I790421

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I790421 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：109105925 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/04 (2006.01)*** ***C07D471/08 (2006.01)***
C07D487/04 (2006.01) ***C07D519/00 (2006.01)***
A61K31/513 (2006.01) ***A61K31/519 (2006.01)***
A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2014/01/31 美國 61/933,942
2014/10/01 美國 62/058,293

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

(72)發明人：柯德 詹姆士 R CORTE, JAMES R. (US)；德魯卡 印達瓦提 DELUCCA, INDAWATI (US)；方天安 FANG, TIANAN (CN)；楊 武 YANG, WU (US)；王裕豐 WANG, YUFENG (CN)；戴爾傑 安德魯 K DILGER, ANDREW K. (US)；帕比斯提 庫默 巴拉夏穆葛 PABBISETTY, KUMAR BALASHANMUGA (US)；艾文 威廉 R. EWING, WILLIAM R. (US)；朱 怡恆 ZHU, YEHENG (US)；衛思爾 露斯 R WEXLER, RUTH R. (US)；皮托 唐諾 J PINTO, DONALD J. (US)；歐華 麥克 J ORWAT, MICHAEL J. (US)；史密斯 黎爾 M 二世 SMITH, LEON M. II (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/022814A1

審查人員：徐永任

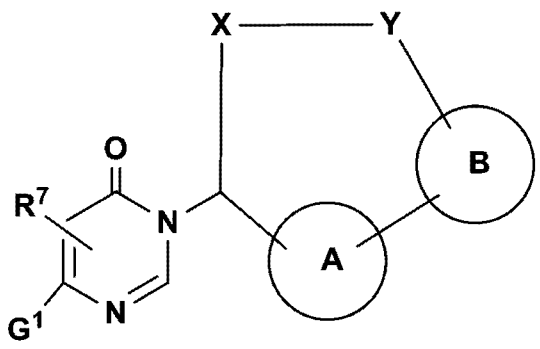
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 744 頁

(54)名稱

作為凝血因子 XIA 抑制劑之具有雜環 P2'基團之巨環化合物

(57)摘要

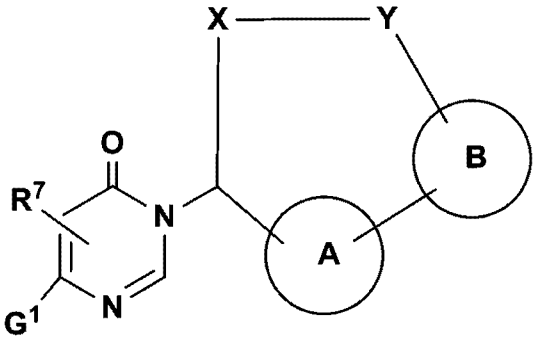
本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文中所定義。該等化合物係選擇性凝血因子 XIa 抑制劑或 FXIa 及血漿激肽釋放素之雙重抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用其治療血栓栓塞性及/或發炎性病症之方法。

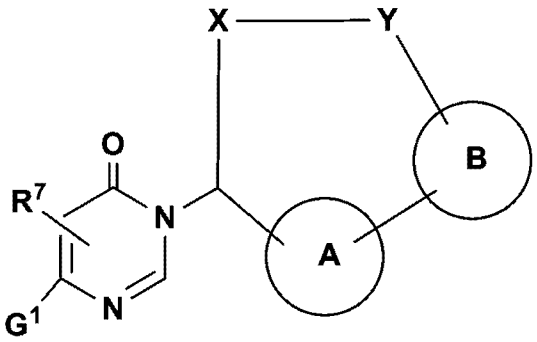
The present invention provides compounds of Formula (I):



(I)

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective factor XIa inhibitors or dual inhibitors of FXIa and plasma kallikrein. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating thromboembolic and/or inflammatory disorders using the same.

特徵化學式：



專利案號：109105925
原申請案號：104103366
公告本
分割案
I790421

【發明摘要】

【中文發明名稱】

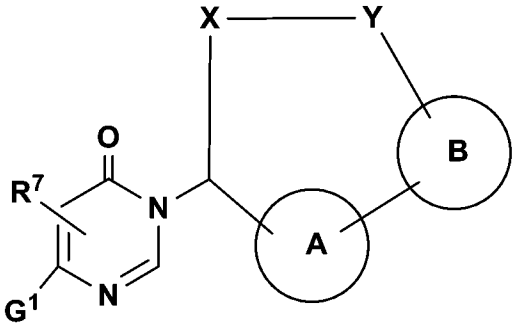
作為凝血因子XIA抑制劑之具有雜環P2'基團之巨環化合物

【英文發明名稱】

MACROCYCLES WITH HETROCYCLIC P2′ GROUPS AS FACTOR XIA INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

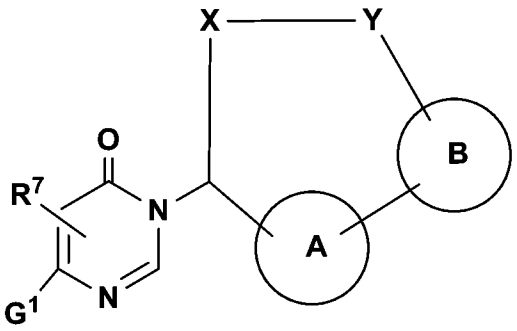


(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文中所定義。該等化合物係選擇性凝血因子XIa抑制劑或FXIa及血漿激肽釋放素之雙重抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用其治療血栓栓塞性及/或發炎性病症之方法。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



(I)

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts

thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective factor XIa inhibitors or dual inhibitors of FXIa and plasma kallikrein. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating thromboembolic and/or inflammatory disorders using the same.

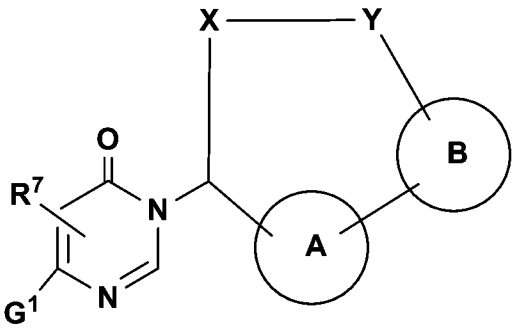
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為凝血因子XIA抑制劑之具有雜環P2'基團之巨環化合物

【英文發明名稱】

MACROCYCLES WITH HETROCYCLIC P2′ GROUPS AS FACTOR XIA INHIBITORS

【技術領域】

本發明概言之係關於新穎巨環化合物及其類似物，其係凝血因子 XIa 抑制劑或凝血因子 XIa 及血漿激肽釋放素之雙重抑制劑；含有其之組合物；及使用其之方法，例如用於治療或預防血栓栓塞性病症，或用於治療與糖尿病視網膜病變及糖尿病黃斑水腫相關之視網膜血管通透性。

【先前技術】

儘管可利用抗凝血劑(例如華法林(warfarin) (COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)及合成五糖)及抗血小板劑(例如阿司匹林(aspirin)及氯吡格雷(clopidogrel)(PLAVIX®))，但血栓栓塞性疾病仍然係發達國家之主要死因。口服抗凝血劑華法林抑制凝血因子VII、IX、X及凝血酶原之翻譯後突變，且已證實對靜脈及動脈血栓形成有效。然而，其應用有限，此乃因其治療指數較窄，治療效應之開始緩慢，有多種膳食及藥物相互作用，且需要進行監測及劑量調節。因此，發現及研發用於預防及治療眾多種血栓栓塞性病症之安全有效之口服抗凝血劑已變得愈加重要。

一種方式係藉由靶向凝血因子XIa (FXIa)之抑制來抑制凝血酶生成。凝血因子XIa係血液凝固之調控中所涉及之血漿絲胺酸蛋白酶，其在活體

內係藉由使組織因子(TF)與凝血因子VII (FVII)結合生成凝血因子VIIa (FVIIa)來引發。所得TF:FVIIa複合物活化凝血因子IX (FIX)及凝血因子X (FX)，其導致產生凝血因子Xa (FXa)。所生成FXa催化凝血酶原轉變為少量凝血酶，之後此路徑被組織因子路徑抑制劑(TFPI)關閉。然後凝血過程藉由催化量之凝血酶經由凝血因子V、VIII及XI之反饋活化進一步擴散。(Gailani, D.等人，*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007)。)突然獲得之凝血酶將纖維蛋白原轉化為聚合形成血凝塊結構框架之纖維蛋白，且活化凝血之關鍵細胞組份血小板(Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003))。因此，凝血因子XIa在此擴增環之擴散中發揮關鍵作用，且因此係抗血栓療法之有吸引力的目標。

另一種引發凝血之方式係血液暴露於人造表面時之操作。此過程亦稱為接觸活化。凝血因子XII之表面吸收使得凝血因子XII分子中發生構象變化，由此促進蛋白水解活性凝血因子XII分子(凝血因子XIIa及凝血因子XIIf)之活化。凝血因子XIIa (或XIIf)具有多個靶蛋白，包括血漿前激肽釋放酶及凝血因子XI。

血漿前激肽釋放酶係胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶之酶原且以35 μg/mL至50 μg/mL存於血漿中。基因結構類似於凝血因子XI。總之，血漿激肽釋放素之胺基酸序列與凝血因子XI具有58%同源性。認為血漿激肽釋放素在多種發炎性病症中發揮作用。血漿激肽釋放素之主要抑制劑係塞爾潘(serpin) C1酯酶抑制劑。C1酯酶抑制劑中存在遺傳缺陷之患者患有遺傳性血管性水腫(HAE)，其導致面部、手、喉部、胃腸道及生殖器之間歇性腫脹。在急性發作期間形成之水皰含有大量血漿激肽釋放素，其裂解高分子量激肽原，釋放增強血管通透性之緩激肽。已顯示用大蛋白質血漿激肽

釋放素抑制劑治療可藉由防止釋放增強血管通透性之緩激肽來有效治療HAE (Lehmann, A.,「a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」, Expert Opin. Biol. Ther. 8:1187-1199(2008))。

血漿激肽釋放素-激肽系統在晚期糖尿病黃斑水腫患者中異常地大量存在。最近已發表，血漿激肽釋放素在糖尿病大鼠中促進視網膜血管功能障礙(Clermont, A.等人，「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」, *Diabetes*, 60:1590-1598(2011))。此外，投與血漿激肽釋放素抑制劑ASP-440改善糖尿病大鼠之視網膜血管通透性及視網膜血流異常二者。因此，血漿激肽釋放素抑制劑應可用作降低與糖尿病視網膜病變及糖尿病黃斑水腫相關之視網膜血管通透性之治療。糖尿病之皆與血漿激肽釋放素相關之其他併發症(例如腦出血、腎病變、心肌病及神經病變)亦可視為血漿激肽釋放素抑制劑之目標。

迄今為止，尚未批准小分子合成血漿激肽釋放素抑制劑用於醫學應用。大蛋白質血漿激肽釋放素抑制劑存在過敏性反應之風險，如已針對艾卡拉肽(Ecallantide)所報導。因此，業內仍需要抑制血漿激肽釋放素之化合物，其不誘導過敏反應且可經口服用。此外，已知技術中之該等分子之特徵係高極性及可電離胍或脒官能基。眾所周知，該等官能基可限制腸通透性且因此限制經口利用性。

【發明內容】

本發明提供新穎巨環化合物、其類似物，包括其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其可用作選擇性凝血因子XIa抑制劑或凝血因子XIa及血漿激肽釋放素之雙重抑制劑。

本發明亦提供用於製備本發明化合物之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

本發明化合物可用於治療及/或預防血栓栓塞性病症。

本發明化合物可用於治療與糖尿病視網膜病變及糖尿病黃斑水腫相關之視網膜血管通透性。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用以製造用於治療及/或預防血栓栓塞性病症之藥劑。

本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種、較佳一至兩種其他藥劑組合使用。

下文揭示內容將以展開形式闡述本發明之該等及其他特徵。

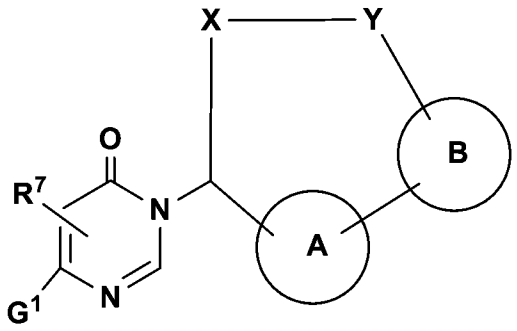
【實施方式】

相關申請案的交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)被賦予對全文併入本文中之2014年1月31日申請之美國臨時專利申請案第61/933,942號及2014年10月1日申請之第62/058,293號之優先權。

I. 本發明化合物

在一態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環基，其中該等芳基及雜環基視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^4取代；

環B係視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^{3c}、O及$S(O)_p$之雜原子且視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環基；

G^1獨立地選自C_{3-10}碳環基及5至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^8取代；

X獨立地選自C_{4-8}伸烷基及C_{4-8}伸烯基，其中該等伸烷基及伸烯基經R^1及R^2取代；或者該等伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經以下基團替代：O、C=O、$S(=O)_p$、$S(=O)_pNH$、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自-CR^{13}NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-$S(=O)_p$NH-、-$NHS(=O)_p$-及C_{1-2}伸烷基；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、鹵烷基、C_{1-6}烷基(視情況經R^6取代)、羥基及視情況經R^6取代之烷氧基及視情況經R^6取代之C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至相同碳原子時，其一起形成側氧基或C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至彼此毗鄰之碳原子時，其一起形成鍵或碳環基；

R^3獨立地選自H、NO_2、=O、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}炔基(視情況經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$、$-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$、$-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；視情況，雜環基上之兩個毗鄰R^3基團可形成視情況經R^6取代之環；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_PC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、NH_2、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、$-CH_2OH$、$-C(=O)OH$、$-CH_2C(=O)OH$、$-CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(=O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；或者，R^5及R^5與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經R^6取代之雜環；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-O-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、烷氧基、鹵素、胺基、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^8獨立地選自H、鹵素、$-(CH_2)_nCN$、C_{1-6}烷基、胺基、胺基烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、烷基羰基、羧基、羧基酯、醯胺、鹵烷基胺基羰基、芳基烷基胺基羰基、鹵烷基胺基羰基、烷氧基羰基胺基、鹵烷基羰基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、芳基烷基羰基、芳基氧基、雜芳基氧基、烷硫基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、磺醯胺、$-(CH_2)_n$-芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基及$-(CH_2)_n$-4至12員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

或者，兩個毗鄰R^8基團一起形成視情況經R^{10}取代之雜環；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、鹵素、$-(CH_2)_nCN$、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$及$C(=NOH)NH_2$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、視情況經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{13}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷基、C(=O)OH、C(=O)O(C_{1-4}烷基)、C(=O)O(CH_2)$_2$O(C_{1-4}烷基)、C(=O)O(C_{1-4}鹵烷基)、$CH_2C(=O)OH$、$CH_2C(=O)O(C_{1-4}$烷基)、$C(=O)NH_2$、C(=O)NH(C_{1-4}烷基)、C(=O)N(C_{1-4}烷基)$_2$及-C(=O)NH(C_{1-4}烷氧基)；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環，其中該等芳基及雜環視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^4取代；

環B係視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環；

G^1獨立地選自C_{3-10}碳環及5至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^8取代；

X獨立地選自C_{4-8}伸烷基及C_{4-8}伸烯基，其中該等伸烷基及伸烯基經R^1及R^2取代；或者該等伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經以下基團替代：O、C=O、$S(=O)_p$、$S(=O)_pNH$、NH及N(C_{1-4}烷基)；

Y獨立地選自-$CR^{13}NH$-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-$S(=O)_pNH$-、-$NHS(=O)_p$-及C_{1-2}伸烷基；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-6}烷基(視情況經R^6取代)、羥基及烷氧基(視情況經R^6取代)及視情況經R^6取代之C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至相同碳原子時，其一起形成側氧基或C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至彼此毗鄰之碳原子時，其一起形成鍵或碳環；

R^3獨立地選自H、NO_2、=O、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}炔基(視情況經R^6取代)、CN、-$(CH_2)_n$-OR^5、-$(CH_2)_n$-NR^5R^5、-$(CH_2)_n$-$C(=O)R^5$、-$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(=O)OR^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(=O)R^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(N$-$CN)NHR^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(NH)NHR^5$、-$(CH_2)_n$-$N=CR^9NR^5R^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(=O)NR^5R^5$、-$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^5R^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$、視情況經R^{11}取代之-$(CH_2)_n$-$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^5R^5$、-$(CH_2)_n$-$NR^9S(=O)_pNR^5R^5$、視情況經R^{11}取代之-$(CH_2)_n$-$NR^9S(=O)_pC_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^6取代；視情況，碳環及雜環上之兩個毗鄰R^3基團可形成視情況經R^6取代之環；

R^4獨立地選自H、OH、NH_2、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、-C(=O)OH、-$CH_2C(=O)OH$、-CO_2(C_{1-4}烷基)、-$C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(=O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-$S(=O)_2C_{1-4}$烷基、$S(=O)_2NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環，其中該等環烷基、芳基及雜環視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、-$(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^6取代；或者，R^5及R^5與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經R^6取代之雜環；

R^6獨立地選自H、-$(CH_2)_n$-OH、=O、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$(CH_2)_n$CN、鹵素、$C_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-C(=O)$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-$C_{3-10}$碳環、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環及-O-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、烷氧基、鹵素、胺基及C_{1-3}烷基；

R^8獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、鹵烷基、鹵烷基羰基胺、烷基羰基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基及-$(CH_2)_n$-4至6員雜環，其中該等芳基、環烷基及雜環視情況經R^{10}取代；

或者，兩個毗鄰R^8基團形成視情況經R^{10}取代之雜環；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環(視情況經R^{11}取代)、鹵素、CN、NO_2、=O、C(=O)$NR^{12}R^{12}$、C(=O)OH、Si(C_{1-4}烷基)$_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}、-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$及C(=NOH)NH_2；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環，或R^{11}及R^{11}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{13}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}鹵烷基、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(C_{1-4}$鹵烷基)、$CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基)、CH_2CO_2H、$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CONH(C_{1-4}$烷氧基)、-$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、C_{1-4}烷基、-CONHBn、-CONH(OBn)、-$(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}$-C_{3-6}碳環及-$(CH_2)_{0-1}$-$(CO)_{0-1}$-$(V)_{0-1}$-$(CH_2)_{0-2}$-(包含碳原子及1至4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子之4至6員雜環)；其中該等碳環及雜環經0至2個R^{14}取代；

R^{14}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$及C_{1-4}烷基；

V獨立地選自O、NH及N(C_{1-4}烷基)；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環，其中該等芳基及雜環視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^4取代；

環B係視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環；

G^1獨立地選自C_{3-10}碳環及5至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況在化合價容許之情況下經一或多個R^8取代；

X獨立地選自C_{4-8}伸烷基及C_{4-8}伸烯基，其中該等伸烷基及伸烯基經R^1及R^2取代；或者該等伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經以下基團替代：O、C=O、$S(O)_p$、$S(O)_pNH$、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-6}烷基(視情況經R^6取代)、羥基及烷氧基(視情況經R^6取代)及視情況經R^6取代之C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至相同碳原子時，其一起形成側氧基或C_{3-6}環烷基；視情況，在R^1及R^2附接至彼此毗鄰之碳原子時，其一起形成鍵或碳環；

R^3獨立地選自H、NO_2、=O、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}炔基(視情況經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$、$-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$、$-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$、$-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環及$-(CH_2)_n-$4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經$R^6$取代；視情況，碳環及雜環上之兩個毗鄰$R^3$基團可形成視情況經$R^6$取代之環；

R^4獨立地選自H、OH、NH_2、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、$-CH_2OH$、$-CO_2H$、$-CH_2CO_2H$、$-CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$S(O)_2NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環，其中該等環烷基、芳基及雜環視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^6取代；或者，R^5及R^5與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經R^6取代之雜環；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環及-O-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、烷氧基、鹵素、胺基及C_{1-3}烷基；

R^8獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、鹵烷基、鹵烷基羰基胺、烷基羰基、烷氧基、鹵烷氧基、$-(CH_2)_n$-芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基及$-(CH_2)_n$-4至6員雜環；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、-O-4至10員雜環(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、$-(CH_2)_n-OC_{1-5}$烷基、$-(CH_2)_n-OR^{11}$及$-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$；

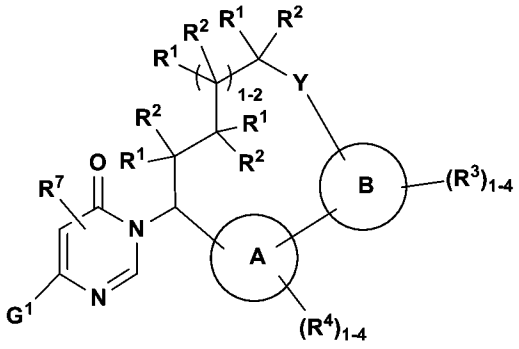
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基，或R^{11}及R^{11}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{12}係視情況經R^{11}取代之C_{1-6}烷基；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



(II)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環，其中該等芳基及雜環經1至4個R^4取代；

環B係經1至4個R^3取代之5至10員雜環；

G^1獨立地選自C_{3-10}碳環及5至10員雜環，其中該等碳環及雜環經1至4個R^8取代；

Y獨立地選自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、羥基及烷氧基(視情況經R^6取代)及視情況經R^6取代之C_{3-5}環烷基；

R^3獨立地選自H、=O、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}炔基(視情況經R^6取代)、CN、NO_2、-

$(CH_2)_n$-OR^5 、 -$(CH_2)_n$-NR^5R^5 、 -$(CH_2)_n$-$C(O)OR^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9C(O)OR^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9C(O)R^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9C(N\text{-}CN)NHR^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9C(NH)NHR^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$N=CR^9NR^5R^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9C(O)NR^5R^5$ 、-$(CH_2)_n$-$C(O)NR^5R^5$ 、-$(CH_2)_n$-$NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、-$(CH_2)_n$-$S(O)_pR^{12}$ 、 -$(CH_2)_n$-$S(O)_pNR^5R^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 -$(CH_2)_n$-$NR^9S(O)_pR^{12}$、-$(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^6取代；視情況，碳環及雜環上之兩個毗鄰R^3基團可形成視情況經R^6取代之環；

R^4獨立地選自H、OH、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、-$C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環，其中該等環烷基、芳基及雜環視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、C_{3-10}碳環及4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^6取代；或者，R^5及R^5與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經R^6取代之雜環；

R^6獨立地選自OH、=O、-$(CH_2)_nNH_2$、-$(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、烷氧基、鹵素、甲基、乙基及異丙基；

R^8獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、鹵烷基、烷基羰基、烷氧基、鹵烷氧基、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基及-$(CH_2)_n$-4至6員雜環；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基、-O-4至10員雜環(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、-$(CH_2)_n$-OC_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OR^{11}及-$(CH_2)_n$-$NR^{11}R^{11}$；

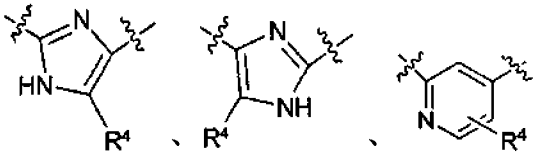
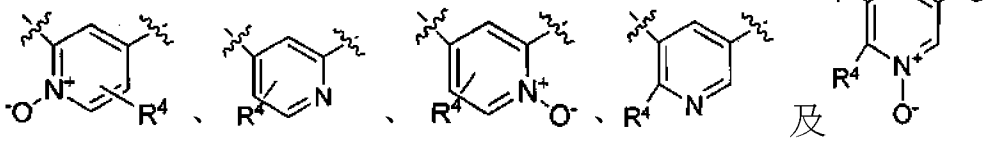
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基，或R^{11}及R^{11}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

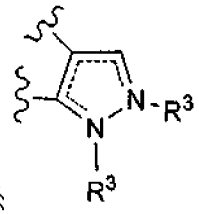
R^{12}係視情況經R^{11}取代之C_{1-6}烷基；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

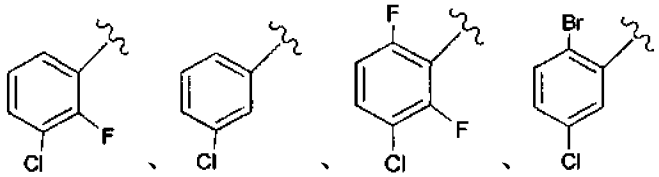
p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

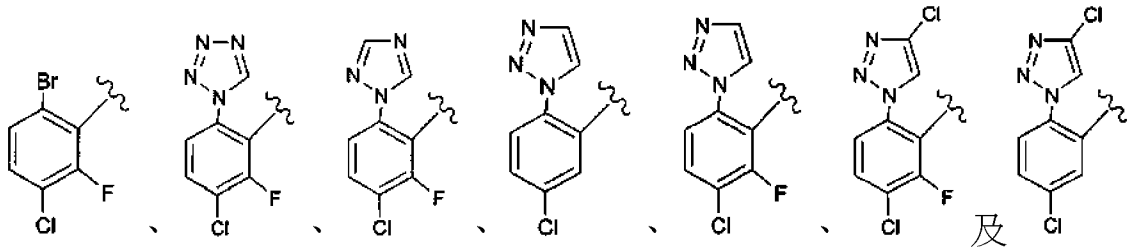
在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  、 、 、  ；

環B係  ；

----係可選鍵；

G^1獨立地選自  、



Y係-C(O)NH-；

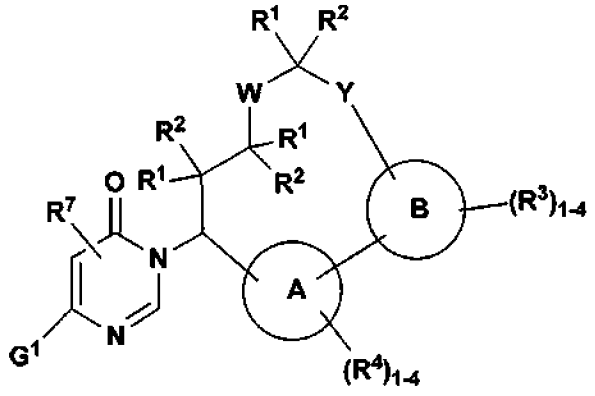
R^1及R^2獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^3獨立地選自H、F、C_{1-4}烷基、鹵烷基及-NHC(O)OC_{1-4}烷基；前提係環上僅存在一個R^3，且

R^4獨立地選自H及C_{1-4}烷基；且

R^7係H。

在另一態樣中，本發明提供式(IIa)化合物：



(IIa)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環基；

環B係5至10員雜環基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^{3c}、O及$S(O)_p$之雜原子之5至10員雜環基；

G^1獨立地選自C_{3-6}碳環基及5至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基經1至4個R^8取代；

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、O、NH及N(C_{1-4}烷基)；

Y獨立地選自-$CR^{13}NH$-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、羥基及烷氧基(視情況經R^6取代)及視情況經R^6取代之C_{3-5}環烷基；

R^3獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、CN、-$(CH_2)_n$-OR^5、-$(CH_2)_n$-NR^5R^5、-$(CH_2)_n$-C(=O)R^5及-$(CH_2)_n$-C(=O)OR^5；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、-$(CH_2)_{1-2}$-OH、C(=O)C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環基及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(=O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、C_{3-10}碳環基及4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

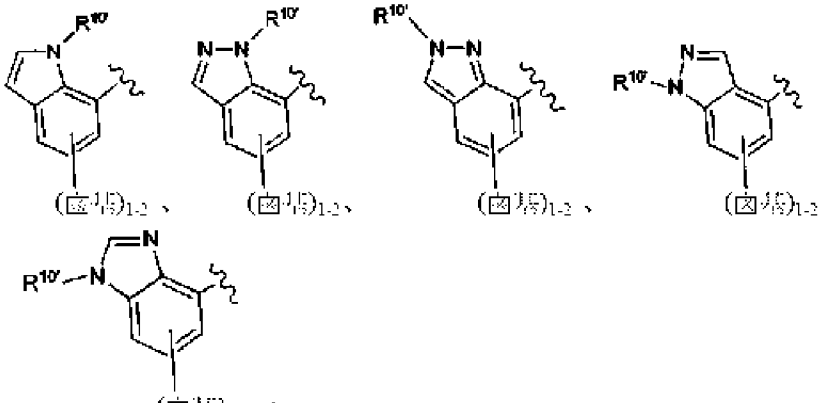
R^6獨立地選自H、OH、=O、-$(CH_2)_n$$NH_2$、-$(CH_2)_n$CN、鹵素、$C_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-C(=O)$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)$NH_2$、-$(CH_2)_n$-$C_{3-10}$碳環基、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、鹵素、C_{1-2}鹵烷基及C_{1-2}烷基；

R^8獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、鹵烷基、鹵烷基羰基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、羥基羰基、鹵烷基胺基羰基、芳基烷基羰

基、烷基羰基、烷氧基、鹵烷氧基、-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基及-$(CH_2)_n$-4至12員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

或者，兩個毗鄰R^8基團及G_1形成選自以下之稠合雜環基：



及 ；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、-$(CH_2)_n$CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、-$(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}、-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$及-$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_PC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

$R^{10'}$獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)及-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

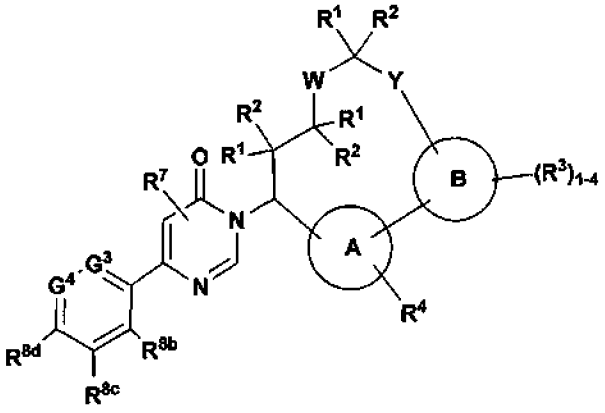
R^{12}在每次出現時獨立地選自H、視情況經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{13}在每次出現時獨立地選自H、CF_3、C(=O)OH、C(=O)O(C_{1-4}烷基)及-C(=O)NH_2(C_{1-4}烷氧基)；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIb)化合物：



(IIb)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

環B係5至10員雜環基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^{3c}、O及$S(O)_p$之雜原子之5至6員雜環基；

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、O、NH及N(C_{1-4}烷基)；

Y獨立地選自-CH_2NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

G^3獨立地選自N及CR^{8a}；

G^4獨立地選自N及CR^{8e}；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$及$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、$C(=O)NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H及視情況經鹵素及羥基取代之C_{1-4}烷基；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl、Br、CF_3及CH_3；

R^{8a}獨立地選自H、F、Cl、Br、I、$-(CH_2)_nCN$、$-(CH_2)_nNH_2$、C_{1-2}烷基、C_{1-2}鹵烷基、OH、OC_{1-2}烷基、OC_{1-2}鹵烷基、C(=O)OH、$C(=O)OC_{1-3}$烷基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-2}$鹵烷基、C(=O)NH芳基烷基、$C(=O)C_{1-3}$烷基、$NHC(=O)OC_{1-2}$烷基、$NHC(=O)C_{1-2}$鹵烷基、NH-芳基、NH-雜芳基、芳基、C_{3-6}環烷基及4至12員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、甲基、乙基、異丙基、$OCHF_2$及OCH_3；

R^{8d}獨立地選自H、F及Cl；

R^{8e}獨立地選自H、F及Cl；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$CONR^{12}R^{12}$、-$(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}及-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$、-$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、視情況經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIb)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

環B係包含碳原子及1至4個選自N及NR^{3c}之雜原子之5至6員雜芳基；

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、O、NH及$N(C_{1-4}烷基)$；

Y獨立地選自-CH_2NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

G^3係CR^{8a}；

G^4係CR^{8e}；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$及$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

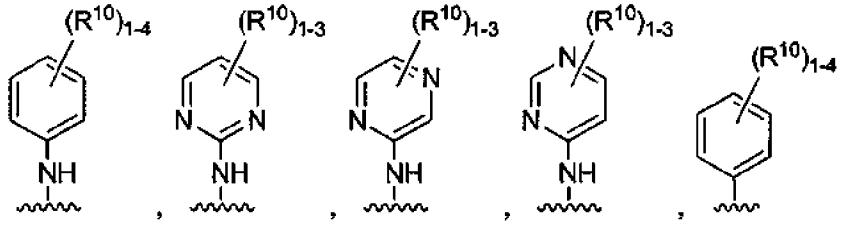
R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、$C(=O)NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

