (3 毫升) 中，然後在 Ar 下加熱至回流，於是形成溶液。於回流下 2 小時後，分析 HPLC 顯示幾乎所有胺已被消耗。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (各 20 毫升) 之間作分液處理。將有機相以鹽水與 10% NaHSO_3 水溶液洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。油狀殘留物藉預備之 HPLC 之純化 (Phenomenex Luna 21.2 x 100 毫米管柱；在 220 毫微米下偵測；流率 = 20 毫升/分鐘；連續梯度液，從 0% A 至 100% B，歷經 10 分鐘，其中，A = 10% MeCN/90% H_2O /0.1% TFA，且 B = 90% MeCN/10% H_2O /0.1%

TFA)，提供標題化合物(35毫克，28%產率)，為白色非晶質固體。 $[M+H]^+ = 597$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 6.85 (2H, m), 4.73 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.12 (2H, m), 3.66-3.51 (3H, m), 3.41 (3H, s), 3.07 (3H, s), 1.92-1.72 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.0$ Hz).

關於葡萄糖激酶活化作用之檢測

本發明之式I化合物會活化葡萄糖激酶。可在使葡萄糖激酶活化上用於測試本發明式I化合物之檢測係為此項技藝中已知，譬如在美國專利案號6,320,050, 6,384,200及6,610,846以及WO 2004/052869中，及在Castellano, A.L., Dong, H., Fyfe, M.C.T., Gardner, L.S., Kamikozawa, Y.等人(2005) "葡萄糖激酶活化脲類", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15: 1501-1504與Grimsby, J., Sarabu, R., Corbett, W.L., Haynes, N-E., Bizzarro, F.T., Coffey, J.W., Guertin, K.R., Hilliard, D.W., Kester, R.F., Mahaney, P.E., Marcus, L., Qi, L., Spence C.L., Tengi, J., Magnuson, M.A., Chu, C.A., Dvorozniak, M.T., Matschinsky, F.M., Grippo, J.F. (2003) "葡萄糖激酶之異位活化劑：在糖尿病治療上之潛在角色", *Science*, 301: 370-373中所揭示者。

一般而言，本發明之化合物，譬如揭示於下述實例中之特定化合物，已被確認會在相當於100 μM 或比其更有效之濃度下增強葡萄糖激酶之活性，較佳為10 μM ，更佳為1 μM ，於是証實本發明之化合物為特別有效之葡萄糖激酶活性之增強劑。功效可經計算，並以無論是 EC_{50} (達成50%完全活化作用之濃度)及/或高於背景之最高百分比活化作用表示，且係指採用上述檢測系統所度量之活性。

檢測與生物學數據

本發明之式I化合物，包括其實例中所述之化合物，已在下述檢測中被測試，且已証實係為葡萄糖激酶之活化劑。

葡萄糖激酶協力酵素檢測

人類葡萄糖激酶(GK)之酵素活性係藉由培養 GK、ATP 及葡萄糖，歷經不連續時期，接著以 EDTA (乙二胺四乙酸) 使反應淬滅，進行度量。然後，操作偵測檢測，度量產物葡萄糖-6-磷酸(G6P)之相對量，其方式是使用 G6P 脫氫酶，並在 405 毫微米之波長下，度量硫基 NAD (硫基菸鹼鹽胺腺嘌呤二核苷酸) 之轉化成硫基 NADH (硫基二氫菸鹼鹽胺腺嘌呤二核苷酸)。此"解開"之酵素反應係以 GK "協力" 檢測表示。GK 藉由化合物之活化作用可使用此項檢測評估。按照下文所述之 GK 協力檢測擬案，使用 0 至 100 μM 之活化劑化合物濃度範圍，在 5 與 12 mM 葡萄糖下。將人類全長葡萄糖激酶(GK, 15 nM) 以 5 或 12 mM 葡萄糖，在具有透明底部之 384 井黑色微滴定板中培養。為起始 GK 反應，係將鎂-ATP (3 mM 最後濃度) 添加至緩衝劑中之 GK 內(最後緩衝劑條件為 25 mM HEPES 緩衝劑，pH 7.1，含有 1 mM 二硫基蘇糖醇與 5% DMSO)。總反應體積為 20 微升。使反應進行十分鐘，然後以 5 微升 EDTA (最後 45 mM) 使反應淬滅。接著一起添加偵測反應之成份，硫基 NAD 與 G6PDH (葡萄糖-6-磷酸脫氫酶)(最後濃度個別為 650 μM 與 3.33 單位)，以 25 微升之體積(而得總體積 50 微升)。吸光率度量係在 405 毫微米下，於 Spectramax Plus 384 吸光率板讀取器(分子裝置公司)上施行。讀取吸光

率，減去背景葡萄糖-6-磷酸含量，然後以對照組活性之百分比計算活化作用。對照活性係使用 GK 於媒劑 (DMSO) 存在下測定，其中背景葡萄糖-6-磷酸係被減去。背景葡萄糖-6-磷酸係經由在以 ATP 之反應起始之前，以 EDTA 預先使 GK 淬滅而測得。

人類 GK 之表現與純化

全長人類肝 GK (未標記) 係在 25°C 下被表現於 BL21 STAR (DE3) pLysS 細胞 (Invitrogen) 中，按 Mookhtiar 等人所述 (1)。蛋白質基本上係為按 Lange 所述 (2)，使用少許修正進行純化。簡言之，係使細胞丸粒經由三輪冷凍與解凍而被溶解，在 15000 克下離心以供澄清，並以 40-65% (NH₄)₂SO₄ 沉澱。使所形成之丸粒再懸浮於緩衝劑中，滲析，並直接施用至 Q-瓊脂糖 (Sigma) 管柱，接著以線性 100-600 mM KCl 梯度液溶離。匯集含有 GK 之溶離份，對 25 mM HEPES pH 7.2/1 mM MgCl₂/1 mM EDTA/0.1 M KCl/1 mM DTT 滲析過夜，然後以相同緩衝劑並添加 10% 甘油，再一次滲析。

參考資料

1. Mookhtiar, K.A., Kalinowski, S.S., Brown, K.S., Tsay, Y.H., Smith-Monroy, C. 及 Robinson, G.W. (1996) "鼠肝葡萄糖激酶調節蛋白質之異系表現與特徵鑒定", *Diabetes*, 45: 1670-1677。
2. Lange, A.J., Xu, L.Z., Van Poelwijk, F., Lin, K., Granner, D.K. 及 Pilkis, S.J. (1991) "肝葡萄糖激酶之表現與位置引導致突變", *Biochem. J.*, 277: 159-163。

關於選擇實例之生物學數據，係示於下表中。

實例編號	具有人類葡萄糖激酶 @ 12 mM 葡萄糖之 EC_{50} (nM)
169	9
51	15
82	18
137	21
50	22
122	23
145	24
33	26
37	34
163	38
54	49
32	65
29	98
148	178
22	402
112	428
113	437
139	467
116	469
134	476
84	492
56	534
44	564

關於其他實例， EC_{50} 值不能計算自活化作用曲線，故對於一些選擇實例之最大活化作用數據(以基底活化作用之%表示)，係示於下表中。

實例編號	最大活化作用 (%) 人類葡萄糖激酶 @ 12 mM 葡萄糖
121	126%
65	162%
35	133%
79	133%
86	141%
123	135%
74	142%
23	150%

活體內研究：口服葡萄糖容許度試驗 (OGTT)

口服葡萄糖容許度試驗係在實驗之前，於經餵食高脂肪膳食(有 60% 千卡來自脂肪)之雄性 DIO (飲食引致之肥胖) C57BL/6J 老鼠上進行 26 週。在供實驗使用之前，使老鼠斷食過夜。待測化合物或媒劑(無論是：1) 40% PEG 400 + 10% 克雷莫弗 (Cremophor) + 50% 水，或 2) 10% 二甲基乙醯胺 + 10% 乙醇 + 10% 克雷莫弗 (Cremophor) + 70% 水) 係在 2 克 / 公斤體重之劑量下，於口服投予葡萄糖溶液前之 60 分鐘，以經口方式給予(口服葡萄糖容許度試驗；OGTT)。血糖含量係度量自尾部採血試樣，該試樣係在投予葡萄糖前與後之不同時點下(2 小時之時間過程)取得。產生血糖之時間曲線，並計算 0-120 分鐘之距基線之曲線下面積之變化(Δ AUC)(葡萄糖投藥時間為時間零)。

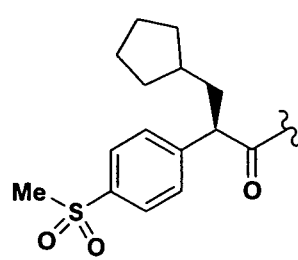
下表中之實例為在如上述之 OGTT 試驗中，於 DIO 老鼠中降低之葡萄糖 AUC 含量。

實例編號	在 30 毫克 / 公斤劑量下之 葡萄糖 AUC 之降低
37	88%
148	60%
145	71%
54	68-82%
29	66-78%
44	62-80
32	79%@ 30 微莫耳 / 公斤
82	44%@ 10 微莫耳 / 公斤

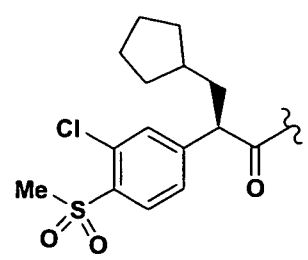
102年5月27日修(更)正本

係為





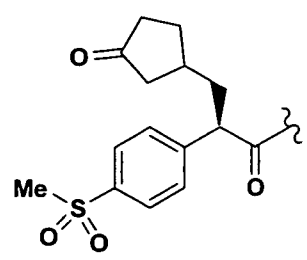
(a)



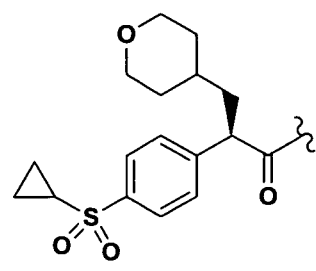
(b)

,

,



(c)

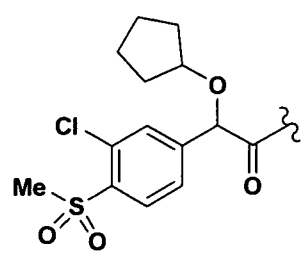


(d)

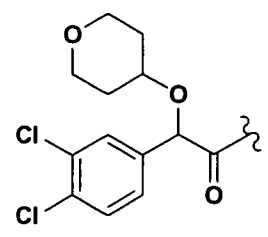
或

； 或

Y-X-CO- 為



(e)

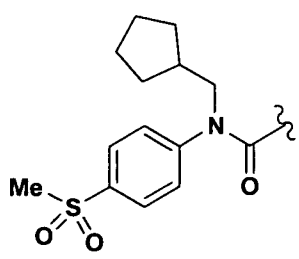


(f)

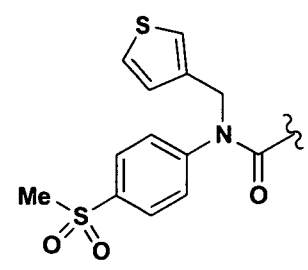
或

； 或

Y-X-CO- 為



(g)

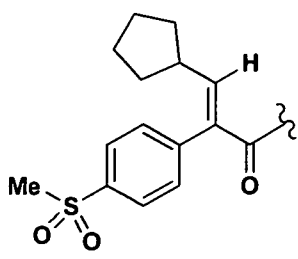


(h)

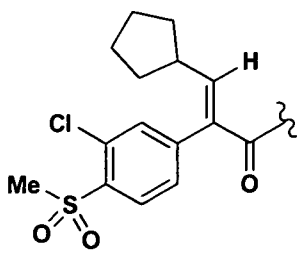
或

； 或

Y-X-CO- 為

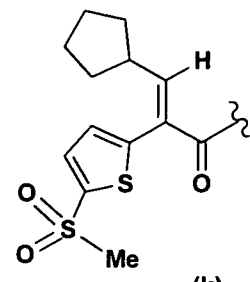


(i)



(j)

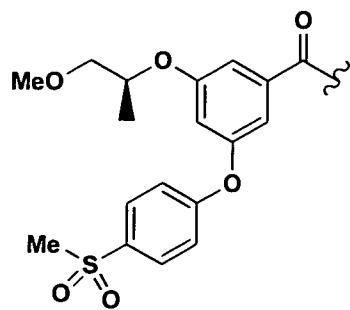
或



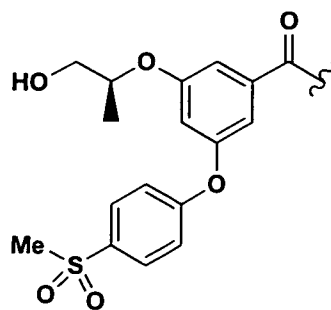
(k)