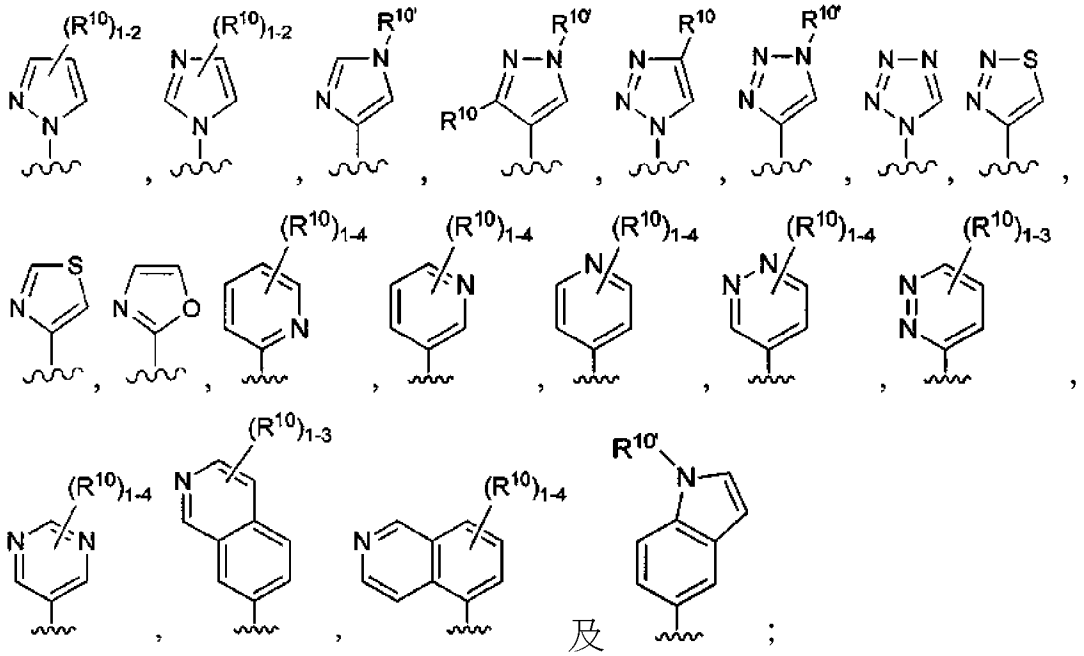
R^5獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl、Br及甲基；

R^{8a}獨立地選自H、F、Cl、Br、I、$-(CH_2)_nCN$、$-(CH_2)_nNH_2$、CH_3CHF_2、CCH_3F_2、CF_3、OH、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$C(=O)CH_3$、C(O)OH、$C(=O)OCH_3$、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHCH_2CF_3$、$C(=O)NHCH_2Ph$、$NHC(=O)OCH_3$、$NHC(=O)CF_3$、





R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、甲基、乙基、異丙基及OCH_3；

R^{8d}獨立地選自H、F及Cl；

R^{8e}獨立地選自H、F及Cl；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$CONR^{12}R^{12}$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_PNR^{12}R^{12}$；

$R^{10'}$獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)及$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)；

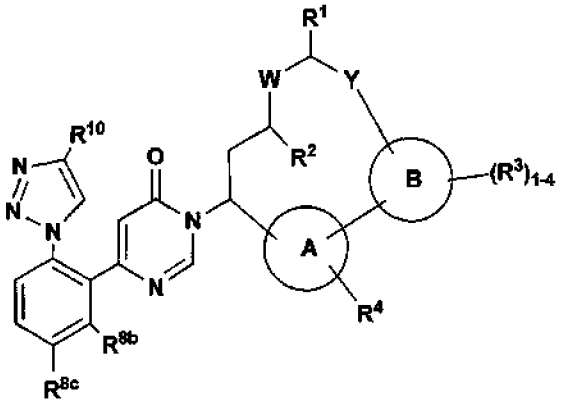
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、視情況經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIc)化合物：



(IIc)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

環B係包含碳原子及1至3個選自N及NR^{3c}之雜原子之5至6員雜芳基；

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自$-CH_2NH-$、$-NHC(=O)-$及$-C(=O)NH-$；

R^1及R^2獨立地選自H、D、F、C_{1-4}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)及CN；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN；$C(=O)NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_PNR^{12}R^{12}$；

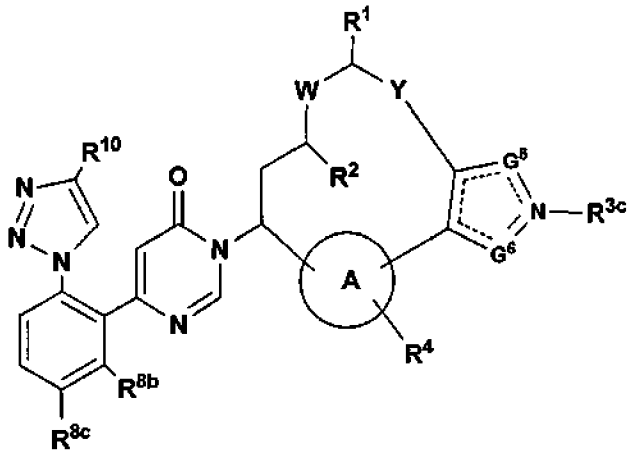
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IId)化合物：



(IId)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

----係可選鍵；

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

W獨立地選自CHR^{1a}、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

G^5獨立地選自CH_2及NR^{3c}；

G^6獨立地選自CH_2及NR^{3c}；

前提係在G^5係CH_2時，G^6係NR^{3c}；在G^5係NR^{3c}時，G^6係CH_2且該環上僅存在一個R^{3c}；

Y獨立地選自-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、D、F、CH_3及OH；

R^2獨立地選自H、D及OH；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}$-OH、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、視情況經R^6取代之苯基、視情況經R^6取代之5至6員雜環基及視情況經R^6取代之5至6員雜芳基；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN及$C(=O)NH_2$；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$及$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

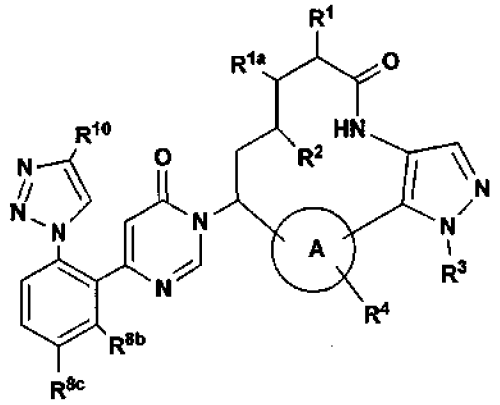
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

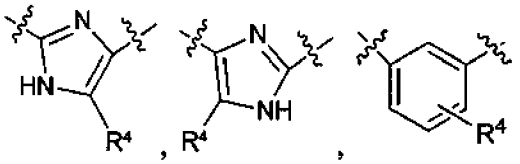
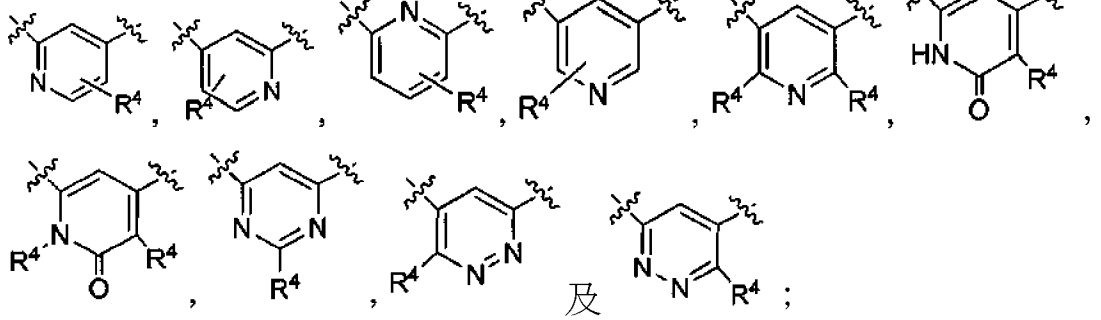
p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIe)化合物：



(IIe)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  、  ；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、D、F、CH_3及OH；

R^2獨立地選自H、D及OH；

R^{3c}獨立地選自H、CHF_2、CD_3、CH_3、CH_2CH_2OH、$CH_2C(=O)OH$、SO_2CH_3、視情況經R^6取代之苯基及視情況經R^6取代之5至6員雜芳基；

R^4獨立地選自H、F及$C(=O)NH_2$；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷

基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-O-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

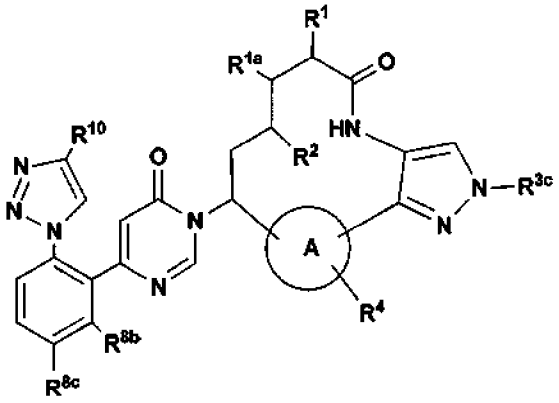
R^{10}獨立地選自H、CF_3、CHF_2、CH_2F、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、雜芳基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、-$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}、-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$、-$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_PNR^{12}R^{12}$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；且

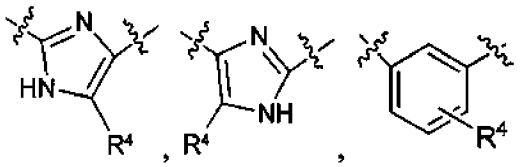
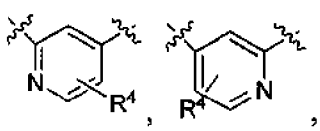
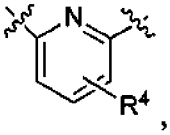
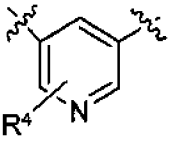
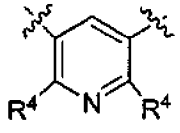
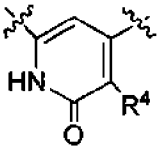
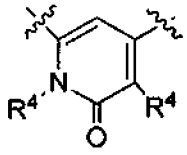
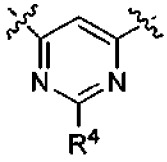
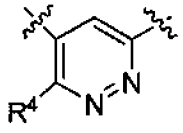
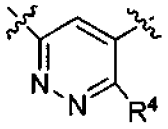
n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIf)化合物：



(IIf)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  、、、  、、  、  、  、  、  、  、  及  ；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、D、F、CH_3及OH；

R^2獨立地選自H、D及OH；

R^{3c}獨立地選自H、CHF_2、CD_3、CH_3、SO_2CH_3、視情況經R^6取代之苯基及視情況經R^6取代之5至6員雜環基、視情況經R^6取代之5至6員雜芳基；

R^4獨立地選自H及F；

R^6獨立地選自OH、=O、NH_2、CN、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

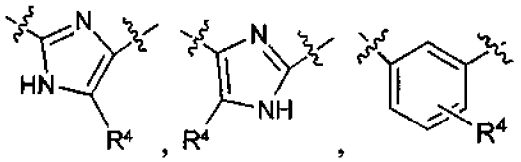
R^{10}獨立地選自H、CF_3、CHF_2、$C(CH_3)_2OH$、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

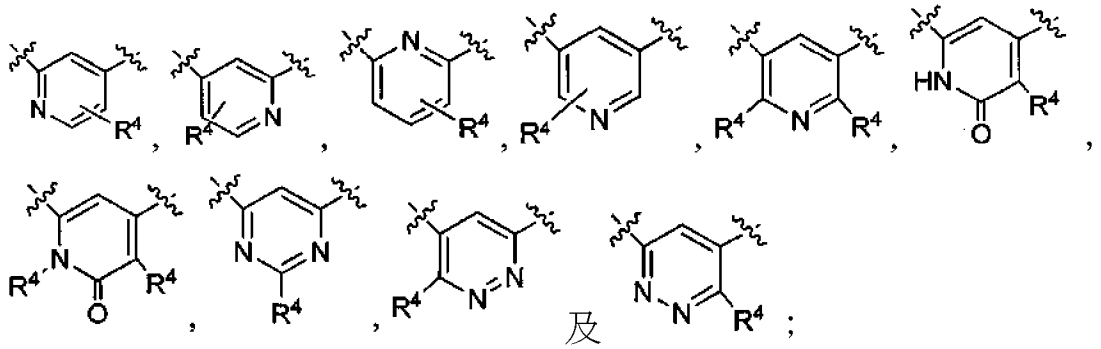
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIf)化合物：或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  ；

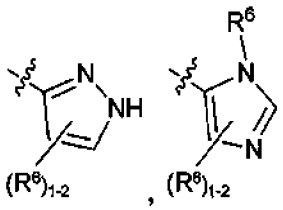


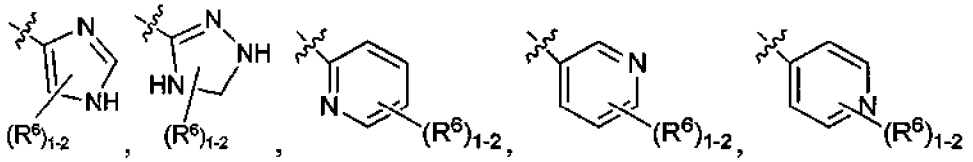
及 ；

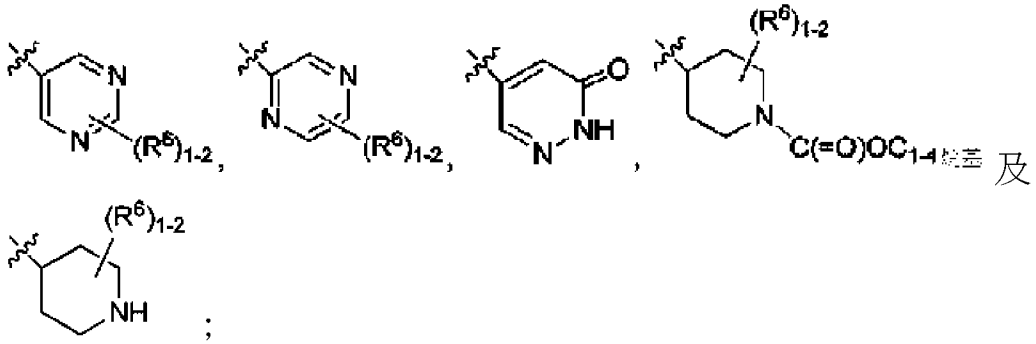
R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、D、F、CH_3及OH；

R^2獨立地選自H、D及OH；

R^{3c}獨立地選自H、CHF_2、CD_3、CH_3、SO_2CH_3、視情況經R^6取代之苯基及選自以下之雜環基：  ，





及

；

R^4獨立地選自H及F；

R^6獨立地選自H、OH、OC_{1-4}烷基、CN、F、Cl及C_{1-4}烷基；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

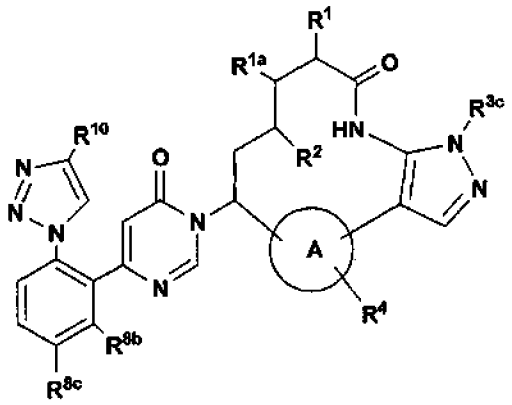
R^{10}獨立地選自H、CF_3、CHF_2、$C(CH_3)_2OH$、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；且

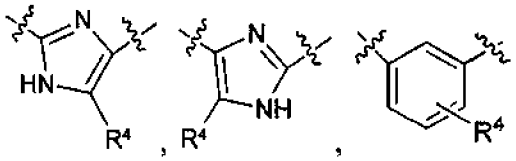
n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

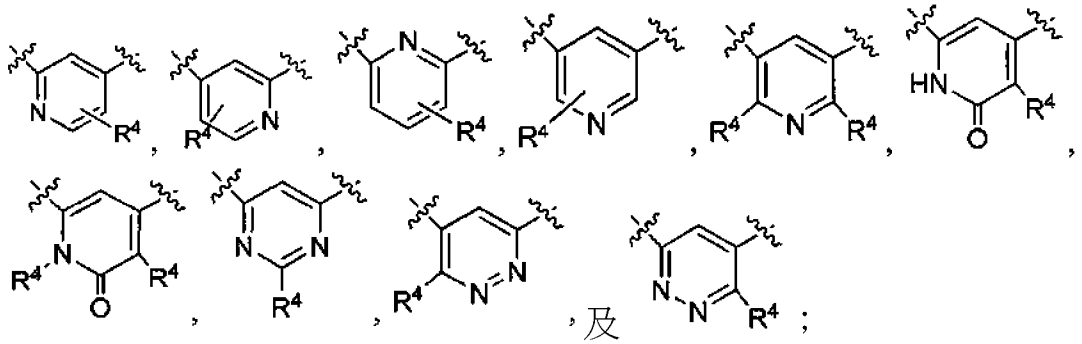
在另一態樣中，本發明提供式(IIg)化合物：



(IIg)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自 



；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、F、CH_3及OH；

R^2獨立地選自H及OH；

R^{3c}獨立地選自H、CHF_2、CD_3及CH_3；

R^4獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自H、CF_3、CHF_2、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$、$-(CH_2)_n-$

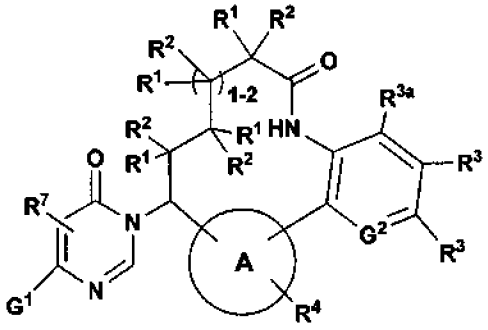
OR^{12}、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIIa)化合物：



(IIIa)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環；

G^1獨立地選自芳基、C_{3-6}環烷基及5至6員雜環，其中該等芳基、環烷基及雜環經1至4個R^8取代；

G^2係N；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、CN、NO_2、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$、-

$(CH_2)_n$-NHC(N-CN)NHR^5 、 -$(CH_2)_n$-NHC(NH)NHR^5 、 -$(CH_2)_n$-N=CHNR^{5}R^5 、 -$(CH_2)_n$-NHC(=O)NR^{5}R^5 、 -$(CH_2)_n$-C(=O)NR^{5}R^5 、 -$(CH_2)_n$-NHC(S)NR^{9}C(=O)R^5、視情況經R^{11}取代之-$(CH_2)_n$-S(=O)$_P$C$_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-S(=O)$_p$NR^{5}R^5、-$(CH_2)_n$-NHS(=O)pNR^{5}R^5、視情況經R^{11}取代之-$(CH_2)_n$-NHS(=O)$_p$C$_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C$_{3-10}$碳環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^{6}取代；視情況，碳環及雜環上之兩個毗鄰R^{3}基團可形成視情況經R^{6}取代之環；

R^{3a}獨立地選自H及鹵素；

R^{3b}獨立地選自H、鹵素、甲基及CN；

R^{4}獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$烷氧基、CF_3、CN、C$_{3-6}$環烷基、芳基及5至6員雜環，其中該等環烷基、芳基及雜環視情況經R^{6}取代；

R^{5}獨立地選自H、C$_{1-4}$烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、-$(CH_2)_n$-C$_{3-10}$碳環及-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等碳環及雜環視情況經R^{6}取代；

R^{6}獨立地選自-$(CH_2)_n$-OH、=O、NH_2、-$(CH_2)_n$-CN、鹵素、C$_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-C(=O)OC$_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-OC$_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_n$-C$_{3-6}$環烷基、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環及-O-$(CH_2)_n$-4至10員雜環，其中該等環烷基及雜環視情況經R^{10}取代；

R^{7}獨立地選自H、F、Cl及甲基；

R^{8}獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C$_{1-6}$烷基、鹵烷基、烷基羰基、烷氧基、鹵烷氧基、芳基、C$_{3-6}$環烷基及4至6員雜環，其中該等芳基、環烷基及雜環視情況經R^{10}取代；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$及$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$；

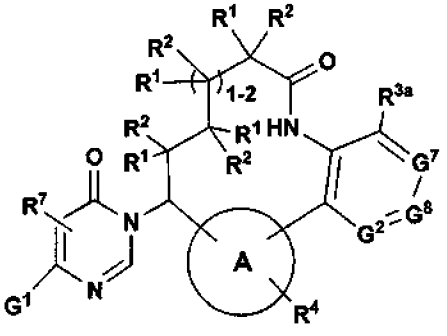
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基，或R^{11}及R^{11}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIIb)化合物：



(IIIb)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

G^1獨立地選自芳基、C_{3-6}環烷基及5至6員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基經1至4個R^8取代；

G^2獨立地選自N及CR^{3b}；

G^7獨立地選自N及CR^3；

G^8獨立地選自N及CR^3；

前提係G^2、G^6及G^7中之至少一者係N；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、C_{2-4}烯基(視情況經R^6取代)、CN、NO_2、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$、$-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$、視情況經$R^{11}$取代之$-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$、視情況經$R^{11}$取代之$-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；視情況，碳環基及雜環基上之兩個毗鄰R^3基團可形成視情況經R^6取代之環；

R^{3a}獨立地選自H及鹵素；

R^{3b}獨立地選自H、鹵素、甲基及CN；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^6獨立地選自-$(CH_2)_n$-OH、=O、NH_2、-$(CH_2)_n$-CN、鹵素、C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_n$-OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-O-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl及甲基；

R^8獨立地選自H、鹵素、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、鹵烷基、烷基羰基、烷氧基、鹵烷氧基、芳基、C_{3-6}環烷基及4至12員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、C(=O)$NR^{12}R^{12}$、C(=O)OR^{12}、Si(C_{1-4}烷基)$_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}、-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$、-S(=O)$_P$$C_{1-6}$烷基、$NR^{12}$S(=O)$_p$$C_{1-6}$烷基及S(=O)$_P$$NR^{12}R^{12}$；

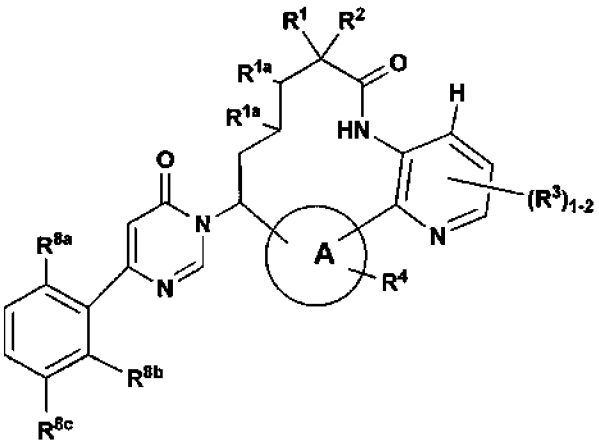
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

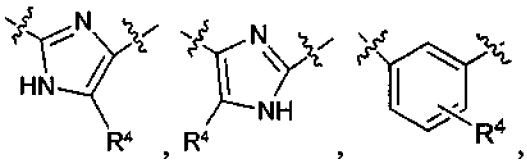
p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

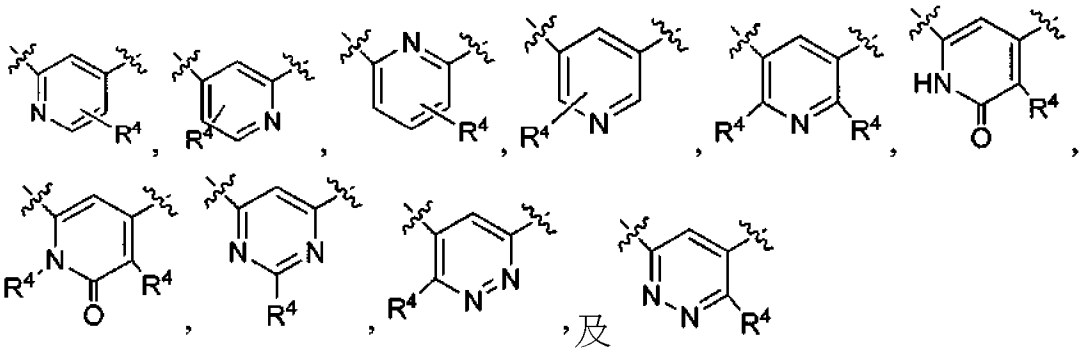
在另一態樣中，本發明提供式(IVb)化合物：



(IVb)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自 



R^1及R^2獨立地選自H、F、C_{1-4}烷基及OH；

R^{1a}在每次出現時獨立地選自H、F、CH_3及OH；

R^3獨立地選自H、F、Cl、Br、I、C_{2-4}烯基(視情況經取代之C(=O)OH)、CN及$-(CH_2)_n$-OH；

R^4獨立地選自H、OH、F、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、CN、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^6獨立地選自OH、NH_2、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-(CH_2)_n$-C(=O)OH、$-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4}烷基、$-(CH_2)_n$-OC_{1-4}烷基、=O、C_{3-6}環

烷基、4至10員雜環基及-O-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^{8a}獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、OCF_3、CH_3、$C(=O)CH_3$、CF_3、$OCHF_2$、$NHC(=O)C_{1-4}$烷基、芳基、C_{3-6}環烷基及4至12員雜環基，其中該等芳基、環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

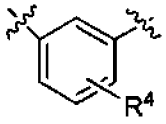
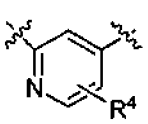
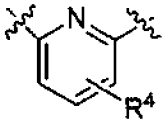
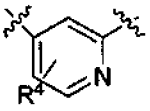
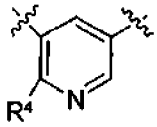
R^{8b}獨立地選自H及F；

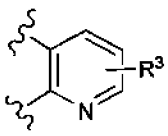
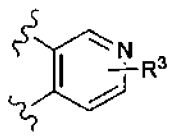
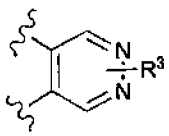
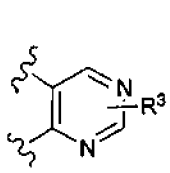
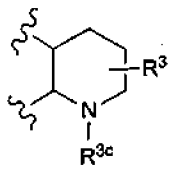
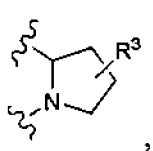
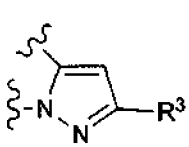
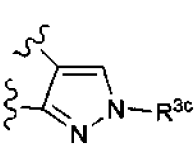
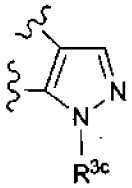
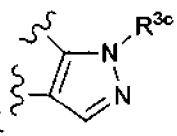
R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、F、Cl、Br、CF_3、CHF_2、CN及OC_{1-5}烷基；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(IIb)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  、  、  、  ，及  ；

環B獨立地選自  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

W獨立地選自CHR^{1a}、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、F、CH_3及羥基；

R^2獨立地選自H及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、F、CHF_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、CH_3、CN、$-(CH_2)_{0-2}$-OH、OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

R^{3c}獨立地選自H、CF_2H、CF_3、C_{1-4}烷基及CD_3；

R^4獨立地選自H及F；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H及Cl；

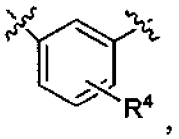
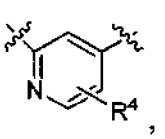
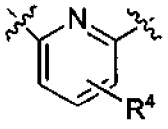
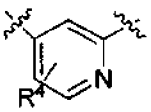
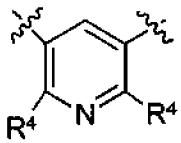
R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基、F、Cl、Br、CN、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$及$-(CH_2)_n-OR^{12}$；

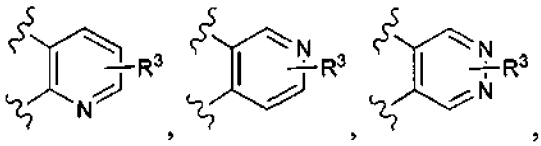
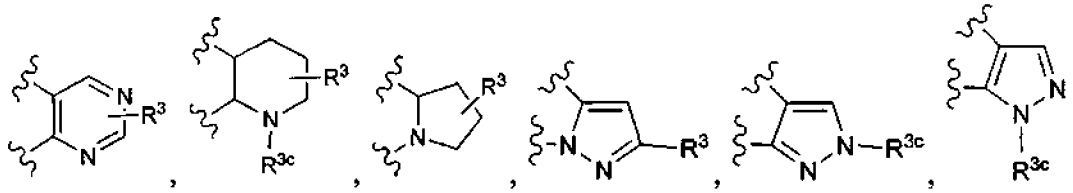
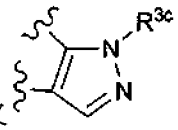
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素及C_{1-5}烷基；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

其他變量係如上文式(IVa)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(IIc)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自  ，  ，  ，  ，及  ；

環B獨立地選自  、  及  ；

W獨立地選自CHR^{1a}、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、F、CH_3及羥基；

R^2獨立地選自H及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、F、CHF_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、CH_3、CN、$-(CH_2)_{0-2}$-OH、OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

R^{3c}獨立地選自H、CF_2H、CF_3、C_{1-4}烷基及CD_3；

R^4獨立地選自H及F；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H及Cl；

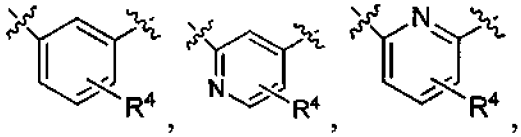
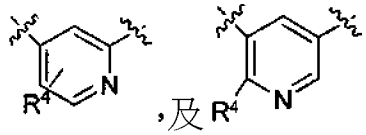
R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基、F、Cl、Br、CN、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$及$-(CH_2)_n-OR^{12}$；

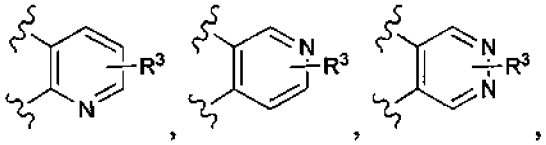
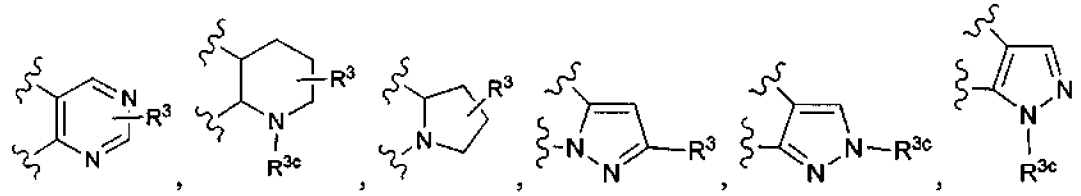
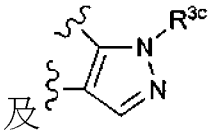
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素及C_{1-5}烷基；且

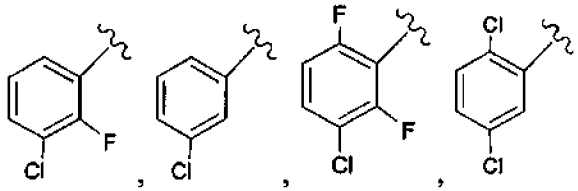
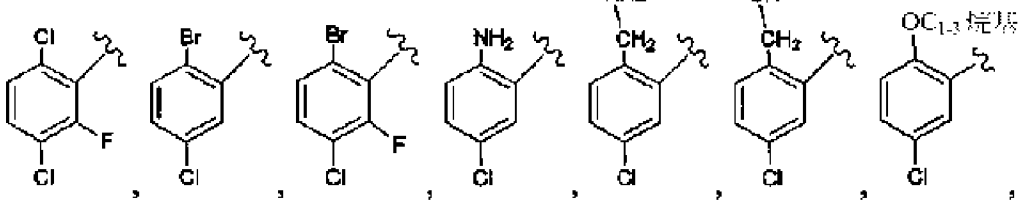
n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