； 或

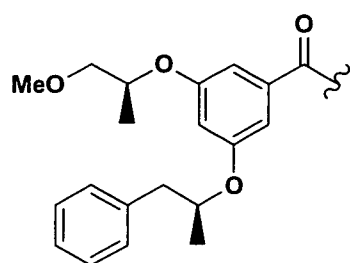
Y-X-CO- 為



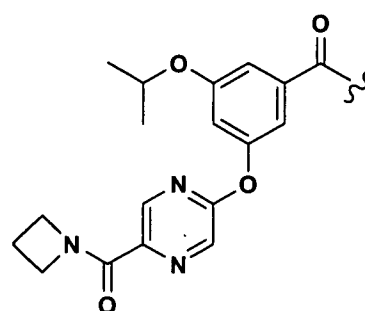
(n)



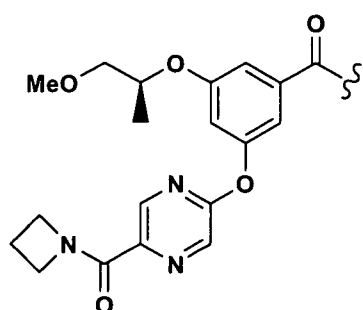
(o)



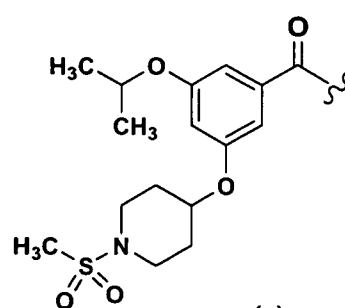
(p)



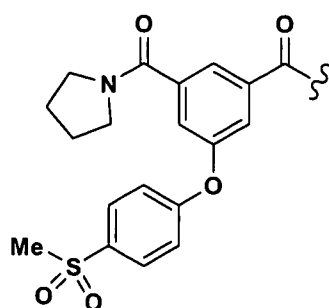
(q)



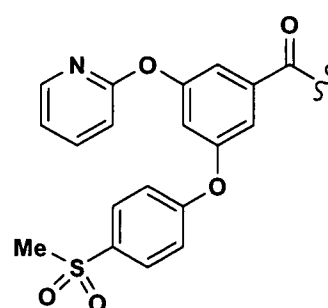
(r)



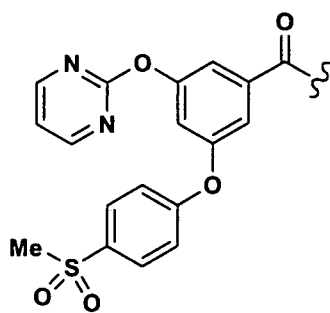
(s)



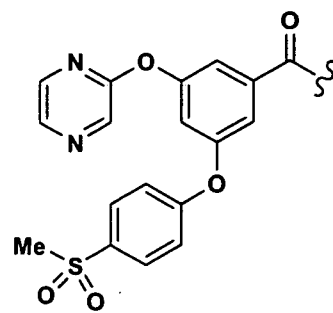
(t)



(u)



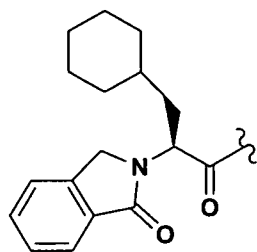
(v)



(w)

; 或

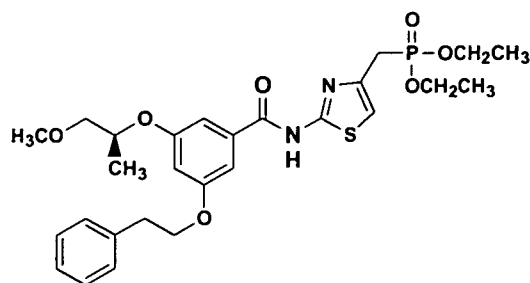
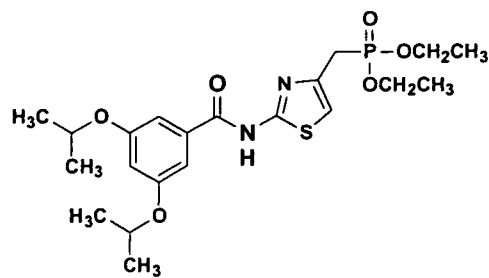
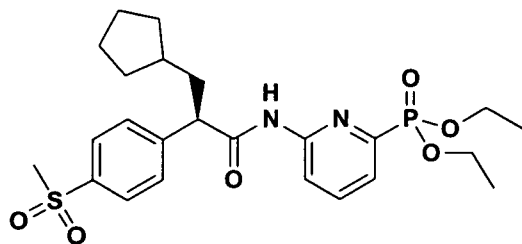
Y-X-CO- 為