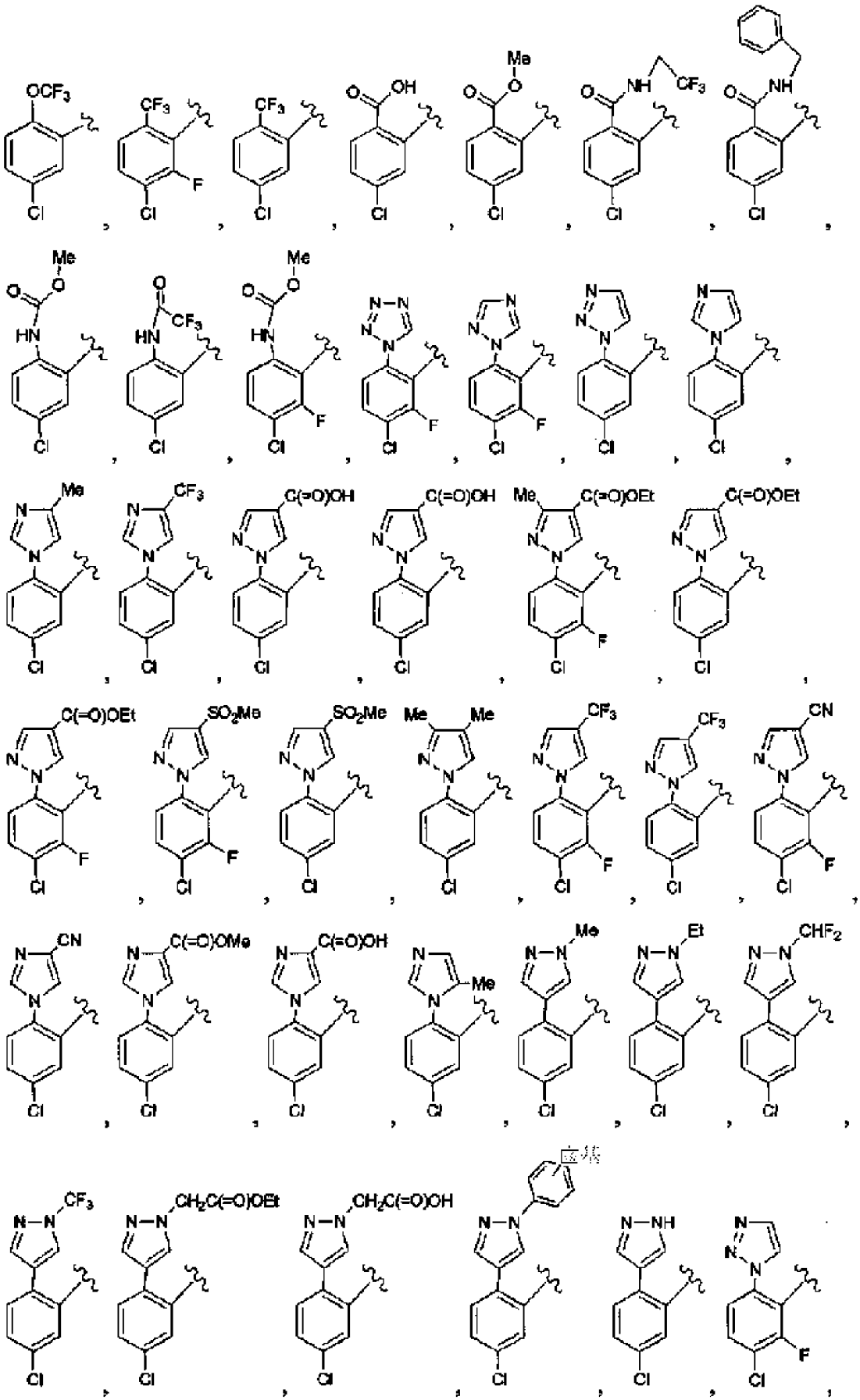
其他變量係如上文式(IIc)中所定義。

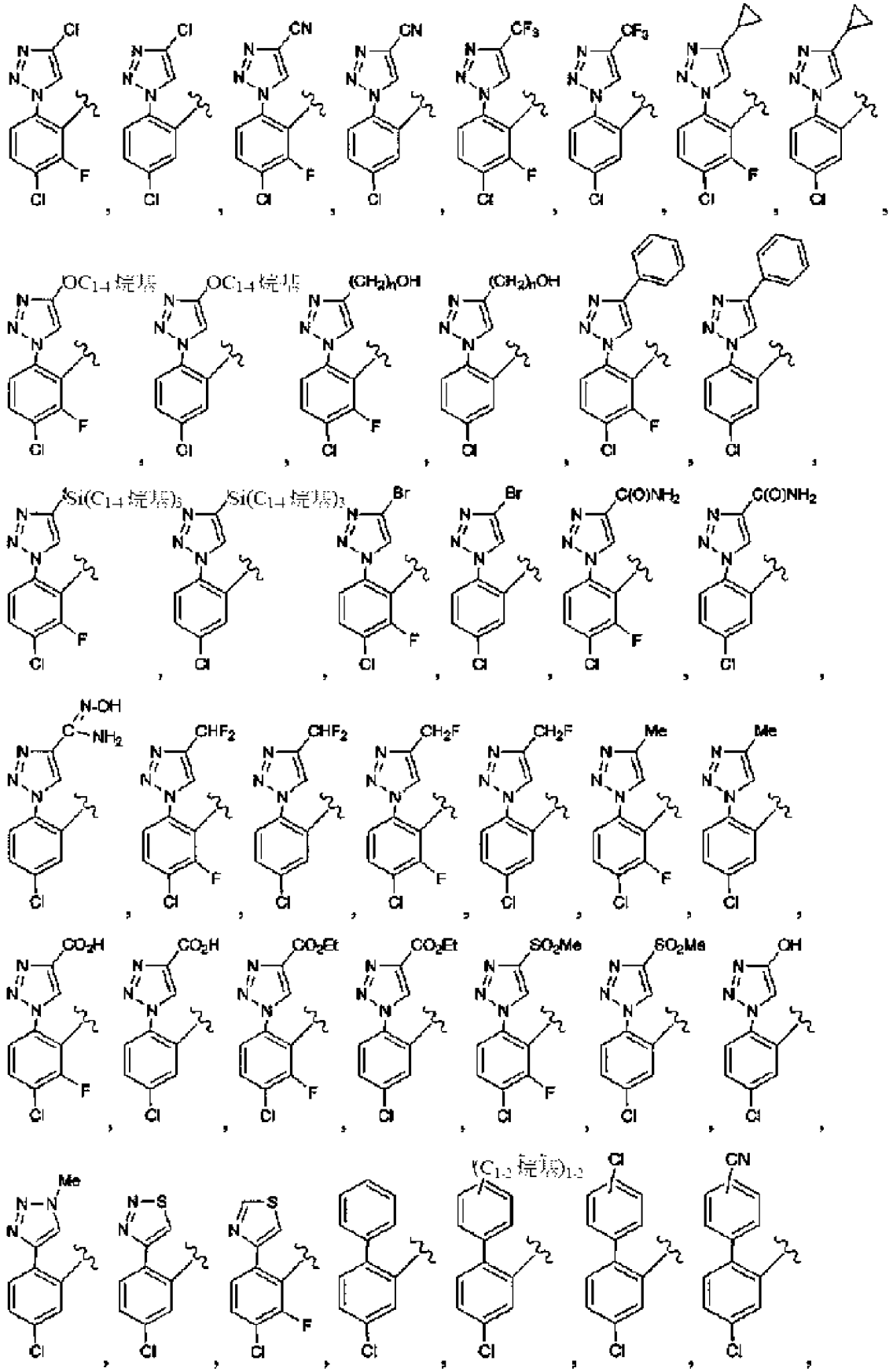
在另一態樣中，本發明提供式(IIa)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

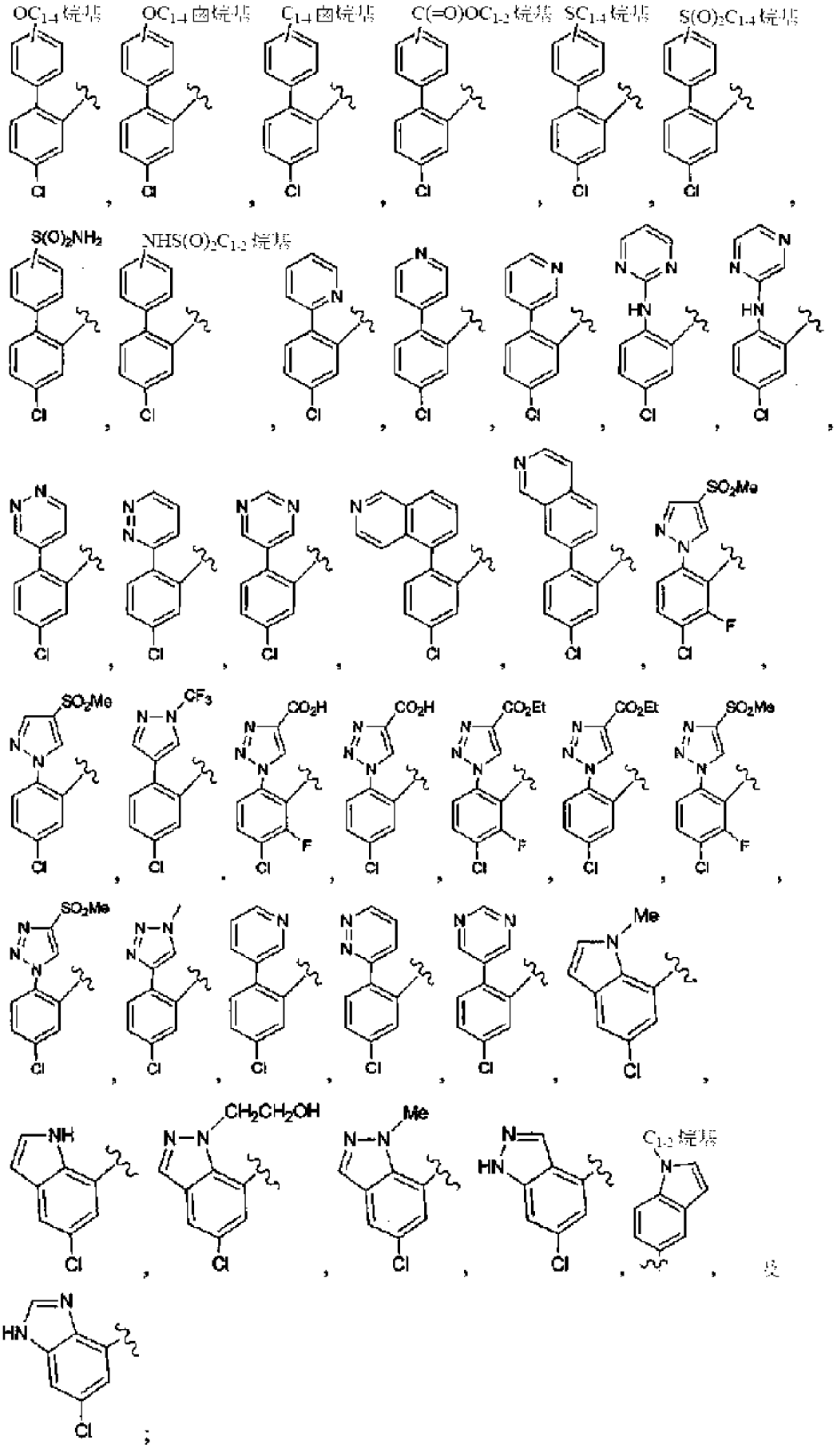
環A獨立地選自  ，  ，及；

環B獨立地選自  ，  ，及  ；

G^1獨立地選自  ，  。




OC1-4烷基
(CH2)nOH
Si(C1-4烷基)3
C(O)NH2
N-OH
NH2
CHF2
CH2F
Me
CO2H
CO2Et
SO2Me
OH
(C1-2烷基)1-2
CN


OC1-4 烷基
OC1-4 鹵烷基
C1-4 鹵烷基
C(=O)OC1-2 烷基
SC1-4 烷基
S(O)2C1-4 烷基
S(O)2NH2
NHS(O)2C1-2 烷基
SO2Me
CF3
CO2H
CO2Et
Me
CH2CH2OH
C1-2 烷基
Cl
F
HN
NH
N

W獨立地選自CHR^1、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自-NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、F、C_{1-4}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、F、CHF_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、CH_3、CN、$-(CH_2)_{0-2}$-OH、OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

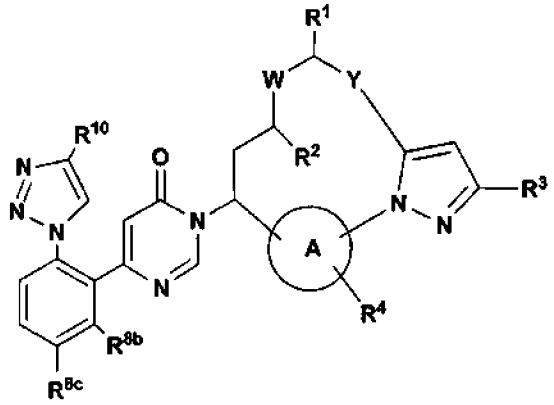
R^{3c}獨立地選自H、CF_2H、CF_3、C_{1-4}烷基及CD_3；

R^4獨立地選自H、F及C_{1-4}烷基；且

R^7係H；且

其他變量係如上文式(IIa)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物：



(V)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

W獨立地選自CHR^{1a}、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H及F；

R^2獨立地選自H及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵烷基及C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、F、CN、$C(=O)C_{1-4}$烷基、C(=O)OH、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3及CN；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^6獨立地選自$-(CH_2)_n$-OH、=O、NH_2、$-(CH_2)_n$-CN、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl及甲基；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(視情況經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$C(=O)NR^{12}R^{12}$、$C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$及$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$；

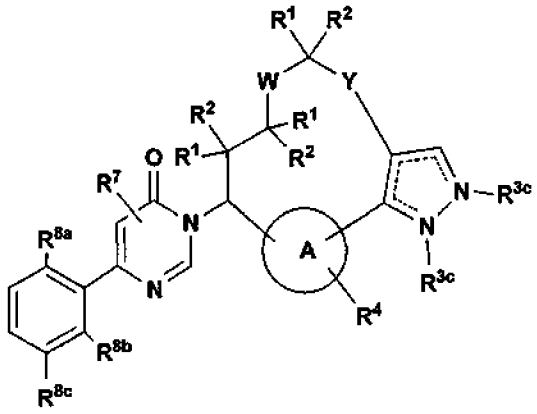
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

在另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物：



(VI)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自-NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵烷基及C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{0-2}$-OH、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-2}$-C(=O)OH及$-C(=O)OC_{1-4}$烷基；該環上僅存在一個R^{3c}；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基視情況經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n$-C_{3-10}碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；

R^6獨立地選自-$(CH_2)_n$-OH、=O、NH_2、-$(CH_2)_n$-CN、鹵素、C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$-C(=O)OH、-$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_n$-OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-O-$(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基視情況經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F及甲基；

R^{8a}獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OCH_3、OCF_3、CH_3、C(=O)CH_3、CHF_2、CF_3、CCH_3F_2、$OCHF_2$、芳基、C_{3-6}環烷基及視情況經R^{10}取代之4至6員雜環基；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(視情況經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(視情況經R^{11}取代)、-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(視情況經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$CONR^{12}R^{12}$、C(=O)OR^{12}、Si(C_{1-4}烷基)$_3$、-$(CH_2)_n$-OR^{12}及-$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$；

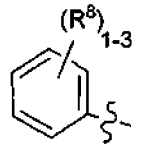
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

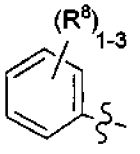
n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

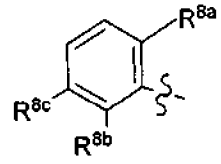
在一個實施例中，G^1獨立地選自由以下組成之群：



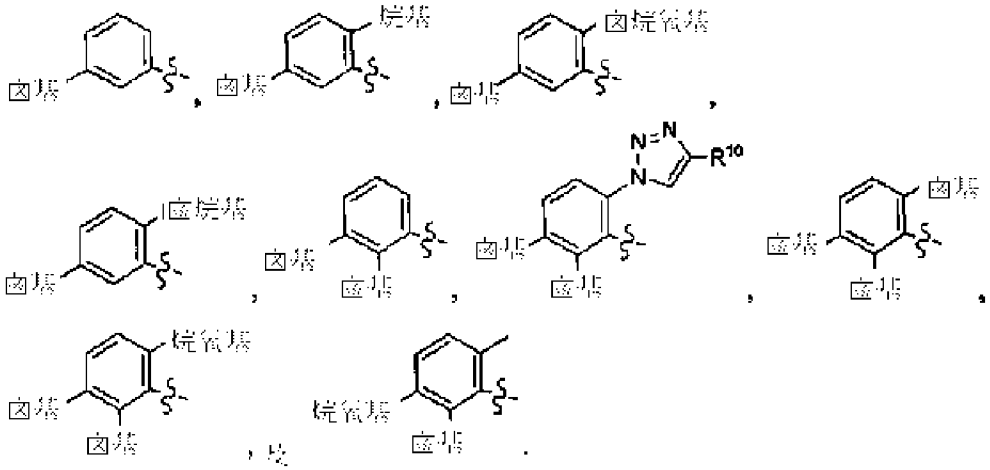
，其中R^8在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及4至6員雜環基。

在另一實施例中，G^1係 

，其中R^8在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、甲基、乙基、CF_3CHF_2、OMe、OEt、OCF_3、$OCHF_2$、芳基、C_{3-6}環烷基及4至6員雜環基。

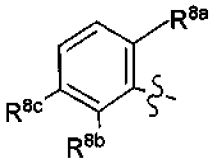
在另一實施例中，G^1係 

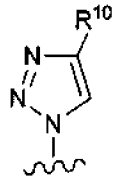
且选自由以下组成之群：



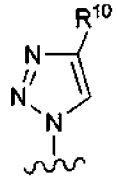
，及

.

在另一實施例中，G^1係 

，其中R^{8a}、R^{8b}及R^{8c}獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、OCH_3、CF_3CH_3、$OCHF_2$及 

。

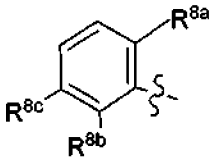
在另一實施例中，R^{8a}獨立地選自由以下組成之群：H、F、OCH_3、$OCHF_2$及 

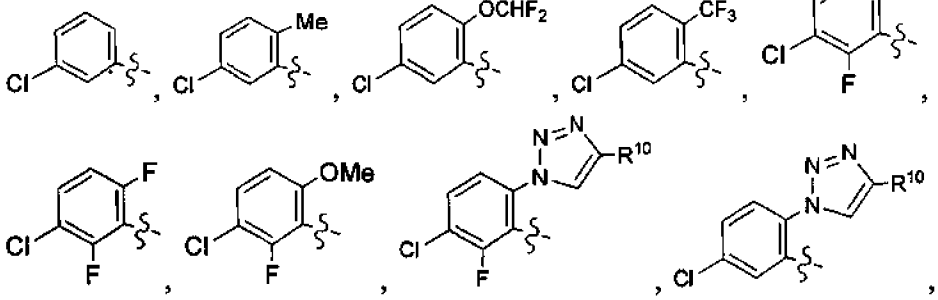
。

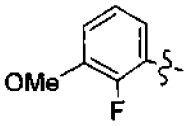
在另一實施例中，R^{8b}獨立地選自由以下組成之群：H、F及Cl。

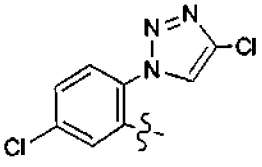
在另一實施例中，R^{8b}獨立地選自由以下組成之群：H及F。

在另一實施例中，R^{8c}係Cl。

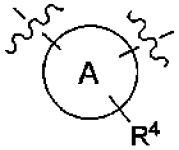
在另一實施例中，G^1係選自由以下組成之群之  ：

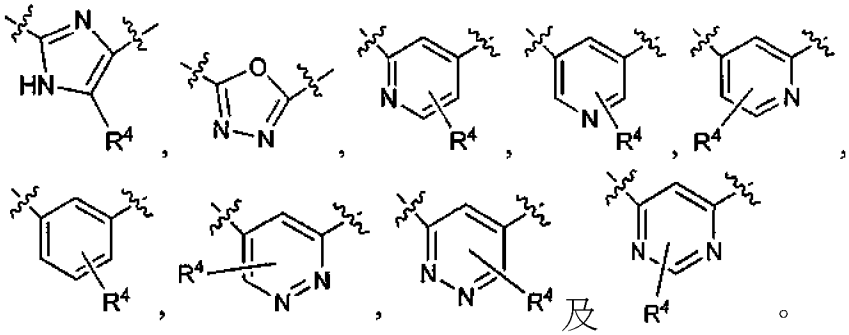


，及  。

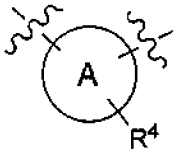
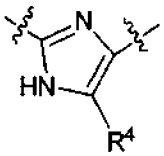
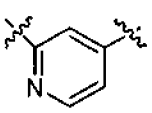
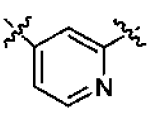
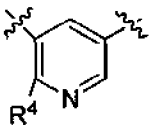
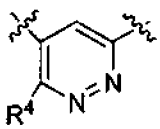
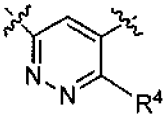
在另一實施例中，G^1係  。

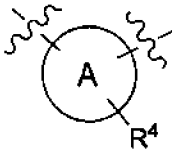
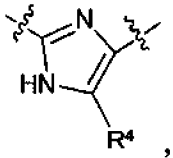
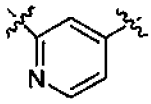
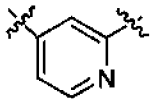
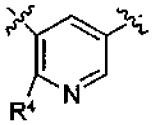
在一個實施例中，本發明提供以下式之化合物：(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IVb)、(V)及(VI)或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中環A獨立地選自由以下組成之群：咪唑、噁二唑、吡啶、吡啶酮、嗒嗪、嗒嗪酮及苯基。

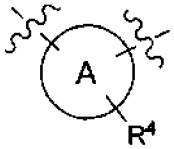
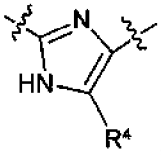
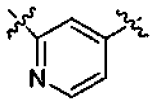
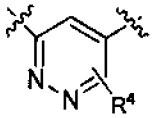
在另一實施例中，  獨立地選自由以下組成之群：

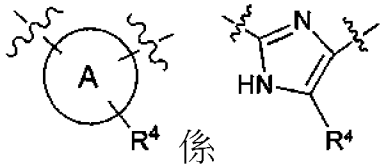


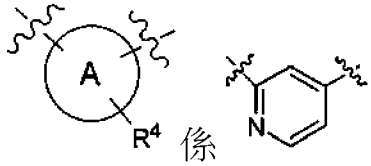
，及。

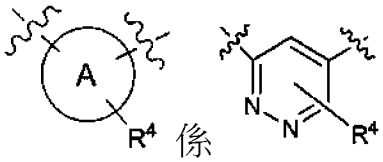
在另一實施例中，  獨立地選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、及  。

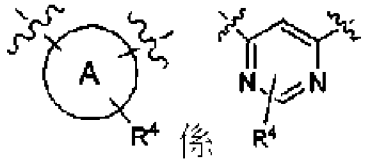
在另一實施例中，  獨立地選自由以下組成之群：  、  、  、及  。

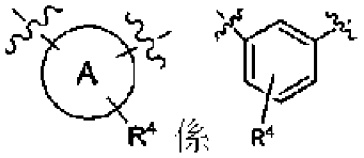
在另一實施例中，  獨立地選自由以下組成之群：  、  、及  。

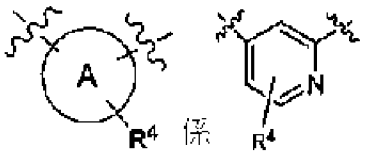
在另一實施例中，  係。

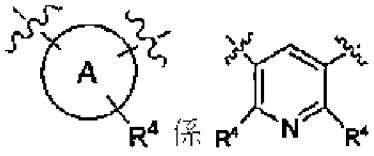
在另一實施例中，  係。

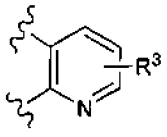
在另一實施例中，  係。

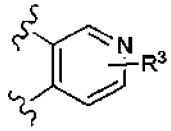
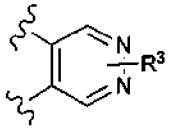
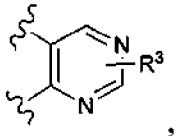
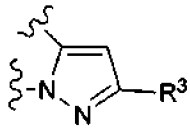
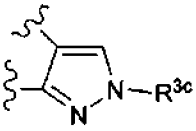
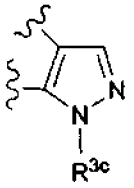
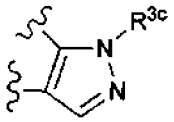
在另一實施例中，  係。

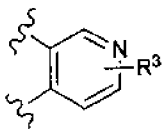
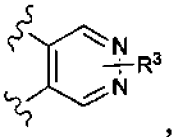
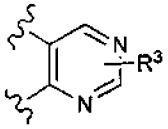
在另一實施例中，  係。

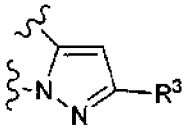
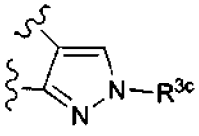
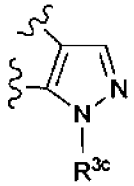
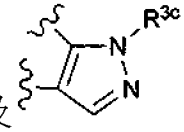
在另一實施例中，  係 。

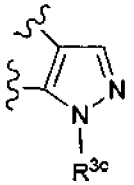
在另一實施例中，  係 。

在另一實施例中，環B獨立地選自  ，

 、  、  、  、  、  及  ；

在另一實施例中，環B獨立地選自z、  、  ，及  ；

在另一實施例中，環B獨立地選自  、  、  及  。

在另一實施例中，環B係  ，其中R^{3c}獨立地選自H、CHF_2、CD_3、CH_3及SO_2CH_3。

在另一實施例中，R^1獨立地選自由以下組成之群：H、OH、F及C_{1-4}烷基。

在另一實施例中，R^1獨立地選自由以下組成之群：H及甲基、乙基及異丙基。

在一個實施例中，R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基。

在另一實施例中，R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及甲基。

在另一實施例中，R^1及R^2中之一者係H且另一者係甲基；

在另一實施例中，R^1及R^2一起係=O；

在一個實施例中，環B係包含碳原子及選自N及NR^{3c}之雜原子之5員雜芳基；R^3獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$及$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$；R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(視情況經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(視情況經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^6取代；R^6獨立地選自OH、=O、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基視情況經R^{10}取代。

在另一態樣中，本發明提供本申請案中所例示之任何化合物子集列表之化合物。

在另一態樣中，本發明提供選自以下之化合物：

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙基酯；

2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸；

2-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)乙腈；

(9*R*,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸；

(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(10*R*,14*S*)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽；

2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽；

2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽；

2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽；

2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,雙三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮雙三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,雙三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮；

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*S*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二

甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*S*,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-側氧基-4-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

5-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸甲基酯；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[((9*R*,13*S*))-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸；

(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-側氧基-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*S*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-3-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

4-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]六氫吡啶-1-甲酸甲基酯；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)胺基甲酸酯三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎓-15-醇鹽；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(10R,14S)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

N-苄基-4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲醯胺；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈；

N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-(二氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]苯甲腈；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(4-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯；

(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-羥基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯；

(9R,13S)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽；

(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.0]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7)$_5$3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-(3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嗒嗪-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(2-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[2-(胺基甲基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-羥基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲氧基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.0]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(丙-2-基硫基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18.),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯-1-磺醯胺；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

N-[3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲烷磺醯胺；

3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲腈；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲烷磺醯基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲基酯；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲腈；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(異喹啉-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲基酯；

N-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲烷磺醯胺；

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(異喹啉-7-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嘧啶-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；

2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙基酯；

(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；及

(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。

在另一實施例中，本發明化合物之凝血因子XIa或血漿激肽釋放素Ki值≤ 10 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之凝血因子XIa或血漿激肽釋放素Ki值≤ 1 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之凝血因子XIa或血漿激肽釋放素Ki值≤ 0.5 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之凝血因子XIa或血漿激肽釋放素Ki值≤ 0.1 μM。

II. 本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供包含至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之組合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含：醫藥上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供製備本發明化合物之製程。

在另一實施例中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間體。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他治療劑之醫藥組合物。在較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑係抗血小板劑或其組合。較佳地，抗血小板劑係氯吡格雷及/或阿司匹林或其組合。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防血栓栓塞性病症之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於療法中。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於療法中以治療及/或預防血栓栓塞性病症。

在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其用以製造用於治療及/或預防血栓栓塞性病症之藥劑。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防血栓栓塞性病症之方法，其包含：向有需要之患者投與治療有效量之第一及第二治療劑，其中

該第一治療劑係本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，且該第二治療劑係至少一種選自以下之藥劑：凝血因子Xa抑制劑(例如阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、貝曲沙班(betrixaban)、依杜沙班(edoxaban))、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑(例如達比加群(dabigatran))、血栓溶解劑及纖維蛋白溶解劑。較佳地，第二治療劑係至少一種選自以下之藥劑：華法林、未分級肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲芬那酸酯(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、艾立沙班(eribaxaban)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、去硫酸水蛭素、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、經修飾組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶(urokinase)及鏈球菌激酶(streptokinase)。較佳地，第二治療劑係至少一種抗血小板劑。較佳地，抗血小板劑係氯吡格雷及/或阿司匹林或其組合。

血栓栓塞性病症包括動脈心血管血栓栓塞性病症、靜脈心血管血栓栓塞性病症、動脈腦血管血栓栓塞性病症及靜脈腦血管血栓栓塞性病症。血栓栓塞性病症之實例包括(但不限於)不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房顫動、首次心肌梗塞、復發性心肌梗塞、缺血性猝死、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈

血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入物、裝置或程序引起之血栓形成。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防發炎性病症之方法，其包含：向需要該治療及/或預防之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。發炎性病症之實例包括(但不限於)敗血症、急性呼吸窘迫症候群及全身性發炎反應症候群。

在另一實施例中，本發明提供預防其中涉及血漿激肽釋放素活性之疾病或病況之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

其中涉及血漿激肽釋放素活性之疾病或病況包括(但不限於)視覺敏銳度受損、糖尿病視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腎病變、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、發炎、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候群、散播性血管內凝血及心肺旁路手術。

在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於治療及/或預防血栓栓塞性病症之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

在不背離本發明之精神或基本屬性之條件下本發明可以其他特定形式體現。本發明涵蓋本文所述之本發明較佳態樣之所有組合。應理解，本發明之任一及所有實施例可結合任何其他實施例來闡述其他實施例。亦應

理解，實施例之每一個別要素係自身之獨立實施例。此外，實施例之任一要素意欲與任一實施例之任一及所有其他要素組合以闡述另一實施例。

III. 化學

在說明書及隨附申請專利範圍通篇中，給定化學式或名稱應涵蓋所有立體異構物及光學異構物及其外消旋物(若存在該等異構物)。除非另外指明，否則所有對掌性(鏡像異構物及非鏡像異構物)及外消旋形式皆在本發明範圍內。該等化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及諸如此類之多種幾何異構物，且所有該等穩定異構物皆涵蓋於本發明內。闡述本發明化合物之順式及反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構物且可分離成異構物混合物或分離異構形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備。用於製備本發明化合物之所有製程及其中製得之中間體皆視為本發明之一部分。在製備鏡像異構或非鏡像異構產物時，其可藉由習用方法(例如藉由層析或分段結晶)來分離。端視製程條件，本發明之最終產物係以游離(中性)或鹽形式獲得。該等最終產物之游離形式及鹽二者皆在本發明範圍內。若期望，則可將化合物之一種形式轉化為另一種形式。可將游離鹼或酸轉化為鹽；可將鹽轉化為游離化合物或另一種鹽；可將本發明之異構化合物混合物分離為個別異構物。本發明化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分上且由此重排分子中原子之間之化學鍵。應理解，在所有互變異構形式可存在之範圍內，其皆包括於本發明內。

術語「立體異構物」係指其原子在空間中之排列不同之相同成份之異構物。鏡像異構物及非鏡像異構物係立體異構物之實例。術語「鏡像異

構物」係指一對互為鏡像且不可重疊之分子物質中之一者。術語「非鏡像異構物」係指並非鏡像之立體異構物。術語「外消旋物」或「外消旋混合物」係指由等莫耳量之兩種鏡像異構物質組成之組合物，其中該組合物無光學活性。

符號「R」及「S」代表對掌性碳原子周圍之取代基之構形。異構物描述語「R」及「S」如本文所闡述用於指示原子相對於核心分子之構形，且意欲如文獻中所定義來使用(IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))。

術語「對掌性」係指分子之使其不可能與其鏡像重疊之結構特徵。術語「均勻對掌性」係指鏡像異構純度之狀態。術語「光學活性」係指均勻對掌性分子或對掌性分子之非外消旋混合物旋轉偏振光平面之程度。

本文所用之術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定碳原子數之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基。舉例而言，「C_1至C_{10}烷基」或「C_{1-10}烷基」(或伸烷基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。另外，舉例而言，「C_1至C_6烷基」或「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或藉由至少一個氫由另一化學基團替代而經取代。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)。在使用「C_0烷基」或「C_0伸烷基」時，其意欲表示直接鍵。「烷基」亦包括氘代烷基，例如CD_3。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有直鏈或具支鏈構形且具有一或多個、較佳一至三個可在沿鏈任一穩定點存在之碳-碳雙鍵之烴鏈。舉例

而言，「C_2至C_6烯基」或「C_{2-6}烯基」(或伸烯基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烯基；例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有直鏈或具支鏈構形且具有一或多個、較佳一至三個可在沿鏈任一穩定點存在之碳-碳三鍵之烴鏈。舉例而言，「C_2至C_6炔基」或「C_{2-6}炔基」(或伸炔基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6炔基；例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。「C_1至C_6烷氧基」或「C_{1-6}烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷氧基。實例性烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。烷氧基亦包括氘代烷氧基，例如OCD_3。類似地，「烷硫基」或「硫代烷氧基」代表指定數目之碳原子經由硫橋附接之如上文所定義之烷基，例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」意欲包括具有指定碳原子數且經一或多個鹵素取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基二者。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括具有指定碳原子數且經一或多個氟原子取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基二者。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」代表指定數目之碳原子經由氧橋附接之如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C_1至C_6鹵烷氧基」或「C_{1-6}鹵烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，

「鹵烷硫基」或「硫代鹵烷氧基」代表指定數目之碳原子經由硫橋附接之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

如本文所用術語「胺基」係指-NH_2。

如本文所用術語「經取代胺基」係指具有詞尾「胺基」智下文所定義術語，例如「芳基胺基」、「烷基胺基」、「芳基胺基」等。

如本文所用術語「烷氧基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷氧基。

如本文所用術語「烷氧基羰基胺基」係指-NHR，其中R係烷氧基羰基。

如本文所用術語「烷基胺基」係指-NHR，其中R係烷基。

如本本文所用術語「烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷基。

如本文所用術語「烷基羰基胺基」係指-NHR，其中R係烷基羰基。

如本文所用術語「胺基磺醯基」係指-SO_2NH_2。

如本文所用術語「芳基烷基」係指經一個、兩個或三個芳基取代之烷基。

如本文所用術語「芳基胺基」係指-NHR，其中R係芳基。

如本文所用術語「芳基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之芳基。

如本文所用術語「芳基羰基胺基」係指-NHR，其中R係芳基羰基。

如本文所用術語「氰基」係指-CN。

如本文所用術語「環烷基胺基」係指-NHR，其中R係環烷基。

如本文所用術語「環烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之環烷基。

如本文所用術語「環烷基羰基胺基」係指-NHR，其中R係環烷基羰基。

如本文所用術語「環烷基氧基」係指經由氧原子附接至母體分子部分之環烷基。

如本文所用術語「二烷基胺基」係指NR_2，其中每一R係烷基。該兩個烷基相同或不同。

如本文所用術語「鹵烷氧基」係指經由氧原子附接至母體分子部分之鹵烷基。

如本文所用術語「鹵烷基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷基。

如本文所用術語「鹵烷基胺基」係指-NHR，其中R係鹵烷基。

術語「羰基」係指C(=O)或C(O)。

術語「羧基」或「羧基」係指C(=O)OH。

術語「羧基酯」及「氧基羰基」係指基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代炔基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代環烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代芳基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代雜芳基、-C(O)O-雜環基及-C(O)O-經取代雜環基。

術語「胺基醯基」或「醯胺」或詞頭「胺甲醯基」、「甲醯胺」、「經取代胺甲醯基」或「經取代甲醯胺」係指基團-C(O)NRR，其中每一R獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯

基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代 芳基、環烷基、經取代環烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基。

如本文所用術語「鹵烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之鹵烷基。

如本文所用術語「鹵烷基羰基胺基」係指-NHR，其中R係鹵烷基羰基。

術語「烷基羰基」係指鍵結至羰基之烷基或經取代烷基。

如本文所用術語「烷氧基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷氧基。

術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指OH。

如本文所用術語「硫醇」意指-SH。硫醇可經本文所揭示之取代基、具體而言烷基(硫代烷基)、芳基(硫代芳基)或烷氧基(硫代烷氧基)取代。

如本文所用單獨或與其他術語相連(例如烷基磺醯基或芳基磺醯基)使用之術語「磺醯基」係指二價基團-SO_2-。在本發明態樣中磺醯基，磺醯基可附接至經取代或未經取代之羥基、烷基、醚基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、環炔基、雜環基、碳水化合物、肽或肽衍生物。

術語「環烷基」係指環狀烷基，包括單環、雙環或多環系統。「C_3至C_7環烷基」或「C_{3-7}環烷基」意欲包括C_3、C_4、C_5、C_6及C_7環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降莰基。具支鏈環烷基(例如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括於「環烷基」之定義中。

如本文所用之「碳環基」或「碳環殘基」欲意指任何穩定的3員、4員、5員、6員、7員或8員單環或雙環烴環，或7員、8員、9員、10員、11

員、12員或13員雙環或三環烴環，其中之任一者可為飽和、部分不飽和、不飽和或芳族。該等碳環基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、茚基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所示，橋接環亦包括於碳環基之定義中(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外指定，否則較佳碳環基係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及二氫茚基。在使用術語「碳環基」時，其意欲包括「芳基」。在一或多個碳原子連接兩個非毗鄰碳原子時，產生橋接環。較佳橋係一個或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉化為三環。在橋接環時，針對該環列舉之取代基亦可存於橋上。

如本文所用術語「雙環碳環基」或「雙環碳環基團」欲意指含有兩個稠合環且由碳原子組成之穩定的9或10員碳環系統。在兩個稠合環中，一個環係稠合至第二環之苯并環；且第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5或6員碳環。雙環碳環基團可在任一碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所述雙環碳環基團可在任一碳上經取代。雙環碳環基團之實例係(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫茚基。

「芳基」係指單環或多環芳族烴，包括(例如)苯基、萘基及菲基。芳基部分為人所熟知且闡述於(例如) Lewis, R.J.編輯，*Hawley's Condensed Chemical Dictionary* 第13版，John Wiley & Sons公司，New York (1997)中。

「C_6或C_{10}芳基」或「C_{6-10}芳基」係指苯基及萘基。除非另外指定，否則「芳基」、「C_6或C_{10}芳基」或「C_{6-10}芳基」或「芳族殘基」可未經取代或經1至5個以下基團、較佳地1至3個以下基團取代：OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。

如本文所用術語「苄基」係指一個氫原子由苯基替代之甲基，其中該苯基可視情況經1至5個以下基團、較佳1至3個以下基團取代：OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。

如本文所用術語「雜環基」或「雜環狀環」欲意指穩定的飽和、部分不飽和或完全不飽和3員、4員、5員、6員或7員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員或14員多環雜環，且其含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；且包括任何其中任一上文所定義之雜環狀環稠合至苯環之多環基團。氮及硫雜原子可視情況經氧化(即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。雜環可在任一雜原子或碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所述雜環狀環可在碳原子上或氮原子上經取代。雜環基中之氮可視情況經四級銨化。較佳地，在雜環基中S及O原子之總數超過1時，該等雜原子彼此不毗鄰。較佳地，雜環基中S及O原子之總數不大於1。在使用術語「雜環基」時，意欲包括雜芳基。

雜環基之實例包括(但不限於)吖啶基、氮雜環丁基、吖𠰌基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4a*H*-咔唑基、哢啉基、呫烷基、呫烯基、𠰌啉基、十氫喹啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、二氫吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異呫烷基、異吲唑基、異二氫吲哚基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、萘啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啶基呸啶基、羥吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、酞嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹嗪基、喹喏啉基、奎寧環基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、

1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫喔基。亦包括含有(例如)上述雜環基之稠合環及螺環化合物。

5員至10員雜環基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5員至6員雜環基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有(例如)上述雜環基之稠合環及螺環化合物。

如本文所用術語「雙環雜環基」或「雙環雜環基團」欲意指穩定的9或10員雜環系統，其含有兩個稠合環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成。在該兩個稠合環中，一個環係各自稠合至第二環之5或6員單環芳族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環。第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5或6員單環，且包含5員雜環基、6員雜環基或碳環基(前提係在第二環係碳環基時第一環並非苯并環)。

雙環雜環基團可在任何雜原子或碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雙環雜環基團可在碳原子或氮原子上經取代。較佳地，在雜環基中S及O原子之總數超過1時，則該等雜原子不彼此毗鄰。較佳地，雜環基中S及O原子之總數不大於1。

雙環雜環基團之實例係(但不限於)喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吖烷基、1,2,3,4-四氫-喹喏啉基及1,2,3,4-四氫-喹唑啉基。

如本文所用術語「芳族雜環基團」或「雜芳基」欲意指包括至少一個諸如硫、氧或氮等雜原子環成員之穩定單環及多環芳族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、二氫吲哚基、苯并二氧戊環基及苯并二噁烷。雜芳基經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。氮及硫雜原子可視情況經氧化(即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。

橋接環亦包括於雜環基之定義中。在一或多個原子(即，C、O、N或S)連接兩個非毗鄰碳原子或氮原子時，出現橋接環。橋接環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮

基團。應注意，橋總是將單環轉化為三環。在橋接環時，針對該環列舉之取代基亦可存於橋上。

術語「相對離子」用於表示帶負電物質，例如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。

在環結構內使用虛環時，此指示該環結構可為飽和、部分飽和或不飽和。

如本文中所提及之術語「經取代」意指，至少一個氫原子經非氫基團替代，前提係維持正常化合價且該取代得到穩定化合物。在取代基係酮基(即=O)時，則原子上之2個氫被替代。酮基取代基不存在於芳族部分上。在稱環系統(例如，碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，羰基或雙鍵意欲係環之一部分(即，在環內)。如本文所用環雙鍵係在兩個毗鄰環原子之間形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，該等氮原子可藉由用氧化劑(例如，mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化為N-氧化物，以提供本發明之其他化合物。因此，認為所顯示及主張之氮原子涵蓋所顯示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物二者。

在任何變量在化合物之任何組成或式中出現一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每種情況下出現時之定義。因此，舉例而言，若顯示基團經0-3個R基團取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且在每次出現時R獨立地選自R之定義。同樣，取代基及/或變量之組合僅在該等組合得到穩定化合物時才被允許。

在顯示與取代基之鍵與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環上之任一原子。在列示取代基但未指示該取代基鍵結至給定

式之化合物之其餘部分之原子時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子鍵結。取代基及/或變量之組合僅在該等組合得到穩定化合物時才被允許。

片語「醫藥上可接受」在本文中用於指彼等如下化合物、材料、組合物及/或劑型：在合理醫學判斷之範圍內，其適用於接觸人類及動物之組織而無過高毒性、刺激性、過敏反應及/或其他問題或併發症，且與合理的效益/風險比率相稱。

如本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由製備其酸式或鹼式鹽來修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性基團(例如胺)之無機或有機酸鹽；及酸性基團(例如羧酸)之鹼性或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習用無毒鹽包括彼等衍生自諸如以下等無機酸者：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磺胺酸、磷酸及硝酸；及自諸如以下等有機酸製備之鹽：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴莫酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、對胺苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，該等鹽可藉由在水中或在有機溶劑中或在該二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸反應來製備；通常，如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，

第18版Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)，其揭示內容係以引用方式併入本文中。

另外，式I化合物可具有前藥形式。在活體內轉化以提供生物活性劑(即，式I化合物)之任一化合物係在本發明之範圍及精神內之前藥。前藥之各種形式為業內所熟知。該等前藥衍生物之實例參見以下文獻：

a)Bundgaard, H.編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)，及Widder, K.等人編輯，*Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b)Bundgaard, H.，第5章，「Design and Application of Prodrugs,」*A Textbook of Drug Design and Development*，第113-191頁，Krosgaard-Larsen, P.等人編輯，Harwood Academic Publishers (1991)；

c)Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)；

d)Bundgaard, H.電熱，*J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；及

e)Kakeya, N.等人，*Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

含有羧基之化合物可形成生理上可水解之酯，該等酯用作前藥，藉由在體內水解來產生式I化合物本身。該等前藥較佳係經口投與，此乃因在多種情況下，水解主要在消化酶之影響下進行。倘若酯本身具有活性，或在彼等在血液中進行水解之情況下，可使用非經腸投與。式I化合物之生理上可水解之酯之實例包括C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氫茚基、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基氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基(例如，甲氧基羰基氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜

環戊烯-4-基)-甲基)之酯及用於(例如)青黴素及頭孢菌素技術中之其他熟知的生理上可水解之酯。該等酯可藉由業內已知之習用技術來製備。

前藥之製備為業內所熟知且闡述於(例如)以下文獻中：King, F.D.編輯，*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B.等人，*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA及Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編輯，*The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

本發明意欲包括存於本發明化合物中之原子之所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但質量數不同之原子。藉助一般實例且不加以限制，氫同位素包括氘及氚。氘核中具有一個質子及一個中子且其質量為普通氫之兩倍。氘可表示為諸如「^{2}H」或「D」等符號。本文中之術語「氘代」本身或用於修飾化合物或基團時係指用氘原子替代一或多個附接至碳之氫原子。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。

同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文中所述方法類似之方法使用適當同位素標記之試劑代替原本採用之未標記試劑來製備。該等化合物具有多種潛在用途，例如，用作測定潛在醫藥化合物結合至靶蛋白或受體之能力之標準物及試劑，或用於在活體內或活體外使結合至生物受體之本發明化合物成像。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示化合物足夠穩健，從而可在自反應混合物分離至可用純度時及調配為有效治療劑時存活。較佳地，本發明化合物不含N-鹵基、$S(O)_2H$或S(O)H基團。

術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子(無論有機抑或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形中，舉例而言，在結晶固體之晶格中納入一或多種溶劑分子時，溶劑合物能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則排列及/或無序排列存在。溶劑合物可包含化學計量量或非化學計量量之溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物二者。實例性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法在業內已眾所周知。

如本文所用之縮寫係如下文所定義：「1 ×」表示1次，「2 ×」表示2次，「3 ×」表示3次，「℃」表示攝氏度，「eq」表示當量，「g」表示克，「mg」表示毫克，「L」表示升，「mL」表示毫升，「μL」表示微升，「N」表示當量濃度，「M」表示莫耳濃度，「mmol」表示毫莫耳，「min」表示分鐘，「h」表示小時，「rt」表示室溫，「RT」表示滯留時間，「RBF」表示圓底燒瓶，「atm」表示大氣壓，「psi」表示磅/平方英吋，「conc.」表示濃縮物，「RCM」表示環合歧化，「sat」或「sat'd」表示飽和，「SFC」表示超臨界流體層析，「MW」表示分子量，「mp」表示熔點，「ee」表示鏡像異構過量，「MS」或「Mass Spec」表示質譜，「ESI」表示電噴霧電離質譜，「HR」表示高解析度，「HRMS」表示高解析度質譜，「LCMS」表示液相層析質譜，「HPLC」表示高壓液相層析，「RP HPLC」表示反相HPLC，「TLC」或「tlc」表示薄層層析，「NMR」表示核磁共振頻譜，「nOe」表示核

奧佛豪瑟效應頻譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「^{1}H」表示質子，「δ」表示德爾塔，「s」表示單峰，「d」表示雙重峰，「t」表示三重峰，「q」表示四重峰，「m」表示多重峰，「br」表示寬峰，「Hz」表示赫茲，且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者所熟悉之立體化學標識。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	異丙基
Bu	丁基
i-Bu	異丁基
t-Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Boc或BOC	第三丁基氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二第三丁基酯
AcOH或HOAc	乙酸
$AlCl_3$	氯化鋁
AIBN	偶氮二異丁腈
水性	aq
BBr_3	三溴化硼
BCl_3	三氯化硼
BEMP	2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全

	氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯
BOP試劑	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)鏻
伯吉斯(Burgess)試劑	1-甲氧基-N-三乙基銨基磺醯基-甲亞胺酸酯
Cbz	苄氧羰基
DCM或CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN或ACN	乙腈
$CDCl_3$	氘代-氯仿
$CHCl_3$	氯仿
mCPBA 或 m-CPBA	間-氯過氧苯甲酸
Cs_2CO_3	碳酸銫
$Cu(OAc)_2$	乙酸銅(II)
CuI	碘化銅(I)
$CuSO_4$	硫酸銅(II)
Cy_2NMe	N-環己基-N-甲基環己胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DEA	二乙胺
戴斯-馬丁(Dess-Martin)	1,1,1-叁(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘雜噁唑-3-(1H)-酮
DIC或DIPCDI	二異丙基碳二亞胺
DIEA、DIPEA	二異丙基乙胺

或休尼格鹼 (Hunig's base)	
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
cDNA	互補DNA
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-雙(二苯基膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊基)苯
EDC	*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺
EDCI	*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
(*S,S*)- EtDuPhosRh(I)	(+)-三氟甲烷磺酸1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊基)苯(1,5-環辛二烯)銠(I)
Et_3N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	二乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纖維過濾器
格拉布(Grubbs) II	(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啶亞基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)釕
HCl	鹽酸
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-

	四甲基脲鎓鹽
HEPES	4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-乙烷磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羥基苯并三唑
H_2O_2	過氧化氫
H_2SO_4	硫酸
IBX	2-二碘氧基苯甲酸
$InCl_3$	氯化銦(III)
瓊斯 (Jones) 試劑	H_2SO_4水溶液中之CrO_3，2 M
K_2CO_3	碳酸鉀
K_2HPO_4	磷酸氫二鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
KOAc	乙酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
LAH	氫化鋁鋰
LG	離去基團
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉

$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na_2SO_3	亞硫酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NH_3	氨
NH_4Cl	氯化銨
NH_4OH	氫氧化銨
NH_4COOH	甲酸銨
NMM	N-甲基嗎啉
OTf	三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯
$Pd_2(dba)_3$	參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
Pd/C	碳載鈀
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)
Ph_3PCl_2	三苯基二氯化膦
PG	保護基團
$POCl_3$	氧氯化磷
i-PrOH或IPA	異丙醇
PS	聚苯乙烯
rt	室溫

SEM-Cl	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物
SiO_2	二氧化矽
$SnCl_2$	氯化錫(II)
TBAI	四正丁基碘化銨
TBN	亞硝酸第三丁基酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
$TMSCHN_2$	三甲基矽基重氮甲烷
T3P®	丙烷膦酸酐
TRIS	叁(羥基甲基)胺基甲烷
pTsOH	對甲苯磺酸

本發明化合物可以熟習有機合成技術者已知之多種方式來製備，該等方式更詳細地闡述於章節VI中。

IV. 生物學

儘管血液凝固為生物體止血之調控所必需，但其在多個病理狀況中亦有所涉及。在血栓形成中，可形成血凝塊或血栓且其局部阻塞循環，從而引起缺血及器官損害。或者，在稱為栓塞之過程中，凝塊可發生移動且隨後阻塞在遠端血管中，其中凝塊再次引起缺血及器官損害。因病理學血栓形成引起之疾病統稱為血栓栓塞性病症，且包括急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、心肌梗塞、心房顫動、心腔中之血栓形成、缺血性中風、深靜脈血栓形成、周邊閉塞性動脈疾病、短暫性缺血發作及肺栓塞。另外，血栓形成發生於與血液接觸之人造表面(包括導管、支架、人造心臟瓣膜及血液透析膜)上。

一些狀況增加發生血栓形成之風險。舉例而言，血管壁之改變、血流中之變化及血管腔隙組成之改變。該等風險因子統稱為斐爾科三要素(Virchow's triad). (Colman, R.W. 等人編輯，*Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*，第5版，第853頁, Lippincott Williams & Wilkins (2006))。

通常給予因存在一或多個來自斐爾科三要素之傾向性風險因子而具有發生血栓栓塞性疾病之風險之患者抗血栓劑，以預防形成閉塞性血栓(初級預防)。舉例而言，在矯形手術環境(例如，髖及膝關節置換)中，通常在手術程序之前投與抗血栓劑。抗血栓劑抵消因與手術有關之急性期反應引起之血管流動改變(停滯)、潛在手術血管壁損傷以及血液組成變化施加之促血栓刺激。使用抗血栓劑進行初級預防之另一實例係在具有發生血栓性心血管疾病之風險之患者中投用阿司匹林(血小板活化抑制劑)。此環境中公認之風險因子包括年齡、男性性別、高血壓、糖尿病、脂質變化及肥胖症。

在初始血栓發作後，亦指示抗血栓劑用於次級預防。舉例而言，對具有凝血因子V (亦稱為萊登第五因子(factor V Leiden))突變及其他風險因子(例如，懷孕)之患者投用抗凝血劑以預防靜脈血栓形成復發。在另一實例中，必須在具有急性心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群史之患者對心血管事件進行次級預防。在臨床環境中，可使用阿司匹林及氯吡格雷(或其他噻吩并吡啶)之組合來預防第二血栓事件。

亦給予抗血栓劑以治療已開始之後之疾病狀態(即，阻止其發展)。舉例而言，用抗凝血劑(即，肝素、華法林或LMWH)治療呈現深靜脈血栓形成之患者以預防靜脈閉塞之進一步生長。隨時間流逝，該等藥劑亦引起疾

病狀態之消退，此乃因促血栓因子與抗凝血劑/促纖維蛋白溶解路徑之間之平衡的變化有利於後者。動脈血管床上之實例包括用阿司匹林及氯吡格雷治療患有急性心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群之患者以預防血管閉塞之進一步生長且最終引起血栓性閉塞之消退。

因此，抗血栓劑廣泛用於血栓栓塞性病症之初級及次級預防(即，預防或降低風險)以及已存在血栓過程之治療。抑制血液凝固之藥物或抗凝血劑係「用於預防及治療血栓栓塞性病症之關鍵藥劑」(Hirsh, J.等人，*Blood*, 105:453-463 (2005))。

另一種引發凝血之方式係血液暴露於人造表面時(例如，在血液透析、「停跳(on-pump)」心血管手術、血管移植、細菌性敗血症期間)對細胞表面、細胞受體、細胞碎片、DNA、RNA及細胞外基質之操作。此過程亦稱為接觸活化。凝血因子XII之表面吸收使得凝血因子XII分子中發生構象變化，由此促進蛋白水解活性凝血因子XII分子(凝血因子XIIa及凝血因子XIIf)之活化。凝血因子XIIa (或XIIf)具有多個靶蛋白，包括血漿前激肽釋放酶及凝血因子XI。活性血漿激肽釋放素進一步活化凝血因子XII，從而擴大接觸活化。或者，絲胺酸蛋白酶脯胺醯羧肽酶可活化在細胞及基質表面上形成之多蛋白複合物中與高分子量激肽原複合之血漿激肽釋放素(Shariat-Madar等人，*Blood*, 108:192-199 (2006))。接觸活化係表面調介之過程，其部分負責調控血栓形成及發炎，且至少部分由纖維蛋白溶解、補體、激肽原/激肽及其他體液及細胞路徑調介(其綜述可參見Coleman, R.,「Contact Activation Pathway」, *Hemostasis and Thrombosis*，第103-122頁，Lippincott Williams & Wilkins (2001)；Schmaier, A.H.,「Contact Activation」, *Thrombosis and Hemorrhage*，

第105-128頁(1998))。凝血因子XII缺陷型小鼠之表型支持接觸活化系統對血栓栓塞性疾病之生物相關性。更具體而言，在若干個血栓形成模型以及中風模型中防止凝血因子XII缺陷型小鼠發生血栓性血管閉塞，且XII缺陷型小鼠之表型與XI缺陷型小鼠相同(Renne等人，*J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005)；Kleinschmitz等人，*J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006))。凝血因子XI位於凝血因子XIIa之下游之事實以及XII缺陷型小鼠與XI缺陷型小鼠之表型相同表明，接觸活化系統可在活體內凝血因子XI活化中發揮重要作用。

凝血因子XI係胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶之酶原且以相對低濃度存於血漿中。在內部R369-I370鍵處之蛋白水解活化產生重鏈(369個胺基酸)及輕鏈(238個胺基酸)。後者含有典型胰蛋白酶樣催化三元體(H413、D464及S557)。據信，凝血酶對凝血因子XI之活化發生於帶負電表面上，最可能發生於經活化血小板之表面上。血小板含有對活化凝血因子XI之高親和力(0.8 nM)特異性位點(130-500個/血小板)。在活化後，凝血因子XIa保持表面結合且識別凝血因子IX作為其正常巨分子受質。(Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

除上述反饋活化機制外，凝血酶活化凝血酶活化之纖維蛋白溶解抑制劑(TAFI)(其係裂解纖維蛋白上之C-末端離胺酸及精胺酸殘基之血漿羧肽酶)，從而降低纖維蛋白增強組織型血纖維蛋白溶酶原活化劑(tPA)依賴性血纖維蛋白溶酶原活化之能力。在針對FXIa之抗體存在下，凝塊溶解可獨立於血漿TAFI濃度更快地發生。(Bouma, B.N.等人，*Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)。)因此，預計凝血因子XIa之抑制劑係抗凝血劑及促纖維蛋白溶解劑。

靶向凝血因子XI之抗血栓栓塞效應之另一證據源自凝血因子XI缺陷型小鼠。已顯示，完全fXI缺失防止小鼠發生三氯化鐵($FeCl_3$)誘導之頸動脈血栓形成(Rosen等人，*Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002)；Wang等人，*J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005))。同樣，凝血因子XI缺失挽救完全蛋白質C缺失之圍產期致死表型(Chan等人，*Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001))。此外，針對人類凝血因子XI之狒狒交叉反應性功能阻斷抗體可抵抗狒狒動靜脈分流血栓形成(Gruber等人，*Blood*, 102:953-955 (2003))。關於凝血因子XIa之小分子抑制劑之抗血栓效應之證據亦揭示於已公開美國專利公開案第2004/0180855 A1號中。總而言之，該等研究表明，靶向凝血因子XI將降低血栓性及血栓栓塞性疾病之傾向。

遺傳學證據指示，正常穩態不需要凝血因子XI，此暗示凝血因子XI機制與競爭性抗血栓機制相比具有優異的安全性概況。與血友病A (凝血因子VIII缺失)或血友病B (凝血因子IX缺失)不同，引起凝血因子XI缺失(血友病C)之凝血因子XI基因突變僅引起輕度至中等出血素質，其特徵主要在於手術後或創傷後出血，但極少自發性出血。手術後出血主要發生於具有高濃度內源性纖維蛋白溶解活性之組織(例如，口腔及泌尿生殖系統)中。大部分病例係因手術前延長aPTT (內生性系統)而意外地鑑別出的，且先前無任何出血史。

以下事實進一步支持XIa抑制作為抗凝血療法之增加之安全性：敲除凝血因子XI之小鼠(其沒有可檢測的凝血因子XI蛋白質)經歷正常發育，且具有正常壽命。未注意到自發性出血之證據。以基因劑量依賴性方式延長aPTT (內生性系統)。有趣的是，即使在嚴重刺激凝血系統(尾部橫切術)

後，與野生型及異型接合之同窩小鼠相比，出血時間亦未顯著延長。(Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001)； Gailani, D.等人，*Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)。)總而言之，該等觀察表明，凝血因子XIa之高抑制程度應耐受良好。此與使用其他凝血因子(不包括凝血因子XII)之基因靶向實驗不同。

可用C1抑制劑或α1抗胰蛋白酶藉由複合物形成來測定凝血因子XI之活體內活化。在50名患有急性心肌梗塞(AMI)之患者之研究中，大約25%之患者之值高於複合物ELISA之正常範圍上限。此研究可證實，至少在患有AMI之患者之亞群中，凝血因子XI活化有助於凝血酶形成(Minnema, M.C.等人，*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000))。第二研究確立冠狀動脈粥樣硬化程度與凝血因子XIa (呈與α1抗胰蛋白酶之複合物)之間之正相關(Murakami, T.等人，Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 15:1107-1113 (1995))。在另一研究中，患者中高於90%之凝血因子XI含量與靜脈血栓形成風險增加至2.2倍相關(Meijers, J.C.M.等人，*N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000))。

同樣，較佳發現在活體外凝塊分析(例如活化部分凝血活素時間(aPTT)或凝血酶原時間(PT)分析)中，與已知絲胺酸蛋白酶抑制劑相比，具有改良活性之新化合物。(aPTT及PT分析之說明參見Goodnight, S.H.等人，「Screening Tests of Hemostasis」, *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*，第2版，第41-51頁，McGraw-Hill, New York (2001))。

亦期望且較佳發現與已知絲胺酸蛋白酶抑制劑相比在以下種類(作為實例給出且不欲具有限制性)中之一或多者中具有有利改良特徵之化合

物：(a) 藥物動力學性質，包括口服生物利用性、半衰期及清除率；(b) 醫藥性質；(c) 劑量要求；(d) 降低血液濃度峰穀特徵之因素；(e) 增加活性藥物在受體處之濃度之因素；(f) 降低臨床藥物-藥物相互作用傾向之因素；(g) 減小不利副作用(包括對其他生物靶之選擇性)之可能性之因素；及(h) 改良製造成本或可行性之因素。

臨床前研究顯示，在維持止血之劑量下，小分子凝血因子XIa抑制劑在動脈及靜脈血栓形成之兔及大鼠模型中具有顯著抗血栓效應。(Wong P.C.等人，*Journal of Thrombosis and Thrombolysis*， 32(2):129-137 (2011年8月)；Schumacher, W.等人，*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(增刊1):P1228 (2005)；Schumacher, W. A.等人，*Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007))。此外，據觀察，特定XIa抑制劑對aPTT之活體外延長良好地預測本發明血栓形成模型之效能。因此，活體外aPTT測試可用活體內效能之替代方式。已顯示使用FXI反義(ASO)之臨床前研究及臨床研究在多種靜脈及動脈血栓形成模型中有效，與華法林或依諾肝素 (enoxaparin) 相當，且不增加出血 (Bueller 等人，DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (2014))。

如本文所用術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文所用「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋治療哺乳動物、尤其人類之疾病狀態，且包括：(a) 抑制該疾病狀態，即阻止其發展；及/或(b) 減輕該疾病狀態，即引起該疾病狀態消退。

如本文所用「預防(prophylaxis)」或「預防(prevention)」涵蓋預防性治療哺乳動物、尤其人類之亞臨床疾病狀態，其旨在減小發生臨床疾病狀態之概率。基於已知與一般群體相比增加罹患臨床疾病狀態之風險之因

素來選擇預防性療法之患者。「預防」療法可分為(a) 初級預防及(b) 次級預防。初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病狀態之個體，而次級預防定義為預防相同或類似臨床疾病狀態之第二次發生。

如本文所用「風險降低」涵蓋降低出現臨床疾病狀態之發生率之療法。因此，初級及次級預防療法係降低風險之實例。

「治療有效量」意欲包括本發明化合物在單獨或組合投與時有效抑制凝血因子XIa及/或血漿激肽釋放素及/或預防或治療本文所列示病症之量。在應用於組合時，該術語係指活性成份引起預防性或治療性效應之組合量，不管其係組合投與、依序投與抑或同時投與。

如本文所用術語「血栓形成」係指血栓之形成或存在；即血管內之凝塊，其可引起藉由血管供血之組織之缺血或梗塞。如本文所用術語「栓塞」係指凝塊或外來物質(由血流帶至其沈積位點)突然阻斷動脈。如本文所用術語「血栓栓塞」係指血栓性物質阻塞血管，該血栓性物質係由血流自原始位點攜帶而堵塞另一血管。術語「血栓栓塞性病症」導致「血栓性」及「栓塞性」病症(如上文所定義)二者。

如本文所用術語「血栓栓塞性病症」包括動脈心血管血栓栓塞性病症、靜脈心血管或腦血管血栓栓塞性病症及心臟腔室或周邊循環中之血栓栓塞性病症。如本文所用術語「血栓栓塞性病症」亦包括選自(但不限於)以下之特定病症：不穩定型心絞痛或其他急性冠狀動脈症候群、心房顫動、首次或復發性心肌梗塞、缺血性猝死、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中將血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入

物、裝置或程序引起之血栓形成。醫療植入物或裝置包括(但不限於)：人工瓣膜、人造瓣膜、留置導管、支架、血液充氧器、分流器、血管出入口、心室輔助裝置及人造心臟或心臟腔室及血管移植物。程序包括(但不限於)：心肺旁路手術、經皮冠狀動脈介入治療及血液透析。在另一實施例中，術語「血栓栓塞性病症」包括急性冠狀動脈症候群、中風、深靜脈血栓形成及肺栓塞。

在另一實施例中，本發明提供治療血栓栓塞性病症之方法，其中該血栓栓塞性病症選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房顫動、心肌梗塞、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中將血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入物、裝置或程序引起之血栓形成。在另一實施例中，本發明提供治療血栓栓塞性病症之方法，其中該血栓栓塞性病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、靜脈血栓形成、心房顫動及自醫療植入物及裝置引起之血栓形成。

在另一實施例中，本發明提供血栓栓塞性病症之初級預防方法，其中該血栓栓塞性病症選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房顫動、心肌梗塞、缺血性猝死、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中將血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入物、裝置或程序引起之血栓形成。在另一實施例中，本發明提供血栓栓塞性病症之初級

預防方法，其中該血栓栓塞性病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、靜脈血栓形成及自醫療植入物及裝置引起之血栓形成。

在另一實施例中，本發明提供血栓栓塞性病症之次級預防方法，其中該血栓栓塞性病症選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房顫動、復發性心肌梗塞、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓形成、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中將血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入物、裝置或程序引起之血栓形成。在另一實施例中，本發明提供血栓栓塞性病症之次級預防方法，其中該血栓栓塞性病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、心房顫動及靜脈血栓形成。

如本文所用術語「中風」係指因頸總動脈、內頸動脈或腦內動脈中之閉塞性血栓形成引起之栓塞性中風或動脈粥樣硬化血栓性中風。

應注意，血栓形成包括血管閉塞(例如，在旁路手術後)及再閉塞(例如，在經皮腔內冠狀動脈成形術期間或之後)。血栓栓塞性病症可因包括(但不限於)以下之病況而產生：動脈粥樣硬化、手術或手術併發症、長期不活動、動脈纖維性顫動、先天性血栓形成傾向、癌症、糖尿病、藥物或激素之效應及懷孕併發症。

血栓栓塞性病症通常與患有動脈粥樣硬化之患者有關。動脈粥樣硬化之風險因子包括(但不限於)男性性別、年齡、高血壓、脂質病症及糖尿病。動脈粥樣硬化之風險因子同時係動脈粥樣硬化併發症(即，血栓栓塞性病症)之風險因子。

類似地，動脈纖維性顫動通常與血栓栓塞性病症有關。動脈纖維性顫動及隨後血栓栓塞性病症之風險因子包括心血管疾病、風濕性心臟病、非風濕性二尖瓣疾病、高血壓心血管疾病、慢性肺病及多種雜項心臟異常以及甲狀腺毒症。

糖尿病通常與動脈粥樣硬化及血栓栓塞性病症有關。較常見2型糖尿病之風險因子包括(但不限於)家族史、肥胖症、體力活動缺乏、種族/族群、先前空腹葡萄糖異常或葡萄糖耐量測試異常、妊娠糖尿病史或「大嬰兒」分娩史、高血壓、低HDL膽固醇及多囊卵巢症候群。