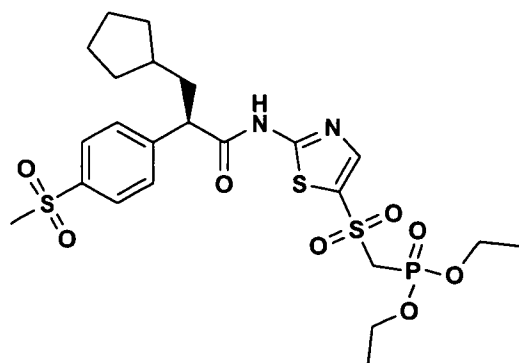
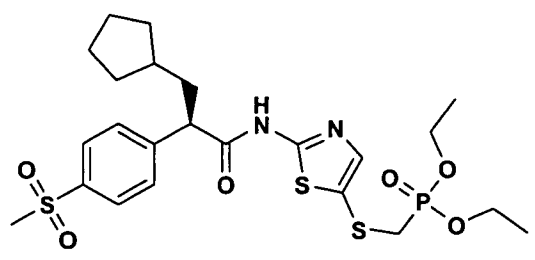
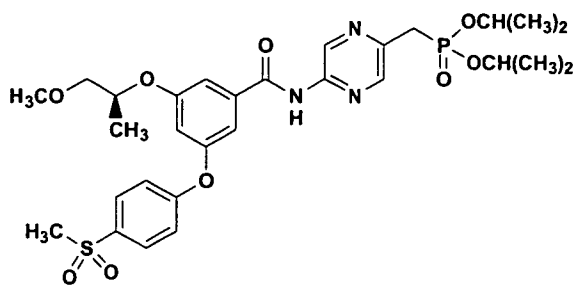
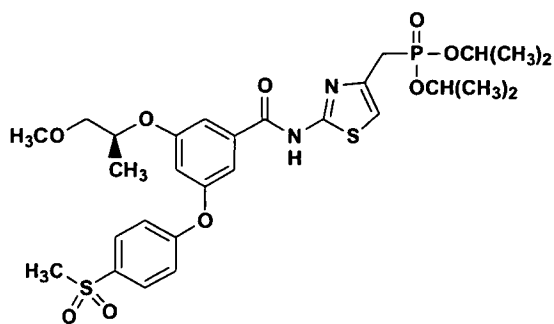
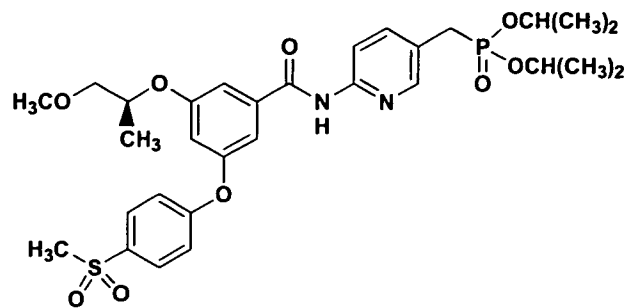
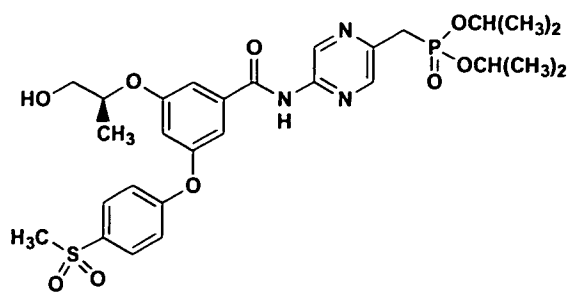


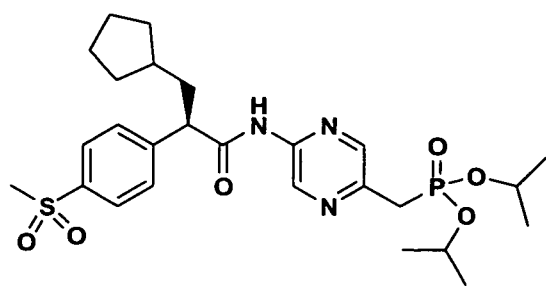
(aa)

; 或

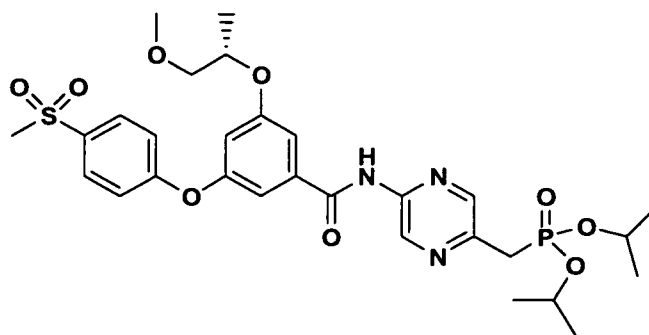
一種選自以下之化合物：



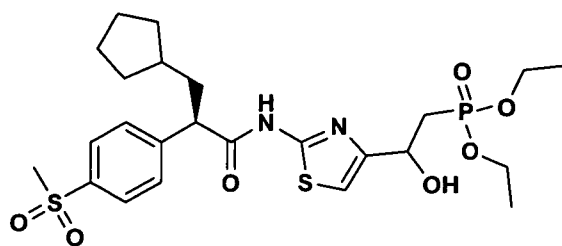




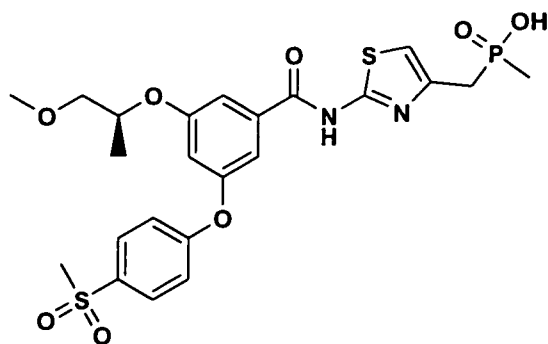
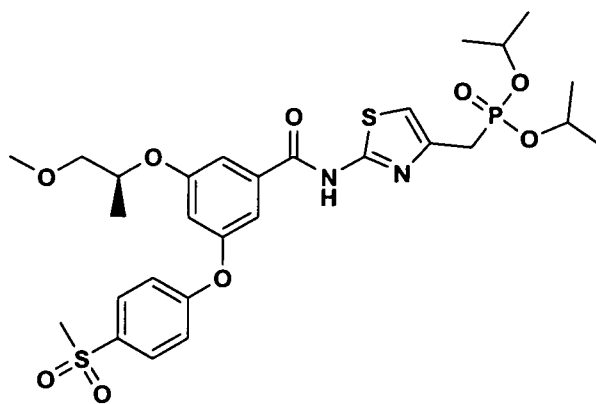
,