先天性血栓形成傾向之風險因子包括凝血因子中之功能突變增加或抗凝血劑路徑或纖維蛋白溶解路徑中之功能突變損失。

血栓形成與各種腫瘤類型有關，例如，胰臟癌、乳癌、腦瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃腸道惡性病及霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤。最新研究表明，患有血栓形成之患者中之癌症頻率反映一般群體中具體癌症類型之頻率(Levitan, N.等人，Medicine (Baltimore), 78(5):285-291 (1999)；Levine M.等人，N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996)；Blom, J.W.等人，JAMA, 293(6):715-722 (2005))。因此，男性中與血栓形成有關之最常見癌症係前列腺癌、結直腸癌、腦癌及肺癌，且在女性中與血栓形成有關之最常見癌症係乳癌、卵巢癌及肺癌。癌症患者中觀察到靜脈血栓栓塞(VTE)之比率顯著。不同腫瘤類型之間之不同VTE比率最可能與患者群體之選擇有關。具有血栓形成風險之癌症患者可具有以下風險因子中之任一者或全部：(i) 癌症階段(即，存在轉移)，(ii) 存在中央靜脈導管，(iii) 手術及抗癌療法(包括化學療法)，及(iv) 激素及抗血管生成藥。因此，一般臨床實踐給予晚期

腫瘤患者肝素或低分子量肝素以預防血栓栓塞性病症。FDA已批准多種低分子量肝素製劑用於該等適應症。

在考慮預防醫學癌症患者之VTE時有三種主要臨床情形：(i) 患者已長期臥床不起；(ii) 行動患者正在接受化學療法或放射；及(iii) 患者具有留置中央靜脈導管。未分級肝素(UFH)及低分子量肝素(LMWH)係經歷手術之癌症患者之有效抗血栓劑。(Mismetti, P.等人，*British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001)。)

A. 活體外分析

本發明化合物作為凝血因子XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血漿激肽釋放素或凝血酶之抑制劑之有效性可分別使用相關純化絲胺酸蛋白酶及適當合成受質來測定。在不存在及存在本發明化合物之兩種情況下量測相關絲胺酸蛋白酶對發色或螢光受質之水解速率。受質水解導致釋放pNA (對硝基苯胺)，其係以分光光度方式藉由量測在405 nm下之吸光度增加來監測；或導致釋放AMC (胺基甲基香豆素)，其係以分光光度方式藉由在380 nm激發下量測在460 nm下之發射增加來監測。在抑制劑存在下，吸光度或螢光之變化率之降低指示酶抑制。該等方法為熟習此項技術者已知。將此分析之結果表示為抑制常數K_i。

凝血因子XIa測定係在50 mM HEPES緩衝液(pH為7.4，含有145 mM NaCl、5 mM KCl及0.1% PEG 8000 (聚乙二醇；JT Baker或Fisher Scientific))中進行。測定係使用最終濃度為25-200 pM之純化人類凝血因子XIa (Haematologic Technologies)及濃度為0.0002-0.001 M之合成受質S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA；Chromogenix或AnaSpec)來進行。

凝血因子VIIa測定係在0.005 M氯化鈣、0.15 M氯化鈉、0.05 M HEPES緩衝液(含有.1% PEG 8000，pH為7.5)中進行。測定係使用最終分析濃度為0.5-10 nM之純化人類凝血因子VIIa (Haematologic Technologies)或重組人類凝血因子VIIa (Novo Nordisk)、濃度為10-40 nM之重組可溶性組織因子及濃度為0.001-0.0075 M之合成受質H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288；Chromogenix或BMPM-2；AnaSpec)來進行。

凝血因子IXa測定係在0.005 M氯化鈣、0.1 M氯化鈉、0.0000001 M Refludan (Berlex)、0.05 M TRIS鹼及0.5% PEG 8000 (pH為7.4)中進行。添加Refludan以抑制人類凝血因子IXa之商業製劑中之少量凝血酶。測定係使用最終分析濃度為20-100 nM之純化人類凝血因子IXa (Haematologic Technologies)及濃度為0.0004-0.0005 M之合成受質PCIXA2100-B (CenterChem)或Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC；CenterChem)來進行。

凝血因子Xa測定係在0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH為7.5，含有0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000)中進行。測定係使用最終分析濃度為150-1000 pM之純化人類凝血因子Xa (Haematologic Technologies)及濃度為0.0002-0.00035 M之合成受質S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA；Chromogenix)來進行。

凝血因子XIIa測定係在0.05 M HEPES緩衝液(pH為7.4，含有0.145 M NaCl、0.05 M KCl及0.1% PEG 8000)中進行。測定係使用最終濃度為4 nM之純化人類凝血因子XIIa (American Diagnostica)及濃度為0.00015 M之合成受質SPECTROZYME®312號(H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH；American Diagnostica)來進行。

血漿激肽釋放素測定係在0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH為7.5，含有0.1-0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000)中進行。測定係使用最終分析濃度為200 pM之純化人類激肽釋放酶(Enzyme Research Laboratories)及濃度為0.00008-0.0004 M之合成受質S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA；Chromogenix)來進行。

凝血酶測定係在0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH為7.5，含有0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000)中進行。測定係使用最終分析濃度為200-250 pM之純化人類α凝血酶(Haematologic Technologies或Enzyme Research Laboratories)及濃度為0.0002-0.0004 M之合成受質S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA；Chromogenix或AnaSpec)來進行。

每一蛋白酶水解受質之米氏常數(Michaelis constant) K_m係在25℃或37℃下在抑制劑不存在下測定。K_i值係藉由容許蛋白酶與受質在抑制劑存在下反應來測定。容許反應進行20-180分鐘時間(此取決於蛋白酶)且量測速率(吸光度或螢光隨時間變化之速率)。使用以下關係來計算K_i值：

$(V_{max}*S)/(K_m+S)$

對於具有一個結合位點之競爭性抑制劑，$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$；或

$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n)))$；及

對於競爭性抑制劑，$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$

其中：

v_o係對照在抑制劑不存在下之速率；

v_s係在抑制劑存在下之速率；

V_{max}係最大反應速率；

I係抑制劑之濃度；

A係最小剩餘活性(通常鎖定為零)；

B係最大剩餘活性(通常鎖定為1.0)；

n係希爾係數(Hill coefficient)，其係潛在抑制劑結合位點之數目及協同性之量度；

IC_{50}係抑制劑在分析條件下產生50%抑制之濃度；

K_i係酶:抑制劑複合物之解離常數；

S係受質之濃度；且

K_m係受質之米氏常數。

可藉由獲取給定蛋白酶之K_i值對所關注蛋白酶之K_i值之比率來評估化合物之選擇性(即，FXIa對蛋白酶P之選擇性=蛋白酶P之K_i/FXIa之K_i)。選擇性比率>20之化合物視為具有選擇性。

可使用標準或改良凝塊分析來測定本發明化合物作為凝血抑制劑之有效性。血漿凝塊時間在抑制劑存在下增加指示抗凝血。相對凝塊時間係在抑制劑存在下之凝塊時間除以在抑制劑不存在下之凝塊時間。此分析之結果可表示為IC1.5×或IC2×，即將凝血時間相對於在抑制劑不存在下之凝血時間增加1.5倍或2倍分別所需之抑制劑濃度。IC1.5×或IC2×係藉由使用跨過IC1.5×或IC2×之抑制劑濃度自相對凝血時間對抑制劑濃度曲線線性內插來獲得。

凝塊時間係使用檸檬酸化正常人類血漿以及自多個實驗室動物物種(例如，大鼠或兔)獲得之血漿來測定。自10 mM DMSO原液開始，將化合物稀釋至血漿中。DMSO之最終濃度小於2%。在自動化凝血分析儀

(Sysmex, Dade-Behring, Illinois)中實施血漿凝塊分析。類似地，凝塊時間可自投用本發明化合物之實驗室動物物種或人類測定。

使用ACTIN® (Dade-Behring, Illinois)遵循包裝插頁中之說明來測定活化部分凝血活素時間(aPTT)。將血漿(0.05 mL)升溫至37℃並保持1分鐘。向血漿中添加ACTIN® (0.05 mL)並再培育2至5分鐘。向反應物中添加氯化鈣(25 mM, 0.05 mL)以引發凝血。凝塊時間係自添加氯化鈣之時刻直至檢測到凝塊之時間(秒)。

使用凝血活素(Innovin, Dade-Behring, Illinois)遵循包裝插頁中之說明來測定凝血酶原時間(PT)。將血漿(0.05 mL)升溫至37℃並保持1分鐘。向血漿中添加凝血活素(0.1 mL)以引發凝血。凝塊時間係自添加凝血活素之時刻直至檢測到凝塊時之時間(秒)。

胰凝乳蛋白酶測定係在50 mM HEPES緩衝液(pH為7.4，含有145 mM NaCl、5 mM KCl及0.1% PEG 8000 (聚乙二醇；JT Baker或Fisher Scientific))中進行。測定係使用最終濃度為0.2-2 nM之純化人類胰凝乳蛋白酶(Calbiochem)及濃度為0.0005-0.005 M之合成受質S-2586 (甲氧基-琥珀醯基-Arg-Pro-Tyr-pNA；Chromogenix)來進行。

胰蛋白酶測定係在0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH為7.5，含有0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000)中進行。測定係使用最終分析濃度為0.1-1 nM之純化人類胰蛋白酶(Sigma)及濃度為0.0005-0.005 M之合成受質S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA；Chromogenix)來進行。

在上述凝血因子XIa分析中測試下文所揭示之例示性實例，且發現其具有凝血因子XIa抑制活性。觀察到凝血因子XIa抑制活性(Ki值)之範圍為 $\leq$ 10 μM (10000 nM)。

在上述血漿激肽釋放素分析中測試下文所揭示之例示性實例，且一些實例具有凝血因子XIa及血漿激肽釋放素抑制活性二者。對於彼等觀察到血漿激肽釋放素抑制活性(Ki值) ≤ 10 μM (10000 nM)之實例，報告抑制活性。

B. 活體內分析

本發明化合物作為抗血栓劑之有效性可使用相關活體內血栓形成模型(包括活體內電誘導頸動脈血栓形成模型及活體內兔動靜脈分流血栓形成模型)來測定。

a. 活體內電誘導頸動脈血栓形成(ECAT)模型

可在此研究中使用Wong等人(*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000))所述之兔ECAT模型。使用氯胺酮(50 mg/kg + 50 mg/kg/h，肌內)及甲苯噻嗪(10 mg/kg + 10 mg/kg/h，肌內)麻醉雄性新西蘭白兔。視需要補充該等麻醉劑。將電磁流量探針置於一段分離頸動脈上以監測血流量。將在引發血栓形成之前或之後給予(靜脈內、腹膜腔內、皮下或經口)測試藥劑或媒劑。使用引發血栓形成之前之藥物治療對測試藥劑預防血栓形成及降低血栓形成之風險的能力建模，而使用在引發之後之投藥對治療現有血栓性疾病之能力建模。藉由使用外部不銹鋼雙極電極將頸動脈以4 mA電刺激3 min來誘導血栓形成。經90 min時間連續量測頸動脈血流量以監測血栓誘導之閉塞。藉由梯形法則計算90 min內之總頸動脈血流量。然後藉由將90 min內之總頸動脈血流量轉化為佔總對照頸動脈血流量之百分比來確定90 min內之平均頸動脈流量，此在將對照血流量連續維持90 min之情況下有效。藉由使用希爾S形E_{max}方程(Hill sigmoid E_{max} equation)之非線性最小平方回歸程式(DeltaGraph；SPSS公司，Chicago,

IL)來估計化合物之ED_{50} (使90 min內之平均頸動脈血流量增加至對照之50%之劑量)。

b. 活體內兔動靜脈(AV)分流血栓形成模型

可在此研究中使用Wong等人(Wong, P.C.等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000))所述之兔AV分流模型。使用氯胺酮(50 mg/kg + 50 mg/kg/h，肌內)及甲苯噻嗪(10 mg/kg + 10 mg/kg/h，肌內)麻醉雄性新西蘭白兔。視需要補充該等麻醉劑。分離股動脈、頸靜脈及股靜脈且插入導管。在股動脈及股靜脈套管之間連接填充鹽水之AV分流裝置。AV分流裝置由tygon管道之外片(長度= 8 cm；內徑= 7.9 mm)及管道之內片(長度= 2.5 cm；內徑= 4.8 mm)組成。AV分流器亦含有8 cm長之2-0絲線(Ethicon, Somerville, NJ)。血液自股動脈經由AV分流器流至股靜脈中。流動血液暴露於絲線誘導形成顯著血栓。40分鐘後，斷開分流器且稱重經血栓覆蓋之絲線。將在打開AV分流器之前給予(靜脈內、腹膜腔內、皮下或經口)測試藥劑或媒劑。測定每一治療組之血栓形成之抑制百分比。藉由使用希爾S形E_{max}方程之非線性最小平方回歸程式(DeltaGraph；SPSS公司，Chicago, IL)來估計ID_{50}值(產生50%之血栓形成抑制之劑量)。

可在使用C1-酯酶抑制劑缺陷型小鼠之伊文思藍染料外滲分析(Evans Blue dye extravasation assay)中顯示該等化合物之抗炎效應。在此模型中，向小鼠投用本發明化合物，經由尾靜脈注射伊文思藍染料，且藉由分光光度計方式自組織提取物測定藍色染料之外滲。

可在活體外灌注系統中或藉由停跳手術程序在較大哺乳動物(包含狗及狒狒)中測試本發明化合物減輕或預防全身性發炎反應症候群之能力，例如如在停跳心血管程序期間所觀察者。用以評價本發明化合物之益處之

讀出值包括(例如)減小之血小板損失、減小之血小板/白血球複合物、減小之血漿中之嗜中性球彈性蛋白酶含量、減小之補體因子活化及減小之接觸活化蛋白(血漿激肽釋放素、凝血因子XII、凝血因子XI、高分子量激肽原、C1-酯酶抑制劑)之活化及/或消耗。

本發明化合物亦可用作其他絲胺酸蛋白酶(尤其人類凝血酶、人類血漿激肽釋放素及人類纖溶酶)之抑制劑。由於其抑制作用，指示該等化合物用於預防或治療生理學反應，包括血液凝固、纖維蛋白溶解、血壓調控及發炎，以及上述種類之酶催化之傷口癒合。具體而言，該等化合物可用作治療因上述絲胺酸蛋白酶之升高凝血酶活性所致之疾病(例如心肌梗塞)之藥物，且可用作在出於診斷及其他商業目的將血液處理為血漿時用作抗凝血劑之試劑。

V. 醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可以諸如錠劑、膠囊(其各自包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉劑、粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液等經口劑型投與。其亦可以靜脈內(濃注或輸注)、腹膜腔內、皮下或肌內形式投與，且皆使用彼等熟習醫藥領域技術者熟知之劑型。其可單獨投與，但通常將與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑一起投與。

術語「醫藥組合物」意指包含本發明化合物與至少一種其他醫藥上可接受之載劑之組合之組合物。「醫藥上可接受之載劑」係指業內公認用於將生物活性劑遞送至動物(具體而言哺乳動物)之介質，包括(即)佐劑、賦形劑或媒劑，例如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調控劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，端視投與模式及劑型之性質而定。醫藥上可接受之

載劑係根據彼等熟習此項技術者熟知之多種因素來調配。該等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；含有活性劑之組合物擬投與之個體；組合物之既定投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質二者，以及多種固體及半固體劑型。該等載劑除活性劑外可包括多種不同成份及添加劑，該等其他成份由於彼等熟習此項技術者所熟知之各種原因包括於調配物中，例如，穩定活性劑、黏合劑等。關於醫藥上可接受之適宜載劑及其選擇中所涉及之因素之說明參見多個易於獲得之來源，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版(1990)。

當然，本發明化合物之劑量方案將端視諸如以下等已知因素而變：具體藥劑之藥效學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病況及體重；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及期望效應。醫師或獸醫可確定預防、抵消或阻止血栓栓塞性病症之進展所需藥物之有效量並開處方。

藉助一般導則，在用於指定效應時，每一活性成份之日口服劑量將介於約0.001 mg/kg體重至約1000 mg/kg體重之間，較佳介於約0.01 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天之間，且最佳介於約0.1 mg/kg/天至約20 mg/kg/天之間。在恒速輸注期間，靜脈內最佳劑量將介於約0.001 mg/kg/分鐘至約10 mg/kg/分鐘之間。本發明化合物可以單一日劑量投與，或總日劑量可以每天兩次、三次或四次之分開劑量投與。

亦可藉由非經腸投與(例如，靜脈內、動脈內、肌內或皮下)投與本發明化合物。在靜脈內或動脈內投與時，可連續或間歇性給予劑量。此外，可研發用於肌內及皮下遞送之調配物以確保逐漸釋放活性醫藥成份。在一

個實施例中，醫藥組合物係固體調配物，例如噴霧乾燥組合物，其可原樣使用，或醫師或患者在使用前向其添加溶劑及/或稀釋劑。

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片投與。在以經皮遞送系統形式投與時，在整個劑量方案期間當然將連續而非間斷性地投與劑量。

化合物通常係以與根據既定投與形式(例如，口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且符合習用醫藥實踐之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物來投與。

舉例而言，對於錠劑或膠囊形式之口服投與而言，活性藥物組份可與口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及諸如此類)組合；對於液體形式之口服投與而言，口服藥物組份可與任一口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)組合。另外，在期望或需要時，亦可將適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑納入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠或藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式(例如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡)投與。脂質體可自多種磷脂(例如膽固醇、硬脂胺、或磷脂醯膽鹼)形成。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯基吡咯啶酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷-聚離胺酸。此外，本發明化合物可與一類可用於達成藥物之受控釋放之生物可降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸及聚乙醇酸之共聚物、聚胺基己酸己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚丙烯酸氰基酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。固體分散物亦稱作固態分散物。在一些實施例中，本文所述任一化合物調配為噴霧乾燥分散物(SDD)。SDD係藥物於聚合物基質中之單相非晶形分子分散物。其係藉由將藥物及聚合物溶解於溶劑(例如，丙酮、甲醇或諸如此類)中及將溶液噴霧乾燥製備之固體溶液。溶劑自液滴快速蒸發，此將以非晶形形式捕獲藥物之聚合物及藥物混合物快速固化為非晶形分子分散物。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約1000毫克活性成份/劑量單位。在該等醫藥組合物中，以組合物之總重量計，活性成份通常將以約0.1重量%至95重量%之量存在。

明膠膠囊可含有活性成份及載劑粉末，例如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸及諸如此類。可使用相似稀釋劑來製備壓製錠劑。可將錠劑及膠囊二者製成持續釋放產物以經數小時時間連續釋放醫藥。壓製錠劑可經糖包衣或膜包衣以掩蔽任何不良味道並防止錠劑受到大氣影響，或經腸包衣以選擇性地在胃腸道中崩解。

用於口服投與之液體劑型可含有著色劑及矯味劑以提高患者接受性。

通常，水、適宜油、鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)及相關糖溶液及二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)係非經腸溶液之適宜載劑。用於非經腸投與之溶液較佳含有活性成份之水溶性鹽、適宜穩定劑及(若需要)緩衝物質。諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸等單獨或組合之抗氧化劑係適宜穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉。另外，非經腸溶液可含有防腐劑，例如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

適宜醫藥載劑闡述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company中，該文獻係此領域中之標準參考文獻。

倘若將本發明化合物與其他抗凝血劑組合，則日劑量可為(例如)約0.1毫克至約100毫克本發明化合物及約0.1毫克至約100毫克/公斤患者體重。對於錠劑劑型，本發明化合物通常可以約5毫克/劑量單位至約300毫克/劑量單位之量存在，且第二抗凝血劑可以約1毫克/劑量單位至約500毫克/劑量單位之量存在。

倘若本發明化合物係根據一般導則與抗血小板劑組合投與，則日劑量通常可為約0.01毫克至約300毫克本發明化合物及約50毫克至約150毫克抗血小板劑/公斤患者體重、較佳約0.1毫克至約4毫克本發明化合物及約1毫克至約3毫克抗血小板劑/公斤患者體重。

倘若本發明化合物係與血栓溶解劑組合投與，則日劑量通常可為約0.1毫克至約100毫克本發明化合物/公斤患者體重，且在血栓溶解劑之情形下，在與本發明化合物一起投與時，血栓溶解劑單獨投與時之常用劑量可減小約50-80%。

具體而言，在以單一劑量單位提供時，組合之活性成份之間可能存在化學相互作用。因此，在本發明化合物及第二治療劑以單一劑量單位組合時，其經調配使得儘管活性成份係以單一劑量單位組合，但活性成份之間之物理接觸降至最低(即減小)。舉例而言，一種活性成份可經腸包衣。藉由一種活性成份之腸包衣，不僅可能將組合活性成份之間之接觸降至最低，且亦可能控制該等組份中之一者在胃腸道中之釋放，使得該等組份中之一者不在胃中釋放而在腸中釋放。一種活性成份亦可經一種材料包衣，該材料影響在整個胃腸道中之持續釋放且亦用於使組合活性成份之間之物理接觸降至最低。此外，持續釋放組份可另外經腸包衣，使得僅在腸中釋放此組份。另一方式會涉及組合產物之調配，其中一種組份經持續釋放及/或腸釋放聚合物包衣，且另一組份亦經聚合物(例如低黏度等級之羥丙基甲基纖維素(HPMC)或如業內已知之其他適當材料)包衣，以進一步分離活性組份。聚合物包衣用於形成與另一組份相互作用之額外障壁。

根據本揭示內容，彼等熟習此項技術者將易於明瞭將以單一劑型投與或在相同時間藉由相同方式以分開形式投與之本發明組合產物中之組份之間的接觸降至最低之該等以及其他方式。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他選自以下之治療劑之醫藥組合物：鉀通道開放劑、鉀通道阻斷劑、鈣通道阻斷劑、鈉氫交換抑制劑、抗心律不整劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗凝血劑、抗血栓劑、促血栓溶解劑、纖維蛋白原拮抗劑、利尿劑、抗高血壓劑、ATPase抑制劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、抗糖尿病劑、抗炎劑、抗氧化劑、血管生成調節劑、抗骨質疏鬆劑、激素替代療法、激素受體調節劑、口服避孕劑、抗肥胖劑、抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑、抗增殖劑、

抗腫瘤劑、抗潰瘍及胃食管返流疾病劑、生長激素劑及/或生長激素促分泌素、甲狀腺模擬物、抗感染劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、膽固醇/脂質降低劑及調血脂療法及模擬缺血預處理及/或心肌頓抑之藥劑或其組合。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含選自以下之其他治療劑之醫藥組合物：抗心律不整劑、抗高血壓劑、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑、纖維蛋白溶解劑、鈣通道阻斷劑、鉀通道阻斷劑、膽固醇/脂質降低劑或其組合。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含選自以下之其他治療劑之醫藥組合物：華法林、未分級肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲芬那酸酯、雙嘧達莫(dipyridamol)、屈噁昔康、雙氯芬酸、苯磺唑酮、吡羅昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替羅非班、埃替非巴肽、阿昔單抗、美拉加群、希美加群(ximelagatran)、二硫酸水蛭素、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、經修飾組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼普酶、尿激酶及鏈球菌激酶或其組合。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑係選自以下之抗高血壓劑：ACE抑制劑、AT-1受體拮抗劑、β-腎上腺素能受體拮抗劑、ETA受體拮抗劑、雙重ETA/AT-1受體拮抗劑、腎素抑制劑(阿利吉侖(aliskerin))及血管肽酶抑制劑；選自I_{Kur}抑制劑之抗心律不整劑、選自以下之抗凝血劑：凝血酶抑制劑、抗凝血酶-III活化劑、肝素輔因子II活化劑、其他凝血因子XIa抑制劑、其他激肽釋放酶抑制劑、血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑(PAI-1)拮抗劑、凝血酶可活化纖維蛋白溶解抑制劑

(TAFI)抑制劑、凝血因子VIIa抑制劑、凝血因子IXa抑制劑及凝血因子Xa抑制劑；或選自以下之抗血小板劑：GPIIb/IIIa阻斷劑、GP Ib/IX阻斷劑、蛋白酶活化受體1 (PAR-1)拮抗劑、蛋白酶活化受體4 (PAR-4)拮抗劑、前列腺素E2受體EP3拮抗劑、膠原受體拮抗劑、磷酸二酯酶-III抑制劑、$P2Y_1$受體拮抗劑、$P2Y_{12}$拮抗劑、凝血脂素受體拮抗劑、環氧合酶-1抑制劑及阿司匹林；或其組合。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑係抗血小板劑或其組合。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑係抗血小板劑氯吡格雷。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意指將本發明化合物及一或多種其他治療劑同時投與所治療哺乳動物。在組合投與時，每一組份可同時投與或在不同時間點以任一順序依序投與。因此，可分開投與每一組份，但時間足夠接近以提供期望治療效應。

可與本發明化合物組合投與之化合物包括(但不限於)抗凝血劑、抗凝血酶劑、抗血小板劑、纖維蛋白溶解劑、降血脂劑、抗高血壓劑及抗缺血劑。

可與本發明化合物組合使用之其他抗凝血劑(或凝血抑制劑)包括華法林、肝素(未分級肝素或任一市售低分子量肝素，(例如LOVENOX®))、合成五糖、直接作用之凝血酶抑制劑(包含水蛭素及阿加曲班)以及其他凝血因子VIIa抑制劑、凝血因子IXa抑制劑、凝血因子Xa抑制劑(例如，ARIXTRA®、阿哌沙班、利伐沙班、LY-517717、DU-176b、DX-9065a

及彼等揭示於WO 98/57951、WO 03/026652、WO 01/047919及WO 00/076970中者)、凝血因子XIa抑制劑及業內已知之活化TAFI及PAI-1之抑制劑。

如本文所用術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)表示藉由(例如)抑制血小板之聚集、黏著或粒子內容物分泌來抑制血小板功能之藥劑。該等藥劑包括(但不限於)各種已知非類固醇抗炎藥(NSAID)，例如對乙醯胺酚(acetaminophen)、阿司匹林、可待因(codeine)、雙氯芬酸、屈噁昔康、芬太尼(fentaynl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸(ketorolac)、甲芬那酸酯、嗎啡(morphine)、萘普生、非那西汀(phenacetin)、吡羅昔康、舒芬太尼(sufentanyl)、苯磺唑酮、舒林酸及其醫藥上可接受之鹽或前藥。在NSAID中，阿司匹林(乙醯基柳酸或ASA)及吡羅昔康較佳。其他適宜血小板抑制劑包括糖蛋白IIb/IIIa拮抗劑(例如，替羅非班、埃替非巴肽、阿昔單抗及引替瑞林(integrelin))、凝血脂素-A2-受體拮抗劑(例如，伊非曲班(ifetroban))、凝血脂素-A-合成酶抑制劑、磷酸二酯酶-III (PDE-III)抑制劑(例如，雙嘧達莫、西洛他唑(cilostazol))及PDE-V抑制劑(例如西地那非(sildenafil))、蛋白酶活化受體1 (PAR-1)拮抗劑(例如，E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153及SCH-205831)及其醫藥上可接受之鹽或前藥。

與本發明化合物組合使用之適宜抗血小板劑之其他實例(含有或不含阿司匹林)係ADP (二磷酸腺苷)受體拮抗劑，較佳係嘌呤型受體$P2Y_1$及$P2Y_{12}$之拮抗劑，且$P2Y_{12}$拮抗劑更佳。較佳$P2Y_{12}$受體拮抗劑包括氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷(prasugrel)、替格雷洛(ticagrelor)及坎格雷洛(cangrelor)及其醫藥上可接受之鹽或前藥。噻氯匹定及氯吡格雷亦係較佳

化合物，此乃因已知其在使用中對胃腸道較阿司匹林更溫和。氯吡格雷係更佳藥劑。

較佳實例係本發明化合物、阿司匹林及另一抗血小板劑之三元組合。較佳地，抗血小板劑係氯吡格雷或普拉格雷，更佳係氯吡格雷。

如本文所用術語凝血酶抑制劑(或抗凝血酶劑)表示絲胺酸蛋白酶凝血酶之抑制劑。藉由抑制凝血酶，破壞各種凝血酶調介之過程，例如凝血酶調介之血小板活化(即，例如，血小板聚集及/或血小板粒子內容物(包括血清素)之分泌)及/或纖維蛋白形成。多種凝血酶抑制劑為熟習此項技術者已知且預期該等抑制劑可與本發明化合物組合使用。該等抑制劑包括(但不限於)硼酸精胺酸衍生物、硼酸肽、肝素、水蛭素、阿加曲班、達比加群、AZD-0837及彼等揭示於WO 98/37075及WO 02/044145中者，及其醫藥上可接受之鹽及前藥。硼酸精胺酸衍生物及硼酸肽包括酮酸之N-乙醯基及肽衍生物，例如離胺酸、鳥胺酸、精胺酸、高精胺酸之C-末端a-胺基酮酸衍生物及其相應異硫脲鎓類似物。如本文所用術語水蛭素包括水蛭素之適宜衍生物或類似物，其在本文中稱為水蛭素類似物，例如二硫酸水蛭素。

如本文所用術語血栓溶解(或纖維蛋白溶解)劑(或血栓溶解劑或纖維蛋白溶解劑)表示溶解血凝塊(血栓)之藥劑。該等藥劑包括組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(天然或重組TPA)及其經修飾形式、阿尼普酶、尿激酶、鏈球菌激酶、替奈普酶(tenecteplase) (TNK)、拉諾替普酶(lanoteplase) (nPA)、凝血因子VIIa抑制劑、凝血酶抑制劑、凝血因子IXa、Xa及XIa之抑制劑、PAI-I抑制劑(即，組織血纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑之鈍化劑)、活化TAFI之抑制劑、α-2-抗纖維蛋白溶酶抑制劑及茴醯化血纖維蛋

白溶酶原鏈球菌激酶活化劑複合物，包括其醫藥上可接受之鹽或前藥。如本文所用術語阿尼普酶係指茴醯化血纖維蛋白溶酶原鏈球菌激酶活化劑複合物，如(例如)歐洲專利申請案第028,489號中所述，其揭示內容係以引用方式併入本文中。如本文所用術語尿激酶意欲表示雙鏈及單鏈尿激酶，後者在本文中亦稱為尿激酶原。

與本發明化合物組合使用之適宜膽固醇/脂質降低劑及調血脂療法之實例包括HMG-CoA還原酶抑制劑(例如，普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)及其他他汀)、低密度脂蛋白(LDL)受體活性調節劑(例如，HOE-402、PCSK9抑制劑)、膽汁酸鉗合劑(例如，消膽胺(cholestyramine)及考來替泊(colestipol))、菸鹼酸或其衍生物(例如，NIASPAN®)、GPR109B (菸鹼酸受體)調節劑、非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(例如，吉非羅齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紮貝特(benzafibrate))及其他過氧化體增殖子活化受體(PPAR) α 調節劑、PPAR δ 調節劑(例如，GW-501516)、PPAR γ 調節劑(例如，羅格列酮(rosiglitazone))、具有調節PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 之各種組合之活性之多功能的化合物、匹洛布克(probucol)或其衍生物(例如，AGI-1067)、膽固醇吸收抑制劑及/或尼曼-匹克(Niemann-Pick) C1樣轉運蛋白抑制劑(例如，依折麥布(ezetimibe))、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(例如，CP-529414)、角鯊烯合酶抑制劑及/或角鯊烯環氧酶抑制劑或其混合物、醯基輔酶A:膽固醇基醯基轉移酶(ACAT) 1抑制劑、ACAT2抑制劑、雙重ACAT1/2抑制劑、回腸膽汁酸轉運抑制劑(或頂端鈉共依賴性膽汁酸轉移抑制劑)、微粒體甘油三酯

轉移蛋白質抑制劑、肝-X-受體(LXR)α調節劑、LXRβ調節劑、LXR雙重α/β調節劑、FXR調節劑、ω 3脂肪酸(例如，3-PUFA)、植物固醇及/或植物固醇之脂肪酸酯(例如，用於BENECOL®人造奶油中之穀固醇酯)、內皮脂酶抑制劑及活化膽固醇逆轉運之HDL功能模擬物(例如，apoAI衍生物或apoAI肽模擬物)。

本發明化合物亦可與可溶鳥苷酸環化酶抑制劑、凝乳酶抑制劑、ROMK抑制劑、ACE抑制劑、ATII抑制劑、ATR抑制劑、NEP抑制劑及其他化合物組合治療心臟衰竭。

本發明化合物亦可在涉及凝血酶、凝血因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿激肽釋放素之抑制之測試或分析中用作標準或參考化合物，例如用作品質標準品或對照。該等化合物可以商業套組提供以(例如)用於涉及凝血酶、凝血因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿激肽釋放素之醫藥研究中。舉例而言，本發明化合物可在分析中用作參考以比較其已知活性與具有未知活性之化合物。此將確保實驗者正確實施分析且提供比較依據，尤其在測試化合物係參考化合物之衍生物時。在研發新的分析或方案時，可使用本發明化合物測試其有效性。

本發明化合物亦可用於涉及凝血酶、凝血因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿激肽釋放素之診斷分析中。舉例而言，可藉由將相關發色受質(例如凝血因子XIa之S2366)添加至一系列含有測試樣品及視情況一種本發明化合物之溶液中來測定凝血酶、凝血因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿激肽釋放素在未知樣品中之存在。若在含有測試樣品但不存在本發明化合物之溶液中觀察到產生pNA，則可推斷存在凝血因子XIa。

亦可在涉及血清樣品中之凝血酶、凝血因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿激肽釋放素之定量之診斷分析中使用本發明之極有效之選擇性化合物，即彼等針對靶蛋白酶之K_i值小於或等於0.001 μM且針對其他蛋白酶之K_i大於或等於0.1 μM者。舉例而言，血清樣品中之凝血因子XIa之量可藉由在相關發色受質S2366存在下用本發明之有效凝血因子XIa抑制劑謹慎滴定蛋白酶活性來測定。