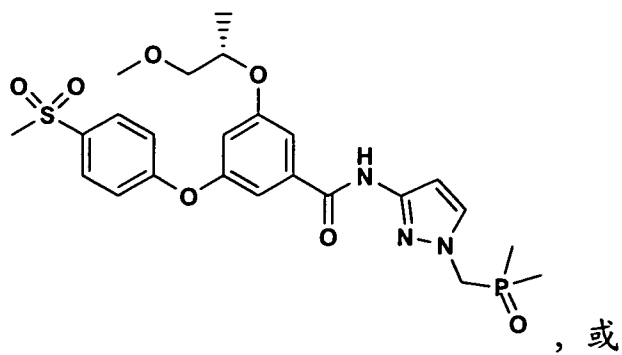
,



,



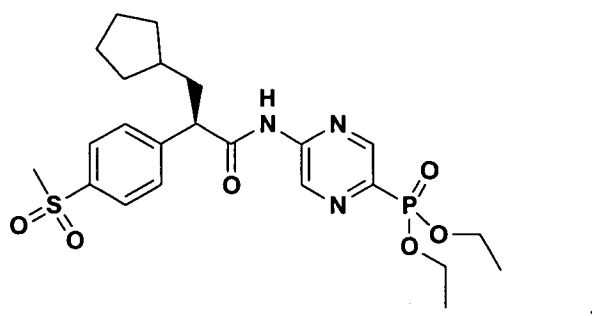
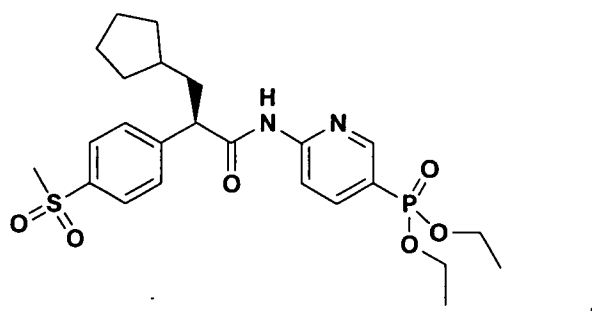
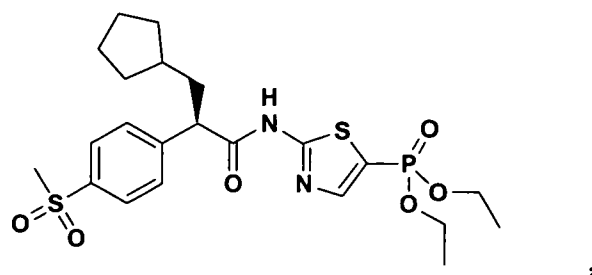
, 或

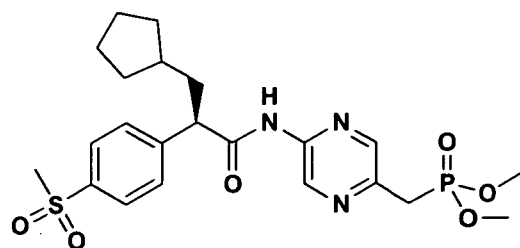
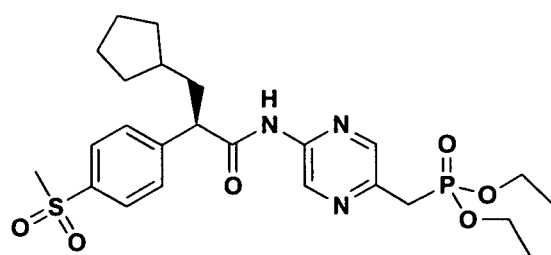
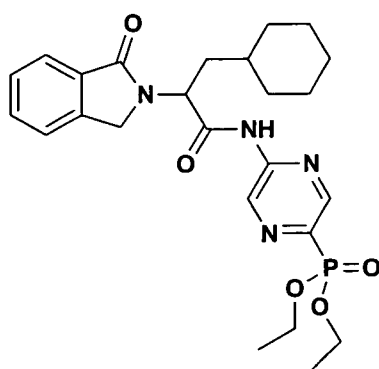
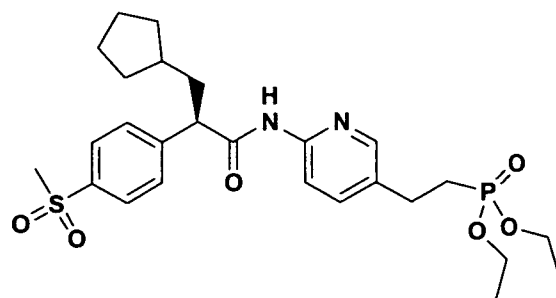
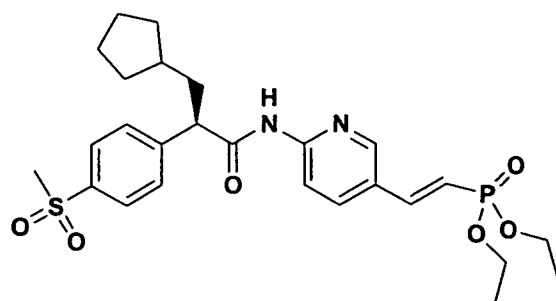


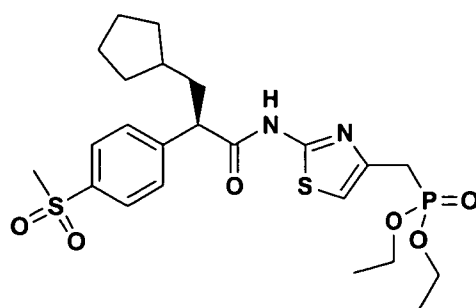
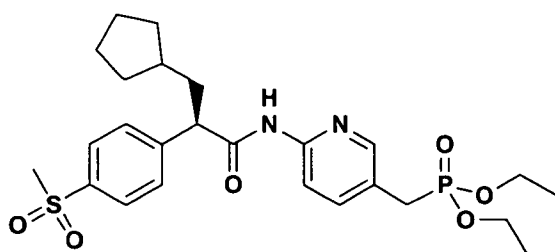
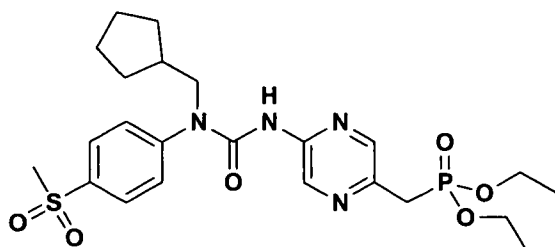
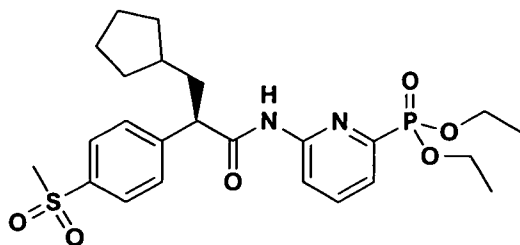
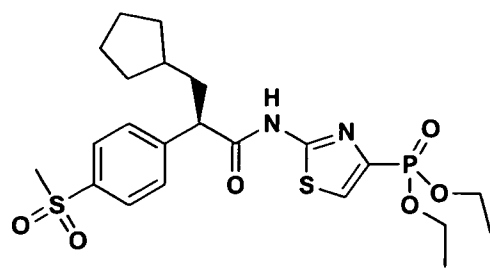
其所有立體異構物或其醫藥上可接受之鹽。

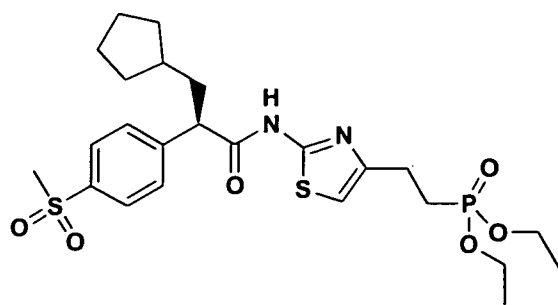
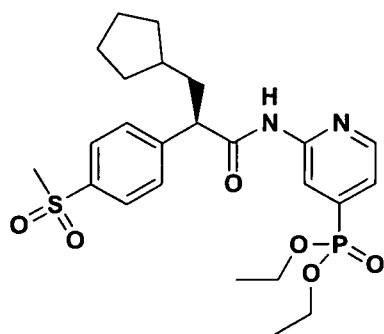
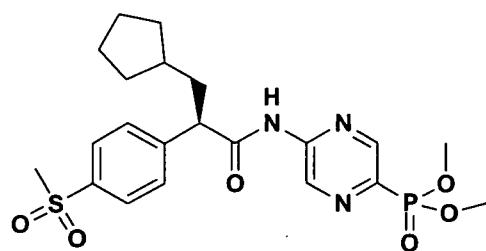
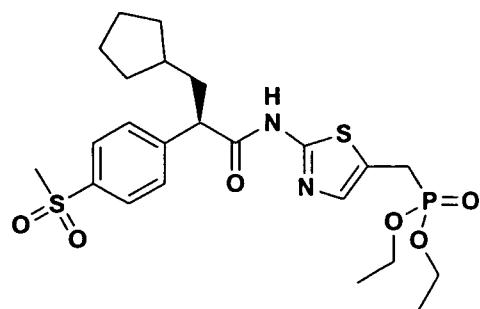
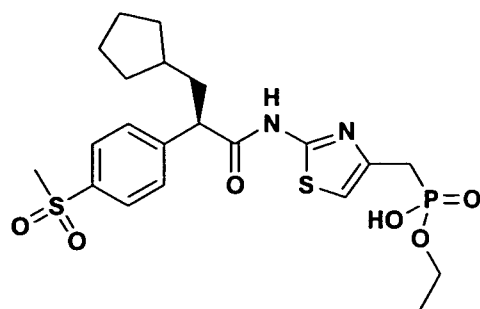
2. 如請求項1之化合物，其中R₅與R₆各為H。

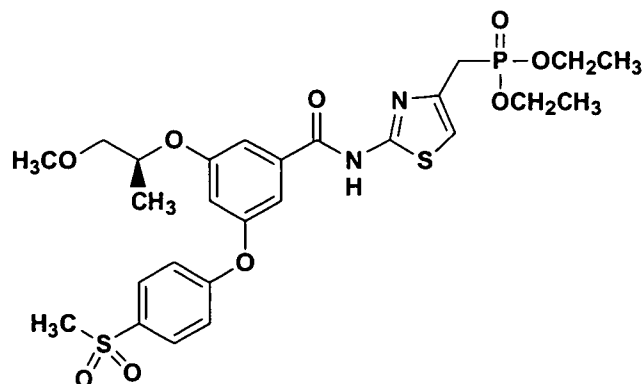
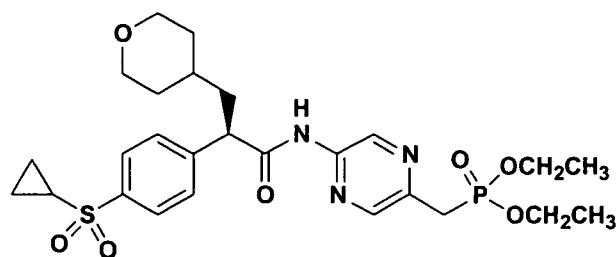
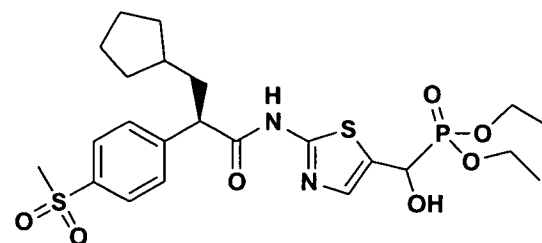
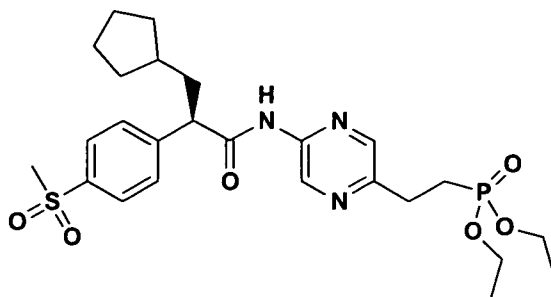
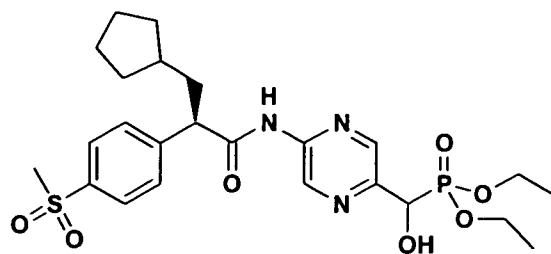
3. 如請求項1之化合物，其為