本發明亦涵蓋製品。如本文所用製品意欲包括(但不限於)套組及包裝。本發明製品包含：(a) 第一容器；(b) 位於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽形式之第一治療劑；及(c) 包裝插頁，其陳述，該醫藥組合物可用於治療血栓栓塞性及/或發炎性病症(如先前所定義)。在另一實施例中，包裝插頁陳述，醫藥組合物可與第二治療劑組合(如先前所定義)用於治療血栓栓塞性及/或發炎性病症。製品可進一步包含：(d) 第二容器，其中組份(a)及(b)位於該第二容器內且組份(c)位於該第二容器內側或外側。位於第一及第二容器內意指各別容器將物品容納於其邊界內。

第一容器係用於容納醫藥組合物之貯器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如，用於乳霜製備)或用於製造、容納、儲存或分配醫藥產物之任何其他容器。

第二容器係用於容納第一容器及視情況包裝插頁者。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如，紙板盒或塑膠盒)、條板箱、紙板箱、袋(例如，紙袋或塑膠袋)、小袋及包。包裝插頁可經由膠帶、膠水、U形釘或另一附接方法物理附接至第一容器外側，或其可位於第二容器內側，未經任

何物理方式附接至第一容器。或者，包裝插頁位於第二容器外側。在位於第二容器外側時，包裝插頁較佳經由膠帶、膠水、U形釘或另一附接方法物理附接。或者，其可不經物理附接毗鄰或觸及第二容器外側。

包裝插頁係標記、標籤、標記物等，其列舉與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊。所列舉資訊通常將由管理欲出售製品之地區之管理機構(例如，美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug Administration))確定。較佳地，包裝插頁明確列舉已批准使用醫藥組合物之適應症。包裝插頁可由任一材料製得，人們可在該材料上閱讀其中或其上所含之資訊。較佳地，包裝插頁係其上已形成(例如，印刷或施加)期望資訊之可印刷材料(例如，紙、塑膠、紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

根據實例性實施例之以下說明將明瞭本發明之其他特徵，該等實例性實施例係用於闡釋本發明且不意欲限制本發明。以下實例係使用本文所揭示之方法製備、分離及表徵。

VI. 包括方案之一般合成

本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者可用之多種方法來合成(Maffrand, J.P.等人，*Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981))。下文闡述製備本發明化合物之一般合成方案。該等方案係闡釋性且不意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示化合物之可能技術。彼等熟習此項技術者將明瞭製備本發明化合物之不同方法。另外，可以替代順序實施合成中之多個步驟以得到期望化合物。

藉由一般方案中闡述之方法製備之本發明化合物之實例在下文所闡述之中間體及實例部分中給出。均勻對掌性實例之製備可藉由熟習此項技

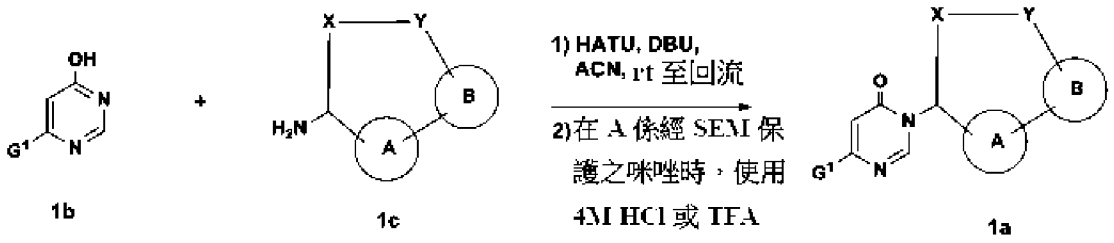
術者已知之技術來實施。舉例而言，均勻對掌性化合物可藉由使用對掌相製備型HPLC分離外消旋產物來製備。或者，實例化合物可藉由已知產生富含鏡像異構物之產物的方法來製備。該等方法包括(但不限於)在外消旋中間體中納入對掌性輔助官能基，其用於控制轉變之非鏡像選擇性，從而在該對掌性輔助官能基裂解後提供富含鏡像異構物之產物。

本發明化合物可以多種熟習有機合成技術者已知之方式來製備。本發明化合物可使用下述方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法，或藉由其如彼等熟習此項技術者所瞭解之變化形式來合成。較佳方法包括(但不限於)彼等闡述於下文中者。該等反應係在適合於所用試劑及材料且適合於所實現轉變之溶劑或溶劑混合物中進行。熟習有機合成技術者應瞭解，存於分子上之官能基應與所建議轉變一致。有時此需要判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種而非另一種具體製程方案，以獲得本發明之期望化合物。

亦應認識到，在此領域中計劃任一合成途徑時，另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護存於本發明所述化合物中之反應官能基之保護基團。闡述經訓練從業者之多種選擇之權威記載係Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，Wiley-Interscience (2006))。

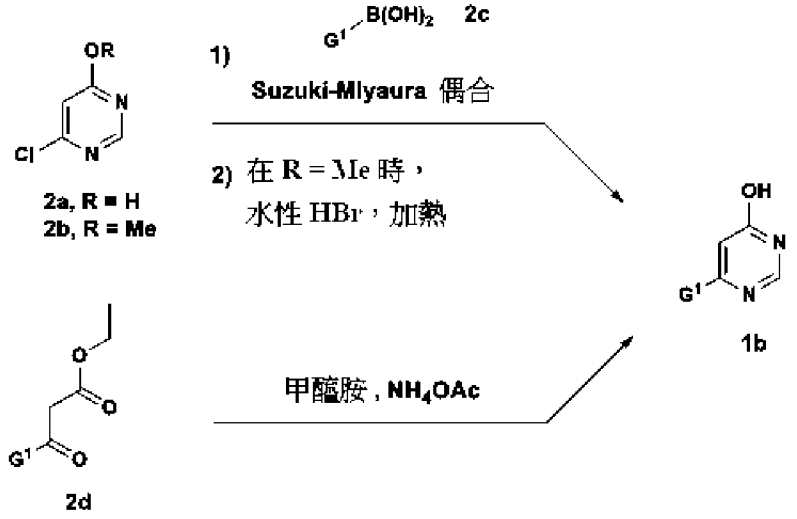
本發明之代表性嘧啶酮化合物**1a**可如方案1中所述來製備。使用Xiao (*Organic Letters*, 11:1421 (2009))所述之經修改程序，在HATU及DBU存在下，在諸如CH_3CN等溶劑中，適宜取代之嘧啶-4-醇衍生物**1b**可與適當取代之巨環胺**1c**偶合，以提供嘧啶酮化合物**1a**。在環A係經SEM保護之咪唑環時，使用採用二噁烷中之4N HCl或DCM中之TFA之另一去保護步驟來提供本發明化合物。

方案1



方案2闡述適宜取代之嘧啶-4-醇衍生物**1b**之合成。在諸如休尼格鹼或磷酸鉀等鹼存在下，在諸如甲苯及乙醇等溶劑混合物或THF中，使用諸如$Pd(PPh_3)_4$或第2代Xphos等前觸媒使6-氯嘧啶-4-醇(**2a**)及適當取代之雜芳基硼酸或酯**2c**之間發生鈴木-宮浦偶合(Suzuki-Miyaura coupling)，提供**1b**。或者，在使用4-氯-6-甲氧基嘧啶**2b**時，需要在升溫下採用HBr水溶液之另一去保護步驟以提供嘧啶-4-醇衍生物**1b**。

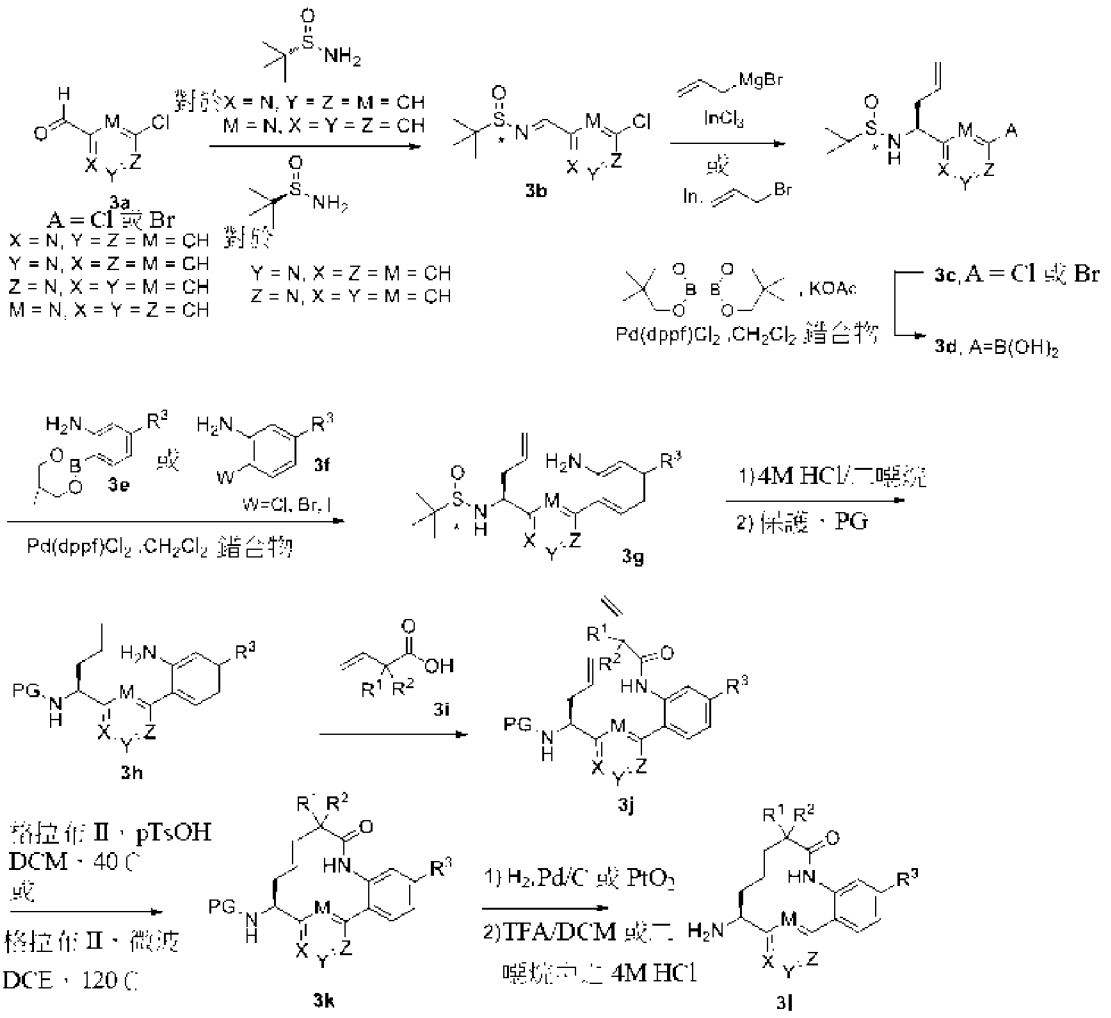
方案2



根據方案3中所概述之一般方法，其中用於製備環A及B係6員雜環基(實例係吡啶)之本發明化合物之中間體可衍生自適當取代之醛**3a**。在無水硫酸銅或碳酸銫存在下，在諸如DCM等溶劑中，使根據Negi (*Synthesis*, 991 (1996))所述之經修改程序製備之醛**3a** (X = N，Y = Z = M = CH)與(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺縮合，產生亞磺醯亞胺**3b** (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999))。使用Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641

(2004))所述之經修改程序，可將適宜取代之Grignard試劑(例如烯丙基溴化鎂)添加至亞磺醯亞胺**3b**，以產生呈非鏡像異構物混合物之亞磺醯胺**3c**，其可在該序列之各個階段分離。將烯丙基溴化鎂添加至亞磺醯亞胺**3b**之非鏡像選擇性可藉由根據Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, *10*(6):1259 (2008))之經修改程序採用氯化銦(III)來改良。在諸如磷酸鉀等鹼存在下，在諸如DMSO及H_2O等溶劑混合物或DMF中，使用諸如$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$錯合物等前觸媒使4-氯吡啶**3c**及適當取代之雜芳基硼酸或酯**3e**之間發生鈴木-宮浦偶合，提供**3g**。或者，可使用硼酸**3d**及適當取代之雜芳基鹵化物**3f**之間之鈴木-宮浦偶合來製備**3g**。保護基團互變可在兩個步驟中完成，以產生**3h**。或者，可首先在**3c**上進行保護基團互變，之後進行鈴木-宮浦偶合。然後可使用T3P®及諸如吡啶等鹼使苯胺**3h**與適當取代之羧酸**3i**偶合，以產生醯胺**3j**。使用Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003))闡述之經修改程序，在用對甲苯磺酸預處理以形成吡啶鎓離子之後，可使用觸媒(例如第二代格拉布觸媒)在諸如DCM、DCE或甲苯等適宜溶劑中在升溫下經由環合歧化使**3j**環化，以產生含有吡啶之巨環化合物**3k**。可在碳載鈀或氧化鉑上用氫使烯烴還原，且隨後用DCM中之TFA或二噁烷中之4M HCl去保護，提供胺**3l**。可根據方案1使式**3l**化合物轉化為本發明中之化合物。

方案3



合成眾多種可用作製備本發明化合物之起始材料之經取代吡啶化合物之方法為業內所熟知且已廣泛評論。(可用於製備吡啶起始材料之方法之實例參見：Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976)；Abramovitch, R.A.編輯，「Pyridine and Its Derivatives」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(增刊1-4), John Wiley & Sons, New York (1974)；Boulton, A.J.等人編輯，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, New York (1984)；McKillop, A.編輯，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, New York (1996)).

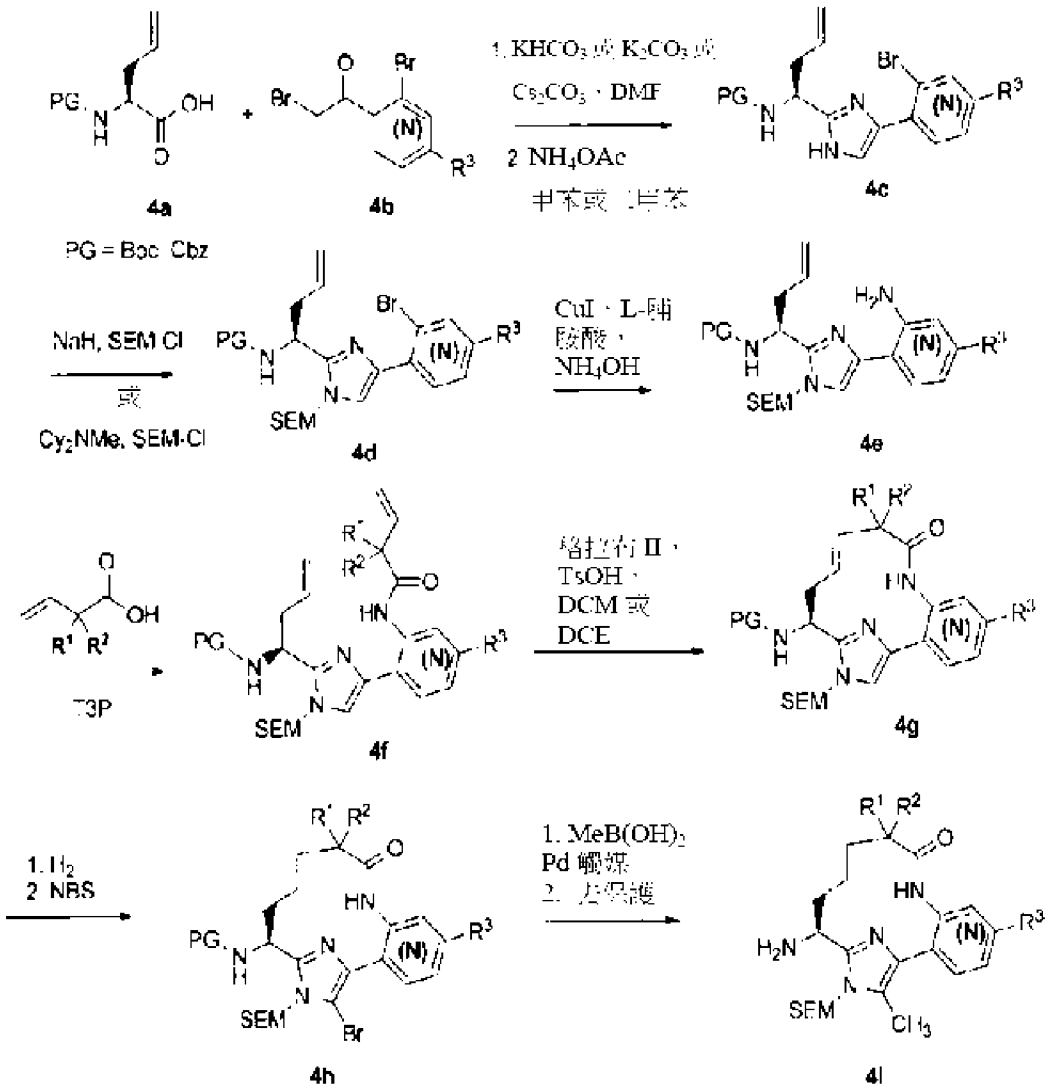
在適宜取代之硼酸並非市售之情形中，可修改此方法，其中使用Ishiyama, T.等人(*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995))之方法使雜芳基鹵化物經受鈀調介之與二硼物質(例如雙(頻哪醇)二硼或雙(新戊基二醇酯)二硼)之偶合，以提供相應4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷或5,5-二甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷中間體。或者，此相同中間體可藉由中間體鹵化物與相應二烷氧基氫硼烷之反應來製備，如Murata等人(*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997))所述。硼頻哪醇酯中間體可代替硼酸用於與芳基/雜芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯偶合，或硼頻哪醇酯中間體可轉化為硼酸。或者，相應硼酸可藉由以下方式來製備：芳基/雜芳基鹵化物發生金屬-鹵素交換，用三烷氧基硼酸酯試劑淬滅，並進行水性處理(workup)，以提供硼酸(Miyaura, N.等人，*Chem. Rev.*, 95:2457 (1995))。

亦認識到，中間體合成之範圍可進一步擴展，不僅限於使用鈴木-宮浦偶合方法，此乃因上述前體雜芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯亦係Stille、Negishi、Hiyama及Kumada型交叉偶合方法之前體(Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis,* John Wiley & Sons (2000)；Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996))。

用於製備其中環A係咪唑環之本發明化合物之中間體可根據方案4中概述之一般方法自經適當N保護之烯丙基甘胺酸(**4a**)製備(Contour-Galcera等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001))。在諸如碳酸氫鉀、碳酸鉀或碳酸銫等適宜鹼存在下，在諸如DMF等適宜溶劑中，**4a**與具有雜芳基之適宜取代之α-溴-酮(**4b**)縮合，提供酮基酯中間體，該中間體可藉由在過量乙酸銨存在下在諸如甲苯或二甲苯等溶劑中加

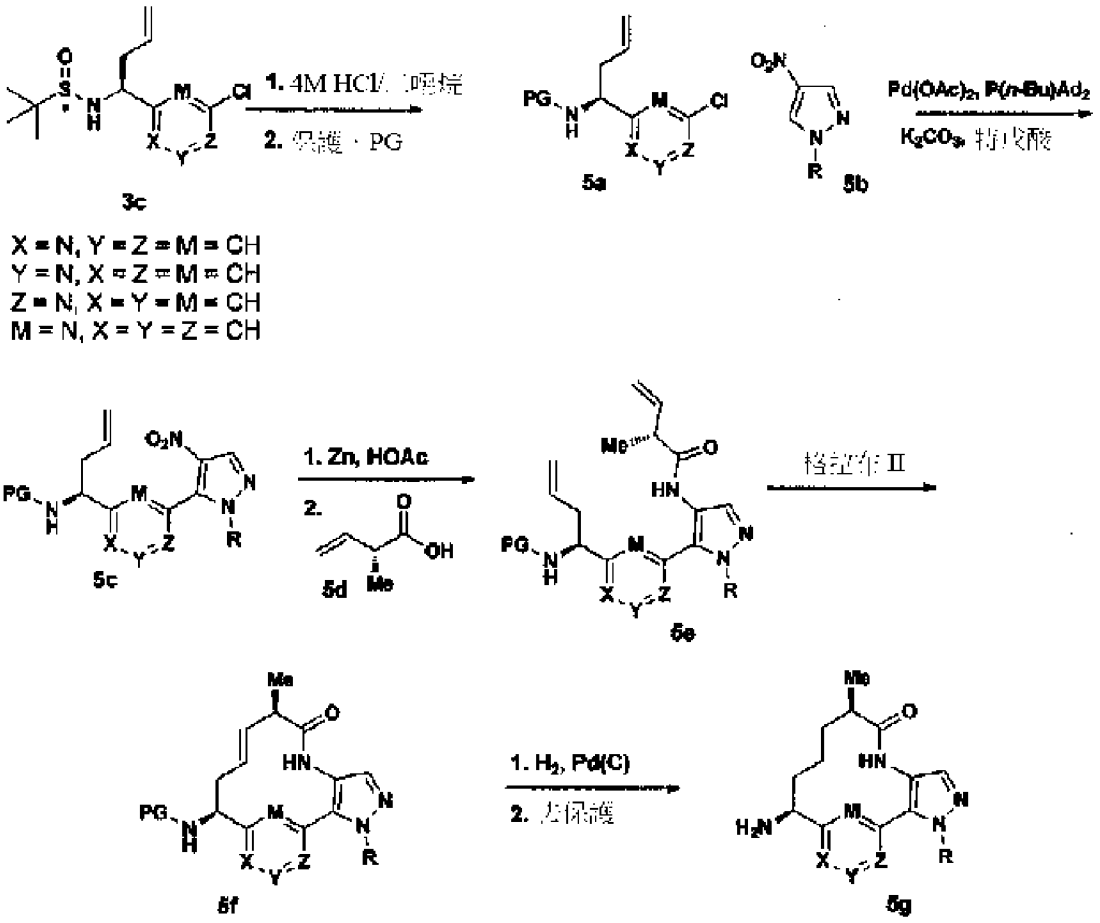
熱來環化，以提供咪唑(**4c**)。此後一轉變可便捷地在160℃下在微波反應器中小規模實施，或藉由使混合物回流，同時經由Dean-Stark分離器移除水來大規模實施。然後藉由在諸如氫化鈉或二環己基甲基胺等鹼存在下，在諸如THF或DCM等溶劑中，用SEM-Cl處理來保護所得咪唑中間體(**4c**)。然後藉由在含有過量氫氧化銨之密封器皿中，在碘化銅、諸如碳酸鉀等鹼及催化量之DMSO溶劑中之脯胺酸存在下加熱，將所得雜芳基溴化物(**4d**)轉化為相應胺基-雜環基(**4e**)。用適宜鏈烯酸及諸如T3P®或BOP試劑等偶合劑，或者藉由在諸如TEA、DIPEA或吡啶等鹼存在下用鏈烯醯氯處理使**4e**醯化，提供二烯**4f**，其藉由在稀釋溶液中，在對甲苯磺酸及第二代格拉布觸媒存在下，在諸如DCM或DCE等適宜溶劑中加熱經歷環合歧化，以提供相應巨環化合物(**4g**)。或者，RCM可在無*p*TsOH時在微波中在升溫下運行。還原雙鍵，之後在室溫下用NBS溴化，提供**4h**。與甲基硼酸或四甲基錫烷鈴木-宮浦偶合且移除保護基團(PG)，提供中間體**4i**。可在方案1中所述之步驟後將中間體**4i**轉化為本發明化合物。

方案4



方案5闡述本發明中之中間體，其中環B係雜環基(實例係吡唑)。氯吡啶**3b**經歷保護基團互變以提供**5a**，其可在膦配體及諸如碳酸鉀等鹼存在下，在諸如DMF或DMA等溶劑中，在與諸如$Pd(OAc)_2$等Pd(II)鹽一起加熱時與4-硝基吡唑**5b**偶合，如Sames (Goikhman, R.、Jacques, T.L.及Sames, D., *J. Am. Chem. Soc,* 131:3042 (2009))所述。使硝基吡唑**5c**發生鋅/HOAc還原，之後用適當取代之羧酸**5d**使其醯胺化，提供**5e**。然後使用格拉布第二代釕觸媒經由環合歧化完成巨環化，以產生**5f**。所得烯烴之氫化及保護基團裂解產生胺**5g**。可在根據方案1與適當取代之嘧啶-4-醇衍生物**1b**偶合後，將式**5g**化合物轉化為本發明化合物。

方案5

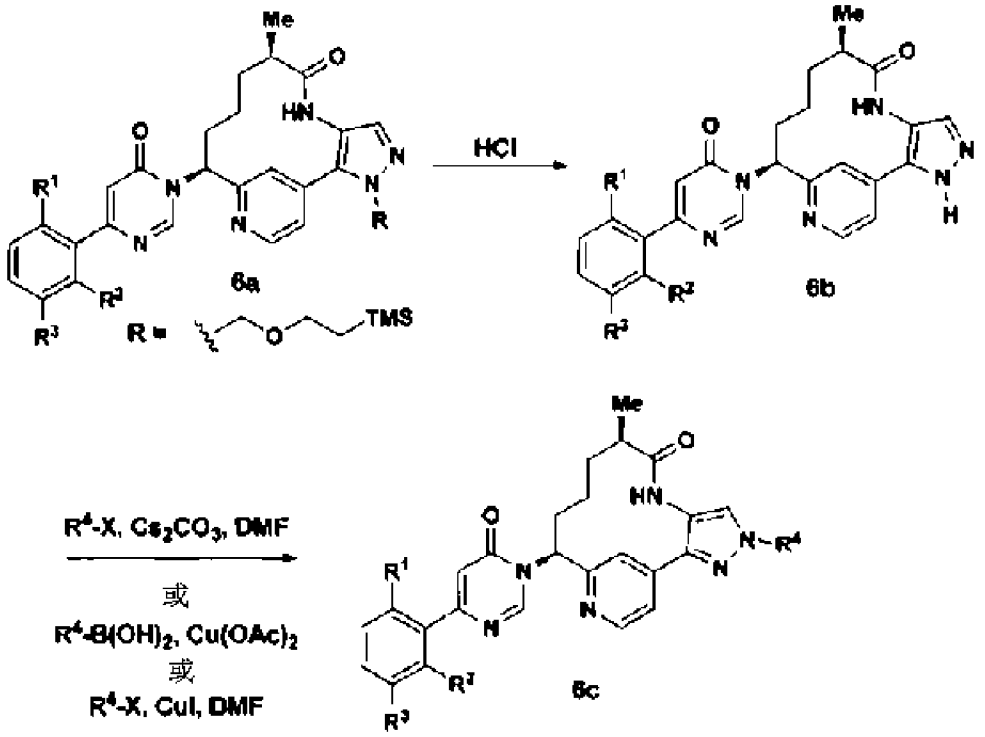


具有備選區域化學吡唑取代之本發明化合物可如方案6中所示來合成。在R係適當保護基團(實例係三甲基矽基乙氧基甲基)時，可在**6a**去保護變為**6b**後，在諸如$Cu(OAc)_2$等Cu(II)鹽存在下與硼酸反應後，或在CuI及二胺配體存在下與芳基碘化物反應後，在鹼性條件下用烷基鹵化物進行烷基化。在大多數情形中，烷基化繼續進行以僅產生**6c**中所示之產物。在所選情形中，形成具有方案5中所示之吡唑區域化學之產物作為次要組份。

具有備選區域化學吡唑取代之本發明化合物可如方案6中所示來合成。在R係適當保護基團(實例係三甲基矽基乙氧基甲基)時，可在**6a**去保護變為**6b**後，在諸如$Cu(OAc)_2$等Cu(II)鹽存在下與硼酸反應後，或在CuI及二胺配體存在下與芳基碘化物反應後，在鹼性條件下用烷基鹵化物進行烷基化。在大多數情形中，烷基化繼續進行以僅產生**6c**中所示之產物。在

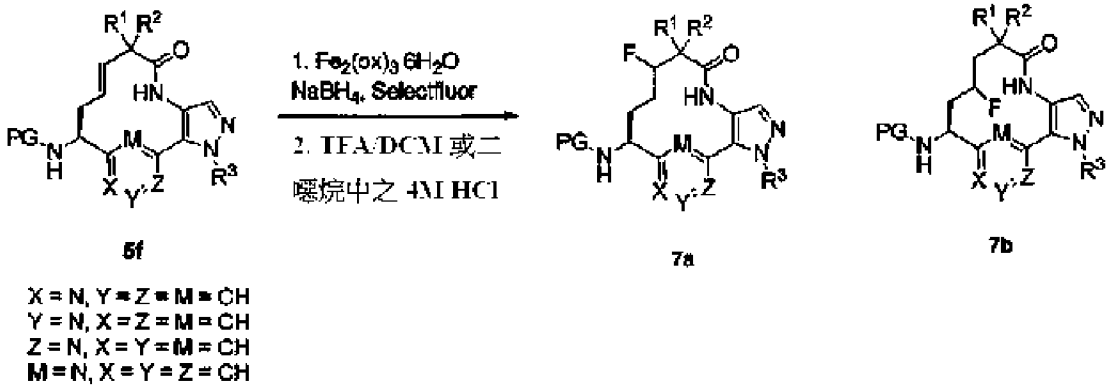
所選情形中，形成具有方案5中所示之吡唑區域化學之產物作為次要組份。

方案6



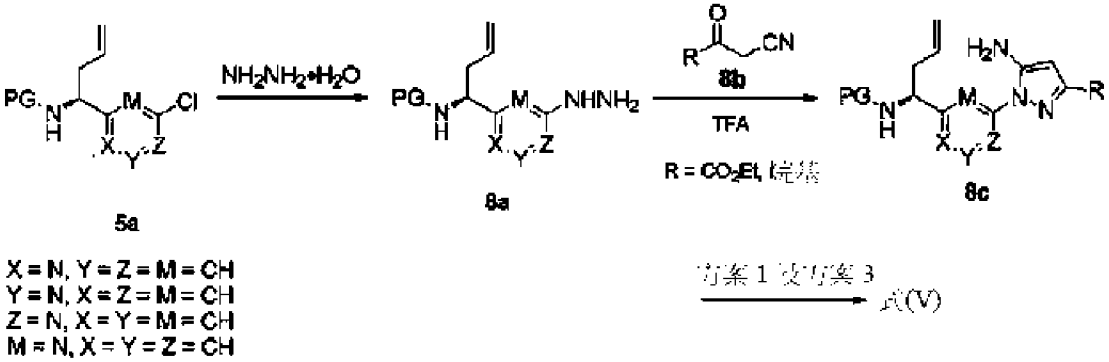
用於製備其中R^{1a}係-F之本發明化合物之中間體可根據方案7來製備。烯烴**5f**可經受氫氟化，產生多達4種異構烷基氟化物。在分離該等異構物後，藉由TFA或HCl之作用完成胺保護基團之去保護，如先前在方案3-5中所示。可根據方案1中所述之程序將中間體**7a**及**7b**處理為本發明化合物。

方案7



用於製備對應於式V之本發明化合物之中間體可根據方案8來製備。使氯吡啶**5a**與含水肼反應以生成經取代肼**8a**。此肼可在用α-氰基酮**8b**處理後環化，以產生胺基吡唑**8c**。可根據方案1及3中所述之程序將該等中間體(**8c**)處理為本發明化合物。

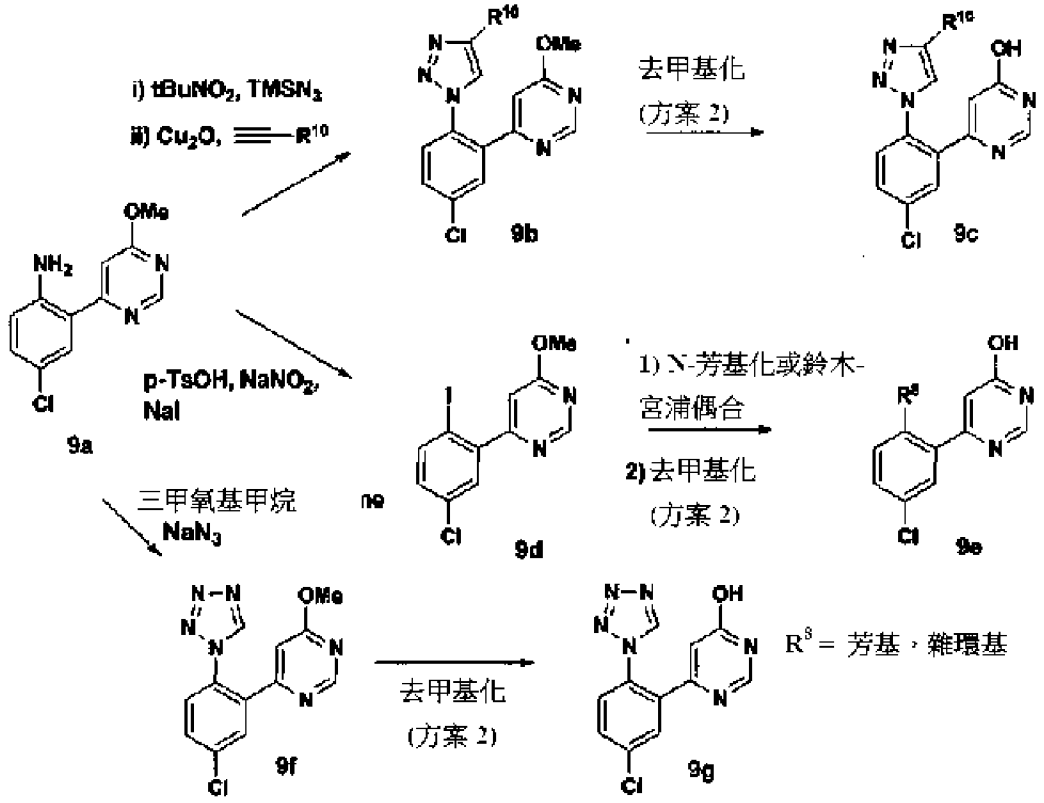
方案8



方案9闡述適宜取代之嘧啶-4-醇衍生物之合成，其中G^1係經取代苯基。可在一鍋式兩步驟序列中將苯胺**9a**轉化為適宜取代之三唑**9b**。特定而言，將苯胺**9a**原位轉化為芳基疊氮化物，之後在諸如Cu_2O等銅觸媒之存在下用適宜取代之炔烴進行環加成，以提供**9b**。根據方案2使**9b**去甲基化，提供嘧啶-4-醇衍生物**9c**。在R^{10}係三甲基矽基時，可在矽膠存在下在升溫下用NCS將矽基部分轉化為氯化物。可用*p*-TsOH、$NaNO_2$及NaI將苯胺**9a**轉化為碘化物**9d**。使碘化物**9d**經受多種N-芳基化或鈴木-宮浦偶合，之後進行根據方案2去甲基化，產生額外嘧啶-4-醇衍生物**9e**。在R^8係