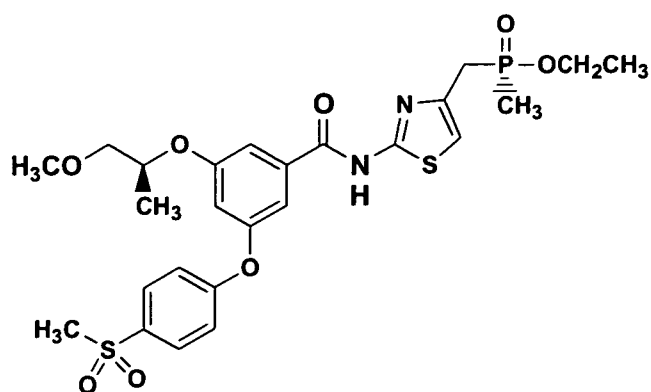
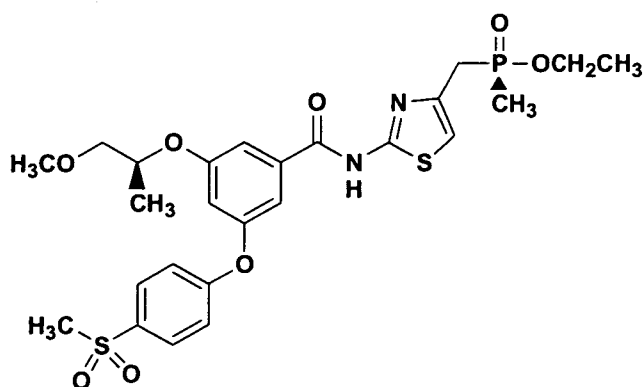
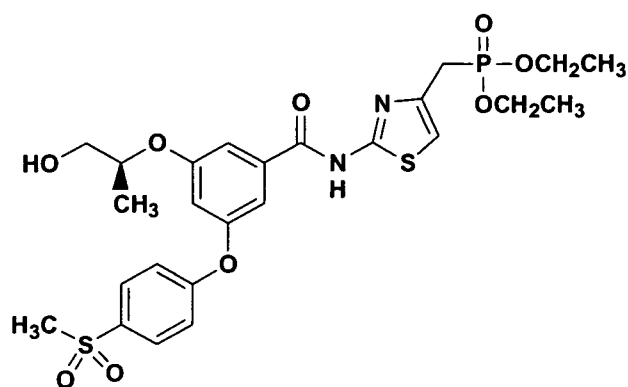
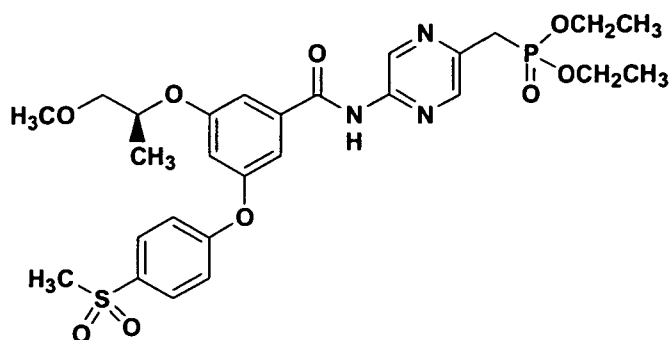


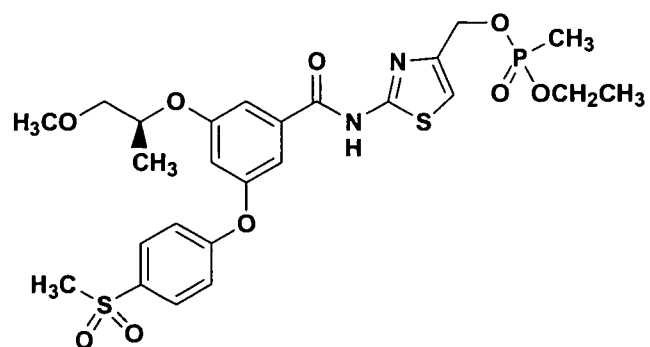
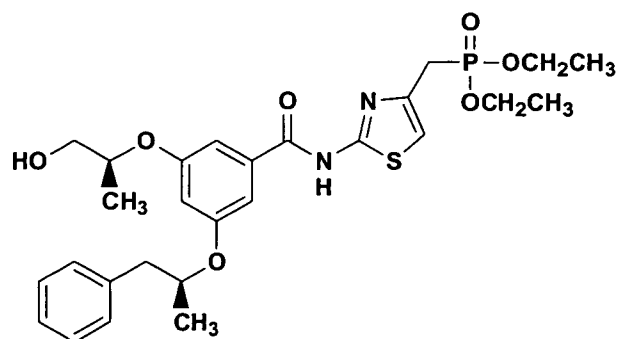
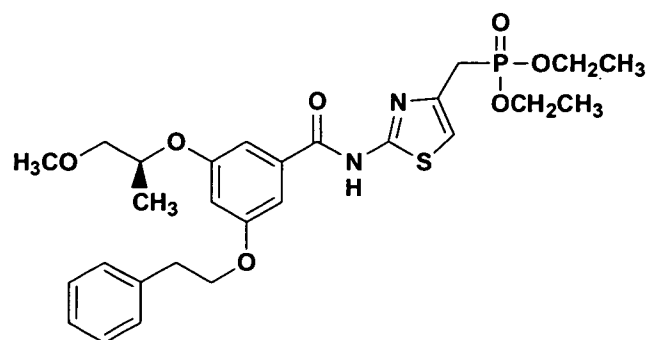
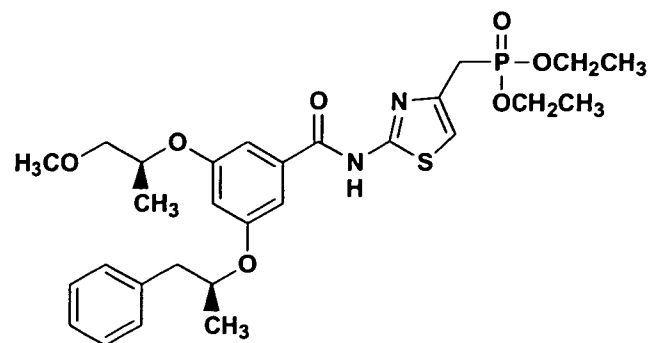