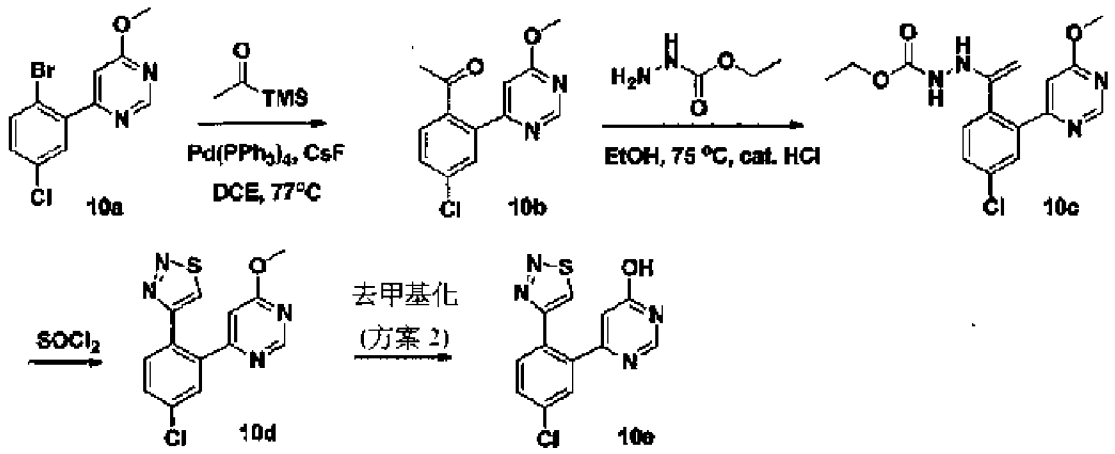
四唑時，中間體**9g**可藉由以下方式來製備：首先用三甲氧基甲烷及疊氮化鈉處理苯胺**9a**，之後根據方案2進行去甲基化。

方案9



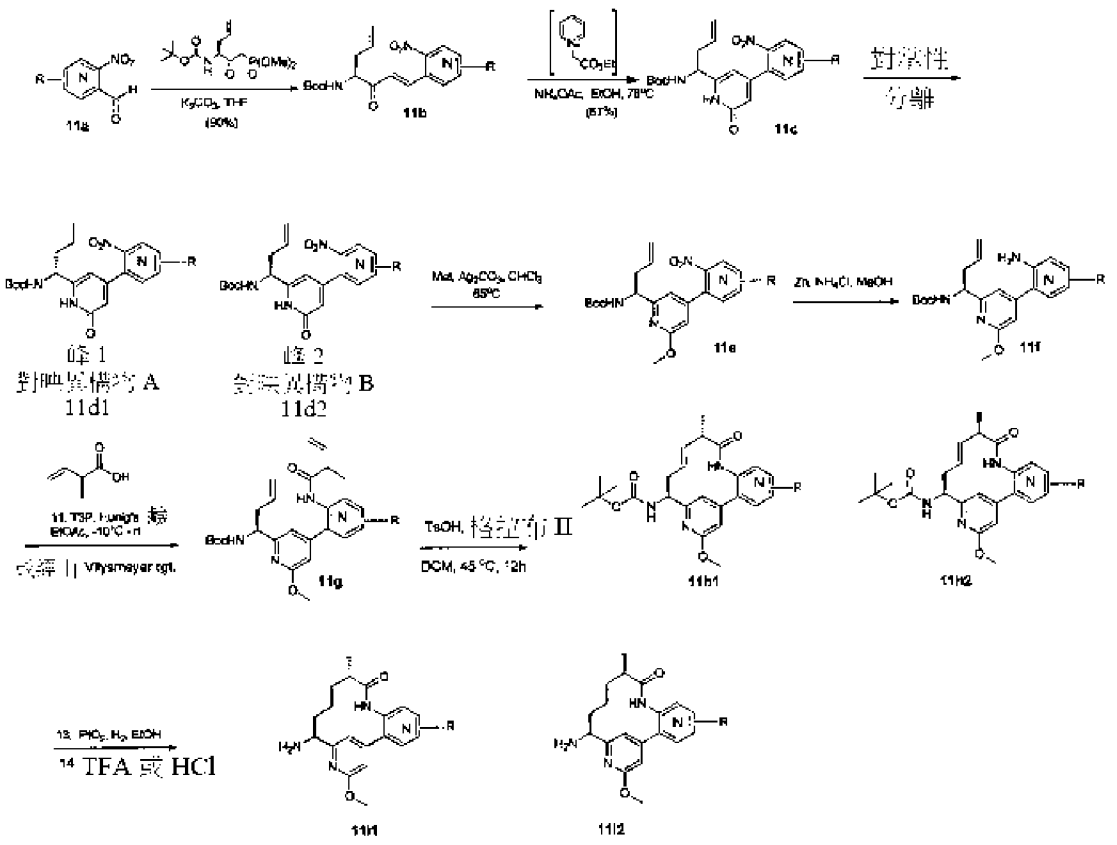
方案10闡述適宜取代之嘧啶-4-醇衍生物之合成，其中R^8係噻二唑。可藉由用Pd觸媒與1-(三甲基矽基)乙酮偶合將溴化物**10a**轉化為乙醯基化合物**10b**。可使**10b**與肼基甲酸乙酯反應以形成**10c**，其在用$SOCl_2$處理後產生噻二唑化合物**10d**。中間體**10e**可根據方案2藉由**10d**之去甲基化來獲得。

方案10



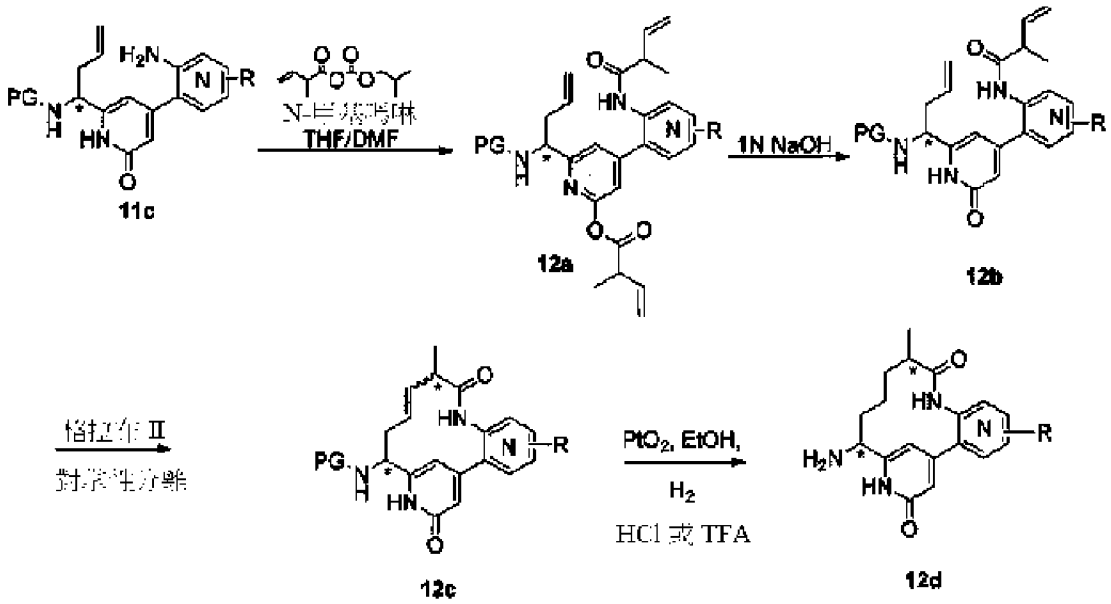
其中環A係甲氧基-吡啶之本發明化合物之代表性合成概述於方案11中。使用苯甲醛**11a**與(S)-第三丁基(1-(二甲氧基磷醯基)-2-側氧基己-5-烯-3-基)胺基甲酸酯(如先前所述合成)進行Horner-Wadsworth-Emmons反應，提供**11b**。然後，藉由用NH_4OAc處理使烯酮**11b**轉化為關鍵中間體**11c**，且藉由對掌性層析分離為**11d1**及**11d2**。對掌性分離產物**11d2**之甲基化產生2-甲氧基吡啶**11e**。硝基之Zn調介還原提供苯胺**11f**。藉由合成技術中已知之方法使苯胺**11f**與2-甲基丁-3-烯酸偶合，導致形成**11g**。以下環合歧化形成兩種異構物**11h1**及**11h2**。**11h1**及**11h2**之氫化及去保護產生關鍵中間體**11l1**及**11l2**，其可偶合以提供本發明化合物。

方案11

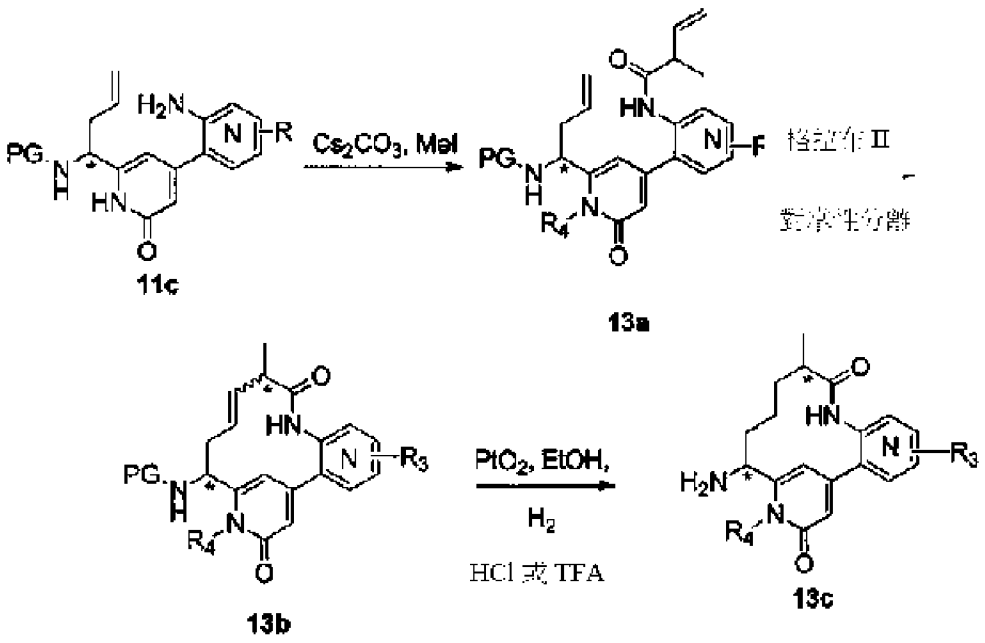


本發明之相應吡啶酮化合物亦可藉由方案12至14中概述之方法來製備。

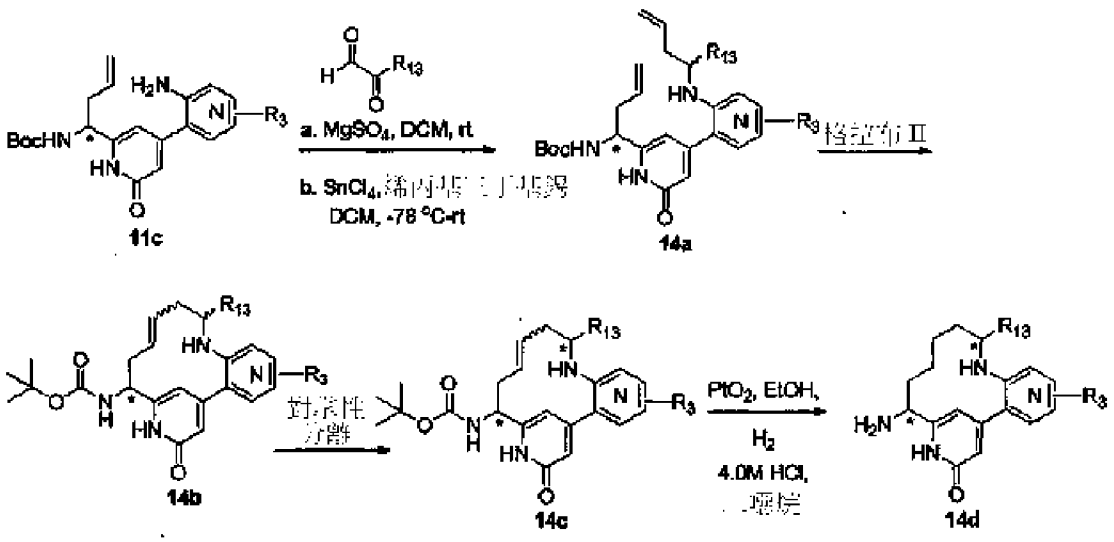
方案12



方案13

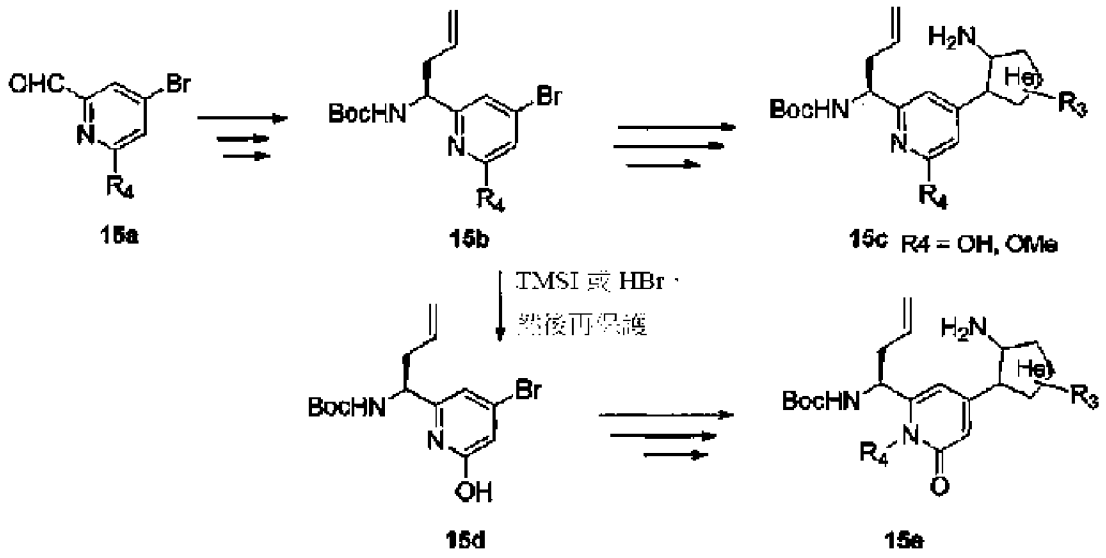


方案14



本發明之其他含唑化合物亦可經由方案15中所示之示意圖藉由遵循針對吡啶/單環系統概述之程序來獲得。

方案15



中間體及最終產物之純化係經由正相或反相層析來實施。除非另外指示，否則正相層析係使用預先充填之SiO_2柱以己烷及EtOAc或DCM及MeOH之梯度溶析來實施。反相製備型HPLC係使用C18管柱以溶劑A (90%水，10% MeOH，0.1% TFA)及溶劑B (10%水，90% MeOH，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A (90%水，10% ACN，0.1% TFA)及溶劑B (10%水，90% ACN，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A (98%水，2% ACN，0.05% TFA)及溶劑B (98% ACN，2%水，0.05% TFA，UV 220 nm)之梯度溶析，(或)使用SunFire Prep C18 OBD 5μ 30 × 100 mm，以0-100% B之25 min梯度溶析來實施。A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0.1。B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0.1。

除非另有所述，否則最終產物之分析係藉由反相分析型HPLC來實施。

方法A：Waters SunFire管柱(3.5 μm C18, 3.0 × 150 mm)。使用10-100%溶劑B運行12 min，然後100%溶劑B運行3 min之梯度溶析(0.5 mL/min)。溶劑A係(95%水，5%乙腈，0.05% TFA)且溶劑B係(5%水，95%乙腈，0.05% TFA，UV 254 nm)。

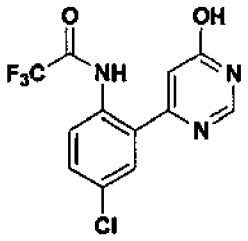
方法B：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含有10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含有10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3分鐘，然後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min。

方法C：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含有0.1% TFA；移動相B：95:5乙腈:水，含有0.1% TFA；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3分鐘，然後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min。

方法X：ZORBAX® SB C18管柱(4.6 × 75 mm)。使用0-100%溶劑B運行8 min，然後100%溶劑B運行2 min之梯度溶析(2.5 mL/min)。溶劑A係(90%水，10% MeOH, 0.02% H_3PO_4)且溶劑B係(10%水，90% MeOH, 0.02% H_3PO_4, UV 220 nm)。

中間體1

製備*N*-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



1A. 製備*N*-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

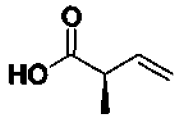
將Et_3N (2.1 mL, 15.3 mmol)添加至4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(3 g, 12.7 mmol)及TFAA (2.2 mL, 15.3 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中。將溶液於rt下攪拌1 h。然後將溶液濃縮至約15 mL體積並藉由正相矽膠層析(己烷-EtOAc梯度)純化，以產生呈白色粉末之*N*-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(4 g, 12.06 mmol, 95%產率)。

1B. 製備*N*-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

使*N*-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(3.2 g, 9.65 mmol)於HOAc (20 ml)及48% HBr水溶液(5.5 ml, 48.2 mmol)中之透明橙色溶液升溫至60℃並保持1.5 h。使反應物冷卻至rt並在真空中移除溶劑。將EtOAc (100 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液添加至殘餘物中。用EtOAc (50 mL)兩次萃取水性層。經$MgSO_4$乾燥合併有機層且濃縮。將殘餘物與Et_2O一起研磨並過濾，以產生呈白色粉末之*N*-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.2 g, 3.78 mmol, 39.2%產率)。

中間體2

製備(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸



2A. 製備(*R*)-4-苄基-3-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯基)噁唑啶-2-酮

在0℃下向2-甲基丁-3-烯酸(5.59 g, 55.9 mmol)及NMM (6.14 mL, 55.9 mmol)於THF (62 mL)中之溶液中逐滴添加特戊醯氯(6.87 mL, 55.9 mmol)。使反應混合物冷卻至-78℃，並攪拌約2 h。在單獨燒瓶中：在-78℃下向(*R*)-4-苄基噁唑啶-2-酮(8.25 g, 46.6 mmol)於THF (126 mL)中之溶液中逐滴添加己烷中之2.5 M nBuLi (20.49 mL, 51.2 mmol)。在35 min後，將此反應物經由套管轉移至第一反應物中。將反應混合物在-78℃下攪拌2 h，然後移除冷浴，並用飽和NH_4Cl淬滅反應。用水稀釋反應物，並用EtOAc (3×)萃取。用鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以產生黃色油(15 g)。藉由矽膠層析純化，提供呈無色油之(*R*)-4-苄基-3-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯基)噁唑啶-2-酮(6.59 g, 55%)。MS(ESI) *m/z:* 282.1 $(M+Na)^+$。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H), 6.03

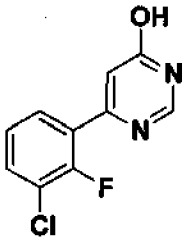
- 5.93 (m, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.29 (dd, *J*= 13.5, 3.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm。亦獲得呈白色固體之另一非鏡像異構物(*R*)-4-苄基-3-((*S*)-2-甲基丁-3-烯醯基)噁唑啶-2-酮(4.6 g, 38%)。MS(ESI) *m/z*: 260.1 $(M+H)^+$。

2B. 製備(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸

在0℃下向(*R*)-4-苄基-3-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯基)噁唑啶-2-酮(6.05 g, 23.33 mmol)於THF (146 mL)中之透明無色溶液中逐滴添加30% aq H_2O_2 (9.53 mL, 93 mmol)，之後添加2 N LiOH (23.33 mL, 46.7 mmol)。在30 min後，用25 mL飽和Na_2SO_3及25 mL飽和$NaHCO_3$淬滅反應。然後濃縮反應物以移除THF。用水稀釋殘餘物，並用$CHCl_3$ (3×)萃取。用濃HCl將水性層酸化至pH約3，然後將其用EtOAc (3×)萃取。合併EtOAc層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以提供呈無色油之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(2.15 g, 92%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

中間體3

製備6-(3-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

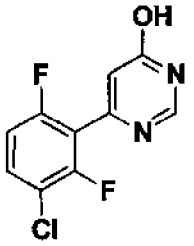


將含有6-氯嘧啶-4-醇(0.100 g, 0.766 mmol)、(3-氯-2-氟苯基)硼酸(0.534 g, 3.06 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.089 g, 0.077 mmol)之微波小瓶用Ar

吹掃數分鐘。然後添加脫氣甲苯(1.53 mL)及EtOH (1.53 mL)，之後添加DIEA (0.54 mL, 3.06 mmol)。將小瓶封蓋並將反應物在120℃下微波處理1 h。使所得透明橙色溶液冷卻至rt並形成沈澱物。藉由過濾移除黃色固體，用1:1甲苯/EtOH清洗。在濾液中形成沈澱物。藉由過濾收集固體，用冷1:1甲苯/EtOH清洗，風乾，且在真空下乾燥，以產生呈白色固體之6-(3-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.0357 g, 21%產率)。MS(ESI) *m/z:* 225.1 $(M+H)^+$及227.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br. s., 1H), 8.31 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J*=8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.36 (td, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (br. s, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -117.48。

中間體4

製備6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽



4A. 製備4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

將含有4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.0 g, 6.92 mmol)、(3-氯-2,6-二氟苯基)硼酸(1.996 g, 10.38 mmol)及第2代XPhos前觸媒(0.272 g, 0.346 mmol)之燒瓶用Ar吹掃數分鐘，然後添加脫氣THF (13.84 mL)及脫氣0.5 M K_3PO_4 (27.7 mL, 13.84 mmol)。在rt下劇烈攪拌所得混濁粉色反應混合物。在2 h後，用水稀釋反應物並用EtOAc (2×)萃取。合併有機層並用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生稱重1.5 g之橙棕色殘餘物。藉由正相層析純化產生呈灰白色固體之4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

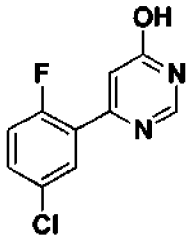
(0.242 g, 13.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 257.0 $(M+H)^+$及259.0 (M+2+H)。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.17 (td, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -115.84 (d, *J*=4.3 Hz), -116.49 (d, *J*=5.7 Hz)。

4B. 製備6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇

使4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.240 g, 0.935 mmol)於AcOH (9.35 mL)及48% HBr水溶液(5.29 mL, 46.8 mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在1 h後，使反應物冷卻至rt，然後將其濃縮，以產生黃色固體。添加Et_2O (10 mL)，產生懸浮液。藉由過濾收集固體，用Et_2O清洗，風乾，然後在真空下乾燥，以產生呈灰白色固體之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.258 g, 85%產率)。MS(ESI)*m/z*: 243.0 $(M+H)^+$及245.0 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, *J*=8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (td, *J*=9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=0.6 Hz, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -113.79 (d, *J*=4.3 Hz), -113.88 (d, *J*=5.7 Hz)。

中間體5

製備6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



5A.製備4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

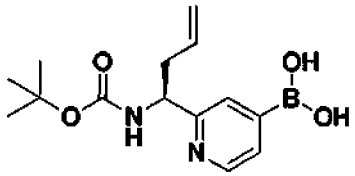
將含有於DME (10 mL)、EtOH (1.250 mL)及水(1.250 mL)中之4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.290 g, 2.007 mmol)、(5-氯-2-氟苯基)硼酸(0.35 g, 2.007 mmol)及Na_2CO_3 (0.213 g, 2.007 mmol)之微波小瓶用N_2吹掃數分鐘。然後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.082 g, 0.100 mmol)並將小瓶封蓋。將反應物在100℃下在微波中加熱1 h。然後用水稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，然後濃縮，以產生橙棕色殘餘物。藉由正相層析純化產生呈白色晶體之4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(400 mg, 84%產率)。MS(ESI) *m/z*: 239.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, *J*=10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

5B. 製備6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

使4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(300 mg, 1.257 mmol)於AcOH (12.57 mL)及48% HBr水溶液(7 mL, 61.9 mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在0.5 h後，使反應物冷卻至rt並在高真空下濃縮至乾燥。向殘餘物中謹慎地添加飽和$NaHCO_3$，以產生懸浮液。藉由過濾收集固體，用水、少量丙酮清洗，且風乾，以產生呈白色固體之6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(140 mg, 36.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 225.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (br. s., 1H), 8.33 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J*=6.6, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=11.1, 8.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H).

中間體6

製備(*S*)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸



6A. 製備4-氯-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]乙烯基]吡啶

向*S*-(-)-第三丁基-亞磺醯胺(0.856 g, 7.06 mmol)於DCM (14.1 mL)中之溶液中依序添加$CuSO_4$ (2.481 g, 15.54 mmol)及4-氯吡啶甲醛(1.0 g, 7.06 mmol)。在rt下攪拌所得白色懸浮液。在3 h後，經由CELITE®過濾棕色懸浮液，用DCM溶析，以產生透明棕色濾液。濃縮濾液產生稱重1.85 g之棕色油。藉由正相層析純化產生1.31 g呈透明黃色油之4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]乙烯基]吡啶。MS(ESI) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$。

6B. 製備(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

經30 min向$InCl_3$ (13.56 g, 61.3 mmol)於THF (170 mL)中之冷卻(0 - 5℃)混合物中逐滴添加Et_2O中之1 M烯丙基溴化鎂 (62 mL, 61.3 mmol)。使反應物升溫至rt。在rt下1 h後，添加氯-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]乙烯基]吡啶(10 g, 40.9 mmol)於EtOH (170 mL)中之溶液。在3 h後，在真空及50-55℃下濃縮反應物。在EtOAc (200 mL)與水(50 mL)之間分配粗材料並分離各層。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水性層。合併有機層並用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈黃色油之(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(13.5 g, 106%)。MS(ESI) *m/z*: 287.2 $(M+H)^+$。

6C. 製備(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(75 g, 261 mmol)溶解於MeOH (1500 mL)中。添加6 N HCl水溶液(750

mL, 4.5 mol)。將反應物在rt下攪拌3 h，然後濃縮。用水(2 L)稀釋殘餘物，用EtOAc (500 mL)洗滌。用飽和Na_2CO_3溶液鹼化水性層，然後用EtOAc (3 × 1 L)萃取。用水(1 L)及鹽水(1 L)洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空及50-55℃下濃縮，以產生粗產物(43 g, 90%)。MS(ESI) *m/z*: 183.2 $(M+H)^+$。將粗產物(42 g, 230 mmol)溶解於DCM (420 mL)中且添加Et_3N (32.1 mL, 230 mmol)，之後逐滴添加Boc_2O (53.4 mL, 230 mmol)。將反應物在rt下攪拌3 h。用DCM (1 L)稀釋反應物，用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。然後使用矽膠層析純化粗產物，以產生呈淺黃色固體之(*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯(61 g, 86%)。MS(ESI) *m/z*: 283.2 $(M+H)^+$。

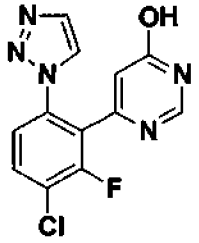
6D. 製備(S)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸鹽

向如在中間體23中所述製備之5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環己烷) (1.198 g, 5.30 mmol)及(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.54 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加KOAc (1.041 g, 10.61 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.289 g, 0.354 mmol)。將反應物用Ar吹掃10 min。然後密封反應混合物並在85℃下攪拌12 h。使反應混合物冷卻至rt，然後將其用EtOAc稀釋並用水洗滌。用EtOAc萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由反相層析純化提供呈白色固體之(*S*)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸鹽(1.1 g, 77%)。MS(ESI) *m/z*: 293.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J*=

5.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*= 5.8, 0.6 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J*= 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 1.40 (br. s., 9H) ppm。

中間體7

製備6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



7A.製備N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

向4-氯-3-氟苯胺(10.67 g, 73.3 mmol)及Na_2CO_3 (13.21 g, 125 mmol)於Et_2O (300 mL)中之冷卻(-10℃)懸浮液中逐滴添加TFAA (12.23 mL, 88 mmol)。使混合物升溫至rt過夜。用己烷(300 mL)稀釋混合物並過濾。用冰水、10% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈淺黃色固體之*N*-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(17 g, 96%產率)。MS(ESI)*m/z*: 242.1 $(M+H)^+$。

7B. 製備(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)硼酸

經15 min向*N*-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.500 g, 2.070 mmol)於THF (8.28 mL)中之冷卻(-78℃)透明無色溶液中逐滴添加己烷中之2.5 M nBuLi (1.74 mL, 4.35 mmol)，保持內部溫度低於-65℃。將所得透明黃色溶液在-78℃下攪拌10 min。經1 h使反應物升溫至-50℃。然後使反應物冷卻至-78℃並逐滴添加$B(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ (1.051 mL, 4.55 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌30 min，然後移除冰浴並使反應物升溫至rt且在rt下攪拌1 h。此後，使反應物冷卻至-5℃，然後藉由逐滴添加1.0 M HCl (5

mL)，之後添加水(5 mL)來淬滅。將所得混濁黃色反應混合物在rt下攪拌45 min。用EtOAc稀釋反應物並分離各層。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生淺橙色固體。在THF (10 mL)與0.5 M HCl (20 mL)之間分配固體並劇烈攪拌4 h。然後分離各層並濃縮透明無色水性層，以產生呈白色固體之(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)硼酸(0.1599 g, 34.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 189.9 $[M+H]^+$。

7C.製備4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

根據在中間體3中所述之程序使用(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)硼酸製備4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺。MS(ESI) *m/z*: 253.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=8.8, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*=3.0, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J*=8.9, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ-119.92 (s, 1F)。

7D. 製備4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸鹽

在微波小瓶中，向冷卻至0℃之CH_3CN (1.8 mL)中之4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.045 g, 0.177 mmol)添加亞硝酸異戊酯(0.036 mL, 0.266 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.035 mL, 0.266 mmol)。觀察到氣體逸出。在5 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt。在1 h後，添加三甲基矽基乙炔(0.076 mL, 0.532 mmol)。用微波蓋替代隔片並密封。將反應物在120℃下在微波中加熱總計4 h。將反應物濃縮至幾乎乾燥，然後藉由反相層析純化，以產生呈透明玻璃之4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(27 mg, 0.088 mmol)。MS(ESI) *m/z*: 306.3

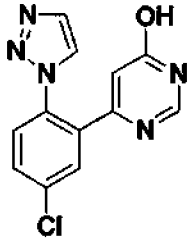
$(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -76.02 (s), -112.27 (s)。

7E. 製備6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

根據在中間體5針對合成6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇所述之程序，藉由用4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶替代4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 292.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, =1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H)。

中間體8

製備6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



8A. 製備4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

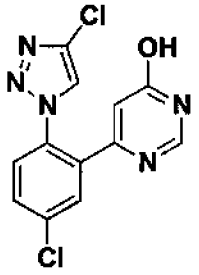
根據在中間體5中所述之程序，藉由用4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺替代(5-氯-2-氟苯基)硼酸來合成4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺。MS(ESI) *m/z*: 236.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

8B. 製備6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

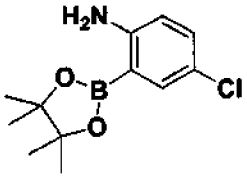
根據針對合成6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇所述之程序，藉由用4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺替代4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺來合成6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI)m/z: 274.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=0.9 Hz, 1H)。

中間體9

製備6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇



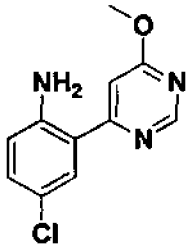
9A. 製備4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺



在20 mL微波小瓶中添加2-溴-4-氯苯胺(3 g, 14.53 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(5.53 g, 21.80 mmol)、KOAc (3.66 g, 37.3 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2加成物(0.32 g, 0.44 mmol)及DMSO (9 mL)。用N_2吹掃所得懸浮液，封蓋並在80℃下加熱22 h。使反應物冷卻至rt。添加水以溶解鹽，然後過濾反應物。將剩餘固體懸浮於DCM中並過濾不溶固體。濃縮濾液，然後藉由正相層析純化，以產生呈白色固體之4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(3.15 g, 86%產率)。MS(ESI) *m/z:*172.3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。^{1}H