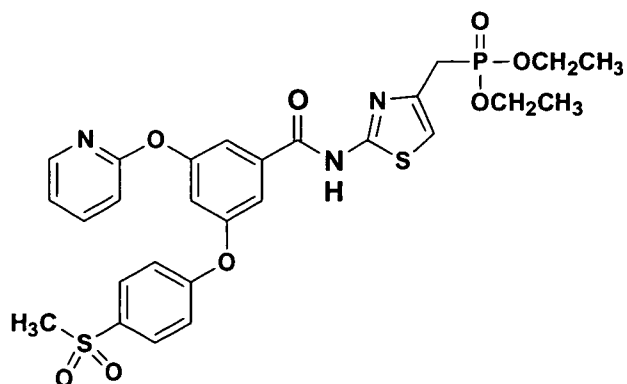
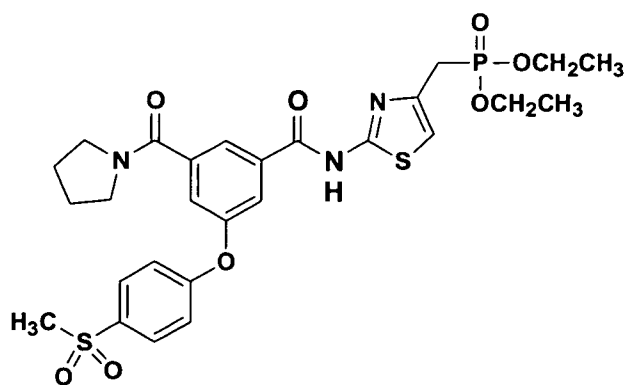
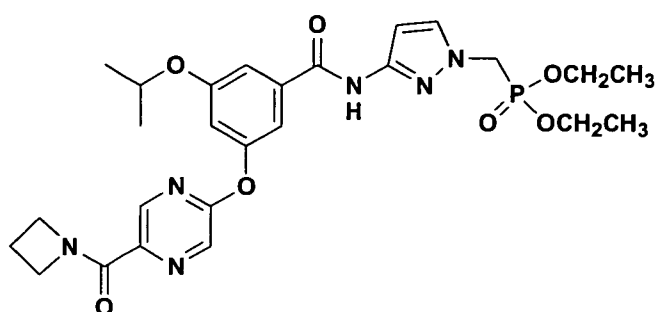
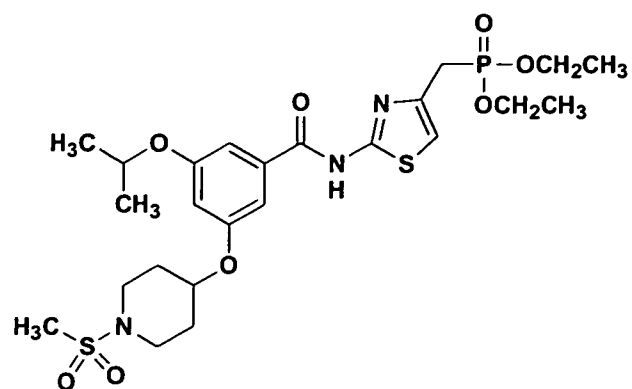


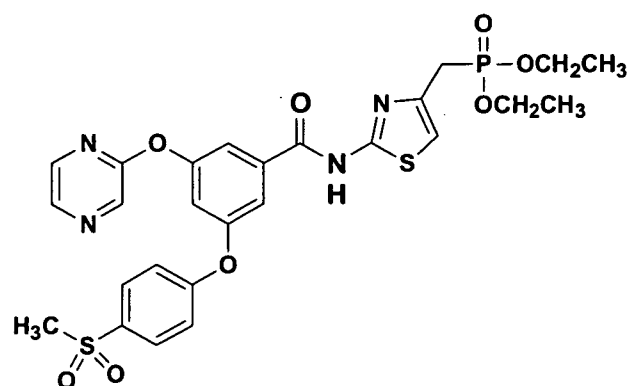
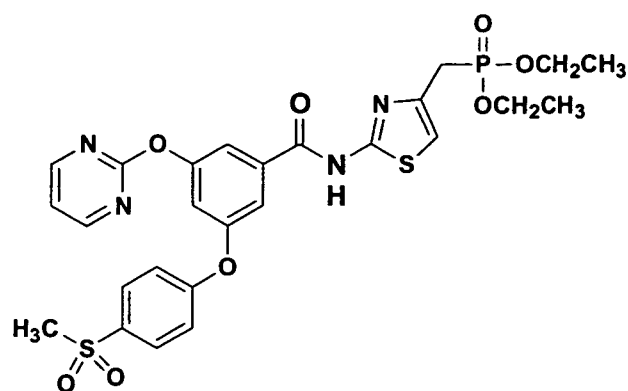




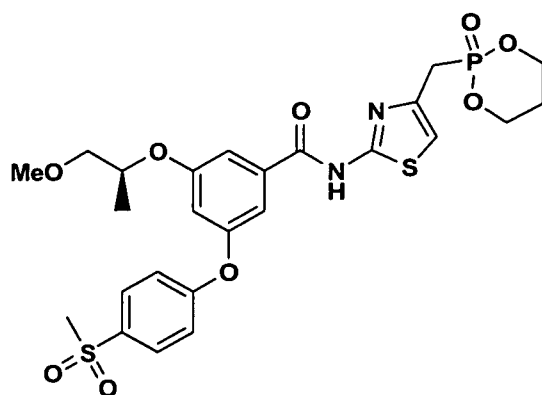








或



4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物與其藥學上可接受之載劑或包含如請求項1至3中任一項之化合物與另一種治療劑，其係為抗糖尿病劑、抗血糖過多劑、抗胰島素過多劑、抗視網膜病劑、抗神經病原性劑、抗腎病劑、抗動脈粥瘤硬化劑、抗感染劑、抗絕血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗脂血症障礙劑、抗血脂肪過多劑、抗血甘油三酯過多劑、抗高膽固醇血症劑、抗絕血劑、抗

癌劑、抗細胞毒劑、抗再狹窄劑、抗胰劑、脂質降低劑、食慾抑制劑、記憶增強劑或認知劑。

5. 一種如請求項1至3中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以治療或減緩疾病進展之藥劑，其中該疾病為糖尿病、高血糖、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、胰島素過多、視網膜病、神經病、腎病、延遲之傷口癒合、動脈粥瘤硬化及其後遺症、異常心臟功能、心肌絕血、中風、代謝徵候簇、高血壓、肥胖、脂血症障礙、血脂肪過多、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症、低HDL、高LDL、非心臟絕血、感染、癌症、血管再狹窄、胰腺炎、神經變性疾病、脂質病症、認知力減弱與癡呆症、骨質疾病、與HIV蛋白酶有關聯之脂肪代謝障礙或青光眼。
6. 如請求項5之用途，其中該疾病為第II型糖尿病。