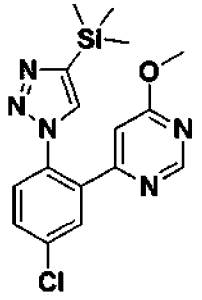
NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 1.34 (s, 12H)。

9B. 製備4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺



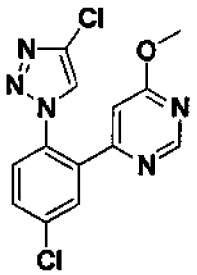
含有4-氯-6-甲氧基嘧啶(3.13 g, 21.62 mmol)、4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(7.31 g, 21.62 mmol)、Na_2CO_3 (2.29 g, 21.62 mmol)、DME (86 ml)、EtOH (10.81 ml)及水(10.81 ml)之RBF配備有冷凝器。將混合物用Ar吹掃數分鐘，然後添加$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2加成物(1.77 g, 2.16 mmol)。將反應物在90℃下加熱5 h。使反應物冷卻至rt，用水稀釋並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，濃縮並藉由正相層析純化，以產生呈黃色固體之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2.86 g, 56.1%產率)。MS(ESI) *m/z:* 236.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H)。

9C. 製備4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



在0℃下向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.5 g, 6.36 mmol)於ACN (90 ml)中之溶液中添加亞硝酸3-甲基丁基酯(1.28 ml, 9.55 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (1.26 ml, 9.55 mmol)。觀察到氣體逸出。在10分鐘後，移除冰浴，並使反應物升溫至rt。在1 h後，添加乙炔基三甲基矽烷(2.72 ml, 19.09 mmol)及Cu_2O (0.09 g, 0.64 mmol)並將反應物再攪拌1 h。在EtOAc及飽和NH_4Cl中分配反應物並分離各層。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化產生呈黃色固體之4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(2.13 g, 5.92 mmol, 93%產率)。MS(ESI) *m/z:* 360.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.20 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.32 - 0.28 (m, 9H)。

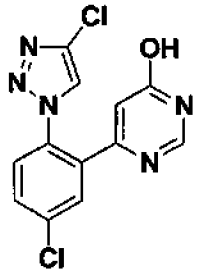
9D. 製備4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶



向4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.56 g, 4.33 mmol)於ACN (28.9 ml)中之溶液中添加NCS (2.03 g, 15.17 mmol)及矽膠(6.51 g, 108 mmol)。將反應物在80℃下攪拌1 h。然後，過濾反應物以移除矽膠並用EtOAc洗滌所收集矽膠。用水(2×)、鹽水洗滌濾液並濃縮。藉由正相層析純化產生呈黃色泡沫之4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶(0.90 g, 64.5%產率)。MS(ESI) *m/z:* 322.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J*=1.1 Hz,

1H), 7.75 (d, *J*=*2A* Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

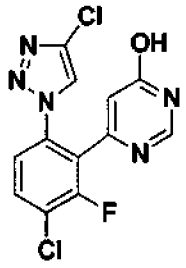
9E. 製備6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇



向4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶(900 mg, 2.79 mmol)於AcOH (6 ml)中之溶液中添加48% HBr水溶液(3 ml, 26.5 mmol)。將混合物在85℃下攪拌1 h。將反應物濃縮至乾燥，然後在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配。分離混合物並用EtOAc (2×)萃取水性層。合併有機層，濃縮，然後藉由正相層析純化殘餘物，以產生白色固體。將固體懸浮於Et_2O中，過濾並用Et_2O洗滌，以產生呈白色固體之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(610 mg, 70.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 308.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=0.9 Hz, 1H)。

中間體10

製備6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



10A.製備N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

在-10℃及N_2下向4-氯-3-氟苯胺(10.67 g, 73.3 mmol)及Na_2CO_3 (24.5 g, 125 mmol)於Et_2O (300 mL)中之懸浮液中逐滴添加TFAA (12.23 mL, 88 mmol)。使混合物升溫至rt，然後攪拌18 h。用己烷(300 mL)稀釋反應混合物並過濾。用冰水、10% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥，並濃縮。獲得呈淺黃色固體之N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(17 g, 96%產率)。MS(ESI) *m/z*: 242.1 $(M+H)^+$。

10B. 製備(6-胺基-3-氯-2-氟苯基)硼酸

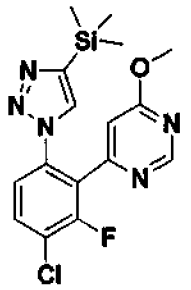
經15 min向N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(5 g, 20.70 mmol)於THF (69.0 ml)中之冷卻(-78℃)透明無色溶液中逐滴添加己烷中之2.5 M BuLi (16.56 ml, 41.4 mmol)，保持內部溫度低於-60℃。將所得透明黃色溶液在-78℃下攪拌10 min，然後經1 h使反應物升溫至-50℃。使所得透明棕色溶液冷卻至-78℃，然後逐滴添加$B(O\text{-}iPr)_3$ (10.51 ml, 45.5 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌10 min，然後移除冰浴並使反應物升溫至rt。將所得橙色懸浮液在rt下攪拌2 h，然後在冰浴中冷卻並用1 N HCl (40 ml)淬滅。使反應混合物升溫至40℃並保持1 h，然後冷卻至rt。用EtOAc稀釋反應物並分離各層。用鹽水洗滌有機層並濃縮。藉由正相層析純化提供(6-胺基-3-氯-2-氟苯基)硼酸(3 g, 76.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 190.1 $(M+H)^+$。

10C. 製備4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

反應係在350 ml耐壓瓶中進行。將4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.784 g, 12.34 mmol)、(6-胺基-3-氯-2-氟苯基)硼酸(3.3 g, 12.34 mmol)於甲苯(25 ml)及EtOH (25 ml)中之溶液用N_2吹掃數分鐘。添加DIEA (4.31 ml, 24.68 mmol)，之後添加$Pd(Ph_3P)_4$ (1.426 g, 1.234 mmol)。將燒瓶封蓋且將反

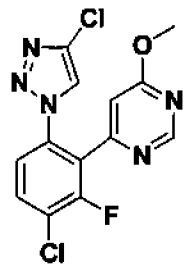
應物在120℃下加熱2 h，然後冷卻至rt，並濃縮。藉由正相層析純化提供呈黃色固體之4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2 g, 45.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 254.0 $(M+H)^+$。

10D. 製備4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶



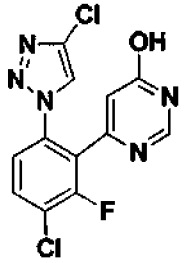
向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2.1 g, 8.28 mmol)於ACN (118 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中中添加亞硝酸異戊酯(1.67 ml, 12.42 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (1.63 ml, 12.42 mmol)。在10 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt。在2 h後，添加乙炔基三甲基矽烷(3.54 ml, 24.84 mmol)及Cu_2O (0.118 g, 0.83 mmol)，且將反應物在rt下攪拌1.5 h。然後用EtOAc稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由正相層析純化提供呈棕色固體之4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.71 g, 87%產率)。MS(ESI) *m/z*: 378.1 $(M+H)^+$。

10E. 製備4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶



在配備有攪拌棒及冷凝器之RBF中添加4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.71 g, 7.17 mmol)、NCS (3.35 g, 25.1 mmol)及矽膠(10.77 g, 179 mmol)，之後添加ACN (47.8 ml)。將反應物在80℃下加熱1 h，然後冷卻至rt。過濾反應物，並濃縮濾液。將殘餘物再溶解於EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，並濃縮。藉由正相層析純化提供呈黃色固體之4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(1.05 g, 43.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 340.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

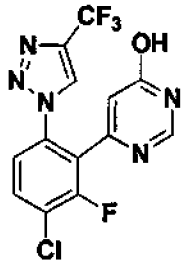
10F. 製備6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇.



使4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(1.05 g, 3.09 mmol)於HOAc (15.43 ml)及48% HBr水溶液(17.46 ml, 154 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃並保持3 h，然後冷卻至rt並濃縮。使黃色膠懸浮於EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$ (2×)、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。向殘餘物中添加Et_2O (10 ml)，且對所得懸浮液進行超音處理，然後過濾。用Et_2O (2 ml)清洗固體，抽吸風乾，以提供呈白色固體之6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.79 g, 78%產率)。MS(ESI) *m/z*: 326.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H)。

中間體11

製備6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



11A. 製備4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.2 g, 0.79 mmol)於ACN (11.26 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.16 mL, 1.18 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.16 mL, 1.18 mmol)。在10 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt。在2 h後，添加Cu_2O (0.011 g, 0.079 mmol)。將3,3,3-三氟丙-1-炔(0.5 mL, 0.79 mmol)氣體鼓泡通過反應物5 min，然後將反應物封蓋並在rt下攪拌。在1 h後，用EtOAc稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由正相層析純化提供呈黃色固體之4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.24 g, 81%產率)。MS(ESI) *m/z*: 374.3 $(M+H)^+$。

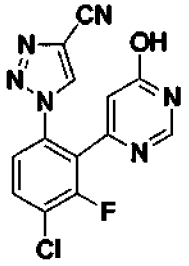
11B. 製備6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

將4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.1 g, 0.268 mmol)於HOAc (1.34 ml)及48% HBr水溶液(1.51 ml, 13.38 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃並保持3 h，然後冷卻至rt並濃縮。用EtOAc懸浮黃色膠，用飽和$NaHCO_3$ (2×)、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾並濃縮。向殘餘物中添加Et_2O (3 ml)且對所得懸浮液進行超音處理，然後過濾。用Et_2O (2 ml)清洗固體，抽吸風乾，以提供呈白色固體之6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.07 g, 72.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 360.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHZ, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H)。

中間體12

製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



12A. 製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1 g, 3.94 mmol)於ACN (56.3 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.79 ml, 5.91 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.79 ml, 5.91 mmol)。在10 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt且在rt下攪拌1h。隨後，添加丙炔醯胺(0.817 g, 11.83 mmol)及Cu_2O (0.056 g, 0.394 mmol)。在1 h後，用EtOAc稀釋黃色混濁反應物，並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生黃色固體。添加DCM (10 ml)並對所得混合物進行超音處理。過濾懸浮液並風乾固體。獲得呈黃色固體之1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(1.003 g, 73.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 349.0 $(M+H)^+$。

12B. 製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

向1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(1.003 g, 2.88 mmol)於EtOAc (13 ml)中之懸浮液中添加TEA (1.20 ml, 8.63 mmol)，之後逐滴添加T3P® (50%，於EtOAc中) (5.14 ml, 8.63 mmol)。將反應物在120℃下微波處理30 min，然後將其冷卻至rt。用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以提供棕色固體。藉由正相層析純化提供呈黃色固體之1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.815 g, 86%產率)。MS(ESI) *m/z:* 331.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=1.9, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

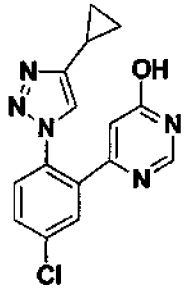
12C. 製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

在rt下向1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.81 g, 2.449 mmol)於ACN (16.33 ml)中之懸浮液中添加TMSI (2.00 ml, 14.70 mmol)，然後將透明溶液加熱至50℃。在18 h後，使反應物冷卻至rt。將反應物傾倒至10% $Na_2S_2O_3$溶液中並用EtOAc (3×)萃取。用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生殘餘物。將殘餘物懸浮於DCM (20 ml)中，過濾，並用DCM清洗固體，且風乾以提供呈白色固體之1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.73 g, 94%產率)。MS(ESI) *m/z*: 317.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m,

1H), 7.58 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -114.93 (s, 1F)。

中間體13

製備6-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽



13A. 製備4-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

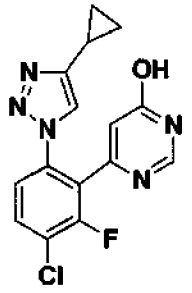
向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.100 g, 0.42 mmol)於ACN (6.06 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.086 ml, 0.64 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.084 ml, 0.64 mmol)。在10 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt，且將反應物在rt下攪拌1 h。隨後，添加乙炔基環丙烷(0.120 g, 1.27 mmol)及Cu_2O (6.07 mg, 0.042 mmol)。為燒瓶配備回流冷凝器並將反應物加熱至50℃且保持1 h，然後使反應物冷卻至rt。用DCM稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由正相層析及之後的反相層析純化提供呈黃色油之4-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.024 g, 17.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 328.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.35 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.96 (tt, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.88-0.81 (m,2H)。

13B. 製備6-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽。

使4-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.024 g, 0.073 mmol)於HOAc (0.73 ml)及48% HBr水溶液(0.41 ml, 3.66 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃並保持3 h，然後冷卻至rt並濃縮。將黃色膠懸浮於EtOAc中且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。向殘餘物中添加Et_2O (3 ml)，超音處理，並過濾。用Et_2O (2 ml)清洗固體，抽吸風乾，以提供呈黃色固體之6-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽(0.03 g, 100%產率)。MS(ESI) *m/z:* 314.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.11 -1.04 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 2H)。

中間體14

製備6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



14A. 製備4-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.100 g, 0.39 mmol)於ACN (5.6 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.079 ml, 0.59 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.078 ml, 0.59 mmol)。在10 min

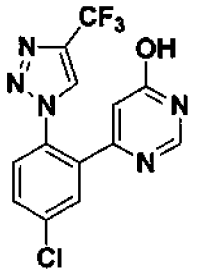
後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt。在1 h後，添加乙炔基環丙烷(0.112 g, 1.18 mmol)及Cu_2O (5.64 mg, 0.039 mmol)。為燒瓶配備回流冷凝器並將反應物加熱至50℃且保持1 h，然後使反應物冷卻至rt。用DCM稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由正相層析純化提供呈黃色油之4-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05 g, 36.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 346.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.76 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.90 (tt, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)。

14B. 製備6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

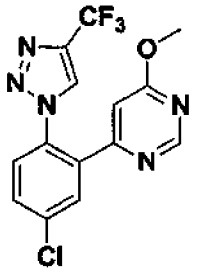
使4-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05 g, 0.145 mmol)於HOAc (1.45 ml)及48% HBr水溶液(0.82 ml, 7.23 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃並保持3 h，然後使反應物冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供呈黃色固體之6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.04 g, 83%產率)。MS(ESI) *m/z*: 332.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.50 - 6.47 (m, 1H), 1.97 (tt, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -115.39 (s)。

中間體15

製備6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇

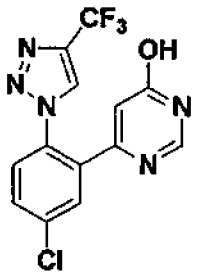


15A. 製備4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



在0℃下向如中間體9B中所述製備之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.0 g, 4.24 mmol)於ACN (60.6 ml)中之溶液中添加亞硝酸3-甲基丁基酯(0.86 ml, 6.36 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.84 ml, 6.36 mmol)。觀察到氣體逸出。在10分鐘後，移除冰浴，並使反應物升溫至rt。在2 h後，添加Cu_2O (61 mg, 0.42 mmol)，之後經5 min時間緩慢鼓泡3,3,3-三氟丙-1-炔氣體。再過10 min後，在DCM與飽和NH_4Cl之間分配反應物，然後分離各層。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化產生呈黃色固體之4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.46 g, 97%產率)。MS(ESI) *m/z*: 356.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -61.10 (s)。

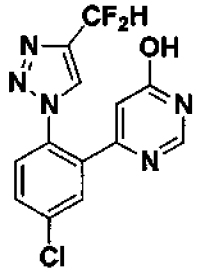
15B. 製備6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



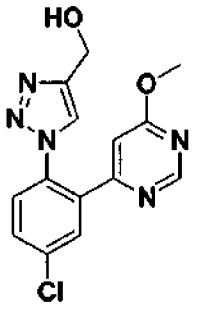
向4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.46 g, 4.10 mmol)於AcOH (10 ml)中之溶液中添加48% HBr水溶液(5 ml, 44.2 mmol)。將混合物在85℃下攪拌1 h。將反應物濃縮至乾燥，然後在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配。分離各層並用EtOAc (2×)萃取水性層。合併有機層並用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下減少溶劑直至開始形成某種固體為止。將所得懸浮液與Et_2O一起研磨。過濾固體並用Et_2O洗滌，以產生呈淺黃色固體之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(1 g, 71.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 342.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.79 -7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 6.45 (d, *J*=0.9 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ-62.61 (s)。

中間體16

製備6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇

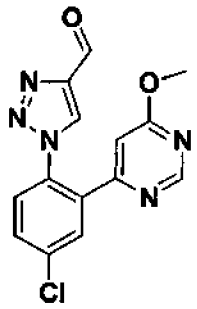


16A. 製備{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇



以與如在中間體9C中所述之針對製備4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶所述之程序類似之方式，藉由用炔丙醇(0.38 ml, 6.36 mmol)替代乙炔基三甲基矽烷來製備{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(0.44 g, 52.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 318.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.42 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=5.9Hz, 2H),3.93(s,3H)。

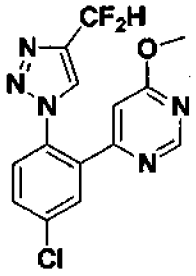
16B. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛



向{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(95 mg, 0.3 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加IBX (92 mg, 0.33 mmol)，且將反應物在rt下攪拌14 h。添加水及飽和$NaHCO_3$並用EtOAc (2×)萃取混合物。合併有機層，濃縮並藉由正相層析純化，以產生呈白色固體之1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(82 mg, 87%產率)。MS(ESI) *m/z*: 316.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.2 Hz,

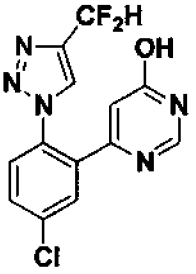
1H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

16C. 製備4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(427 mg, 1.35 mmol)於DCM (30 ml)中之溶液中添加DAST (0.54 ml, 4.1 mmol)並將反應物在rt下攪拌過夜。用水淬滅反應且用DCM萃取。濃縮有機層並藉由正相層析純化，以產生呈黃色固體之4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(441 mg, 97%產率)。MS(ESI) *m/z*: 338.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.89 (t, *J*=54.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ-112.40 (s)。

16D. 製備6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇

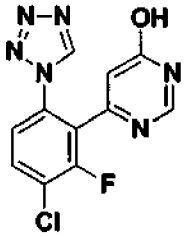


以與如在中間體9E所述之針對製備6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇所述之程序類似之方式，藉由用4-{5-氯-2-[4-(二氟甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(441 mg, 1.31 mmol)替代4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶來製備6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(370 mg, 88%產率)。MS(ESI) *m/z*: 324.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.92 (t, *J*=54.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=0.7 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -112.69 (s)。

中間體17

製備6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇



17A. 製備4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

向溶解於AcOH (3 mL)中之4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(300 mg, 1.183 mmol)添加三甲氧基甲烷(377 mg, 3.55 mmol)，在rt下攪拌。在30 min後，添加NaN_3 (231 mg, 3.55 mmol)且在rt下攪拌16 h。向反應混合物中添加水並形成沈澱物。過濾混合物以收集固體殘餘物，且用EtOAc萃取濾液，並用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生粗固體，然後將該粗固體與所收集之初始固體殘餘物合併。藉由正相層析純化粗材料，以提供4-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(367 mg, 100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 307.08 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd,

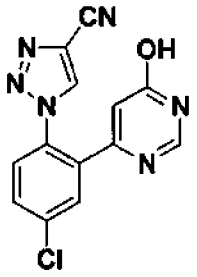
J=8.7, 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=1.9, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

17B. 製備6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

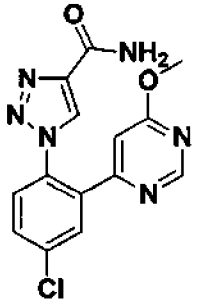
向4-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(50 mg, 0.163 mmol)、NaI (244 mg, 1.630 mmol)溶解於ACN (1.6 ml)中之溶液中添加TMSCl (0.2 ml, 1.630 mmol)。將所得反應混合物在rt下攪拌23 h。向反應混合物中添加CELITE®，過濾漿液並濃縮所收集有機物以產生粗固體。藉由正相層析來純化，之後與Et_2O一起研磨，提供呈白色固體之6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(46 mg, 96%產率)。MS(ESI) *m/z*: 293.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H)。

中間體18

製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

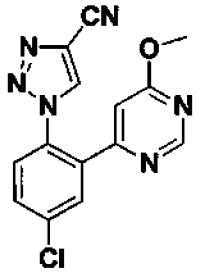


18A. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



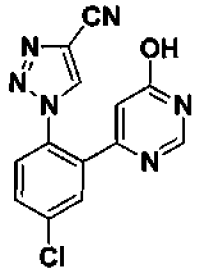
以與如在中間體9C中所述之針對製備4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶所述之程序類似之方式，藉由用丙-2-炔醯胺(176 mg, 2.55 mmol)替代乙炔基三甲基矽烷來製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(300 mg, 80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 331.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 6.53 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H)。

18B. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(91 mg, 0.28 mmol)及TEA (115 µl, 0.83 mmol)於EtOAc (6.88 ml)中之懸浮液中逐滴添加T3P® (50%，於EtOAc中) (0.49 ml, 0.83 mmol)。將反應物在120℃下微波處理1 h。添加額外TEA (115 µl, 0.83 mmol)及T3P® (50%，於EtOAc中) (0.49 ml, 0.83 mmol)並將反應物在120℃下再微波處理30 min。用EtOAc稀釋反應物並用水、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化產生呈白色固體之1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(91 mg, 100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 313.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H),4.00(s, 3H)。

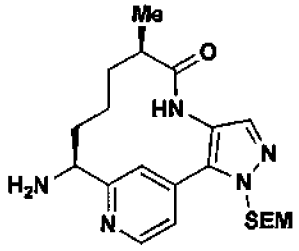
18C. 製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



在rt下向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(91 mg, 0.29 mmol)於ACN (3 mL)中之懸浮液中添加TMSI (0.2 mL, 1.47 mmol)，且將溶液在50℃下加熱15 h。將反應物傾倒至10% $Na_2S_2O_3$及飽和$NaHCO_3$中，然後用EtOAc (3×)萃取。用鹽水洗滌合併有機層。在靜置時，自有機層沈澱出固體。過濾固體並用EtOAc清洗且風乾，以產生呈白色固體之1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(60 mg, 69.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 299.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H)。

中間體19

製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1 (18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



19A. 製備4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑

在0℃下向4-硝基-1H-吡唑(5.0 g, 44.2 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加N-環己基-N-甲基環己胺(0.948 mL, 4.43 mmol)，之後逐滴添加SEM-Cl (12.55 mL, 70.7 mmol)。然後使反應混合物逐漸升溫至rt並攪

拌過夜。濃縮反應混合物並藉由正相層析純化，以產生呈透明油之4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(2.4 g, 21%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 0.99 -0.90 (m, 2H), 0.05 - -0.03 (m, 9H)。

19B. 製備(S)-(1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯

向N_2沖洗之耐壓小瓶中添加如在中間體23中所述製備之(*S*)-苄基(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸酯(1.9 g, 6.00 mmol)、如在中間體41A中所述製備之4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.6 g, 6.60 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.323 g, 0.90 mmol)、PvOH (0.209 mL, 1.80 mmol)及K_2CO_3 (2.48 g, 17.9 mmol)。然後向上述混合物中添加N,N-二甲基乙醯胺(45 mL)並將小瓶用N_2吹掃5 min。然後向此混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (0.135 g, 0.600 mmol)。再次用N_2吹掃反應混合物。密封小瓶並在120℃下在微波中加熱1 h。使反應混合物冷卻至rt並在10% LiCl水溶液(15 mL)與EtOAc (30 mL)之間分配。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水性層並用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層且經$MgSO_4$乾燥。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈棕色油之(S)-(1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯(1.92 g, 58%產率)。MS(ESI) *m/z*: 524.2 $(M+H)^+$。

19C. 製備(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯

在40℃下加熱如在中間體41B中所述製備之(S)-(1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲

酸苄基酯(1.92 g, 3.68 mmol)於MeOH (20 mL)及AcOH (2 mL)中之溶液。然後向上述透明溶液中緩慢添加Zn (0.481 g, 7.35 mmol，3部分(50:25:25%))，且在相同溫度下攪拌5 min。藉由LCMS監測反應混合物，且一旦完成，向冷卻反應混合物中添加2.0 g K_2CO_3 (1 g用於1 mL AcOH)及2 mL水。將反應混合物攪拌5 min，然後經CELITE®墊過濾並濃縮，以產生粗產物。然後在EtOAc (30 mL)與飽和$NaHCO_3$ (15 mL)溶液之間分配粗產物。分離有機層並經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈淺黃色油之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯(1.15 g, 63%產率)。MS(ESI) *m/z*: 494.4 $(M+H)^+$。

19D. 製備((S)-1-(4-(4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加如在實例41C中所述製備之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯(1.15 g, 2.33 mmol)及EtOAc (15 mL)之溶液。使溶液冷卻至-10℃並添加如在中間體2中製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(350 mg, 3.49 mmol)、吡啶(0.564 mL, 6.99 mmol)及T3P® (2.77 mL, 4.66 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h時間。添加水(20 mL)及EtOAc (20 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (20 mL)萃取水性層。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析來純化，產生((S)-1-(4-(4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1-((2-(三甲基

矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯(1.12 g, 79%產率)。MS(ESI) *m/z*: 576.4 $[M+H]^+$。

19E. 製備N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸苄基酯

向N_2沖洗之250 mL 3頸RBF中添加如在中間體41D中所述製備之((S)-1-(4-(4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸苄基酯(1.12 g, 1.945 mmol)於DCE (18 mL)中之溶液。將溶液用Ar噴射15 min。以一份添加第二代格拉布觸媒(662 mg, 0.778 mmol)。將反應混合物在120℃下在微波中加熱30 min。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，以產生呈褐色固體之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸苄基酯(477 mg, 42%產率)。MS(ESI) *m/z*: 548.3 $[M+H]^+$。

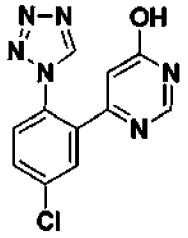
19F. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將Pd/C (0.93 g, 0.871 mmol)添加至250 mL Parr氫化燒瓶中，該燒瓶含有如在中間體41E中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸苄基酯(477 mg, 0.871 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液。用N_2吹掃燒瓶並加壓至55 psi H_2，且將其攪拌4 h。經由CELITE®墊過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之

(9R,13S)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(245 mg, 64%產率)。MS(ESI) *m/z*: 416.4 $[M+H]^+$。

中間體20

製備6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇



20A. 製備4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.507 g, 2.151 mmol)溶解於AcOH (5.4 ml)中之溶液中添加三甲氧基甲烷(0.685 g, 6.45 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌30 min。此後，添加NaN_3 (0.420 g, 6.45 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌16 h。添加水以形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，並用EtOAc萃取濾液，然後將其用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生粗固體。藉由正相層析純化合併固體殘餘物，以提供呈灰白色固體之4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.59 g, 95%產率)。MS(ESI) *m/z*: 289.08 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

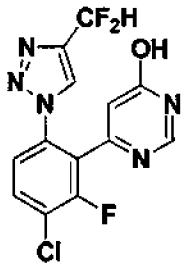
20B. 製備6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

向4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.59 g, 2.044 mmol)、NaI (3.06 g, 20.44 mmol)於ACN (20.44 ml)中之溶液中添加

TMSCl (2.6 ml, 20.44 mmol)，且將反應物在rt下攪拌16 h。將CELITE®添加至反應混合物中，過濾漿液並濃縮，以產生粗固體混合物。藉由正相層析純化固體，然後自EtOAc重結晶，以產生呈白色固體之6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(370 mg, 66%產率)。MS(ESI) *m/z*: 275.08 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br. s., 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 6.48 (d, *J*=0.7 Hz, 1H)。

中間體21

製備6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



21A. 製備(1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇

向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.058 g, 4.17 mmol)於ACN (59.6 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.84 ml, 6.26 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.82 ml, 6.26 mmol)。在10 min後，移除冷浴，且使反應物升溫至rt。添加炔丙醇(0.75 ml, 12.51 mmol)及Cu_2O (0.060 g, 0.42 mmol)。在1 h後，用EtOAc稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由正相層析純化粗產物，以產生呈黃色泡沫之(1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(0.8 g, 57.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H),

7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.18 (t, *J*=6.1 Hz, 1H)。

21B. 製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛

向(1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(0.8 g, 2.38 mmol)於DMSO (9.53 ml)中之溶液中添加IBX (0.734 g, 2.62 mmol)，且在rt下攪拌反應物。在18 h後，添加水及飽和$NaHCO_3$並用EtOAc (2×)萃取反應混合物。合併有機層，且經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化提供呈白色固體之1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(0.64 g, 80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 334.4 $(M+H)^+$. ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

21C. 製備4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

向1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(0.3 g, 0.9 mmol)於DCM (24 ml)中之溶液中添加DAST (0.54 ml, 4.09 mmol)。將反應物在rt下攪拌22 h。向反應物中添加水並用DCM萃取所得混合物。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化提供呈白色固體之4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.256 g, 80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 356.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.94 (t,

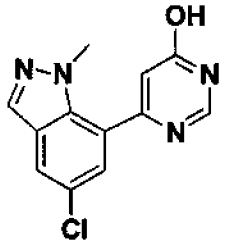
J=1.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.69 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。

21D. 製備6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

使4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.256 g, 0.72 mmol)於HOAc (3.6 ml)及48% HBr水溶液(4.07 ml, 36.0 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃並保持3 h，然後使反應物冷卻至rt並濃縮。使黃色膠懸浮於EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$ (2×)、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。使殘餘物懸浮於Et_2O (3 ml)中，超音處理，並過濾。用Et_2O (2 ml)清洗固體，抽吸風乾，以提供呈黃色固體之6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.23 g, 94%產率)。MS(ESI) *m/z*: 342.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 6.58 (t, *J*=1.2 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -114.68 (s), -115.20 (s)。

中間體22

製備6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇



22A. 製備7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吲唑

在rt下向7-溴-5-氯-1H-吲唑(5.0 g, 21.60 mmol)及K_2CO_3 (14.93 g, 108 mmol)於DMSO (24.91 ml)中之溶液中添加CH_3I (1.62 ml, 25.9 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。用水稀釋反應物，且經由Buchner漏斗過濾所得固體，用水洗滌，並在真空下乾燥。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析分離區域異構物，且自管柱溶析之第一異構物係7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吲唑(2.83 g, 53.4%)，如藉由^{1}H NMR及負性NOE所確認。MS(ESI) *m/z*: 245 $(M+H)^+$及247 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H)。

22B. 製備5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑

在rt下向7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g, 4.07 mmol)於二噁烷(20.37 ml)中之攪拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (1.190 g, 4.68 mmol)及KOAc (1.839 g, 18.74 mmol)。用Ar吹掃反應物(3×)。添加Pd(dppf)Cl_2 DCM錯合物(0.266 g, 0.326 mmol)，再次用Ar吹掃反應物，並加熱至90℃。在攪拌過夜後，使反應混合物冷卻至rt，用水稀釋，用EtOAc (3×)萃取，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析純化粗殘餘物，以產生呈在靜置時緩慢固化之油之5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑(0.47 g, 39.4%產率)。MS(ESI) *m/z*: 293.0 $(M+H)^+$及295.0 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.40 (s, 12H)。

22C. 製備5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑

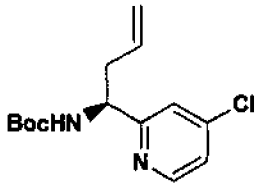
向大型微波小瓶中添加於DME (5.56 ml)/EtOH (0.696 ml)中之4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.201 g, 1.391 mmol)、5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑(0.407 g, 1.391 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.70 ml, 1.391 mmol)。將混合物用Ar吹掃數分鐘，添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.114 g, 0.139 mmol)，然後在90℃下加熱。在4 h後，使反應混合物冷卻至rt，用水稀釋，並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生橙棕色殘餘物。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析來純化粗材料，以產生呈固體之5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑(0.382, 100%)。MS(ESI) *m/z*: 275.1 $(M+H)^+$及277.1 $(M+2+H)^+$。

22D. 製備6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

使5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑(0.382 g, 1.391 mmol)於AcOH (3 ml)及48% HBr水溶液(1.639 ml, 14.49 mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在3 h後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中並用飽和$NaHCO_3$洗滌。用額外EtOAc萃取水性層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。用Et_2O懸浮所得固體，過濾，且在真空下乾燥，以產生呈白色固體之6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(0.085 g, 23.5%)。MS(ESI) *m/z*: 261.0 $(M+H)^+$及263.0 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

中間體23

製備N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯



23A. 製備4-氯-2-[(E)-2-[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]乙烯基]吡啶

向*S*-(-)-第三丁基-亞磺醯胺(0.856 g, 7.06 mmol)於DCM (14.13 mL)中之溶液中依序添加$CuSO_4$ (2.481 g, 15.54 mmol)及4-氯吡啶甲醛(1.0 g, 7.06 mmol)。在rt下攪拌白色懸浮液。在3 h後，經由CELITE®過濾棕色懸浮液，用DCM溶析，以產生透明棕色濾液。濃縮產生稱重1.85 g之呈棕色油之粗產物。藉由正相層析純化產生呈透明黃色油之N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.31 g)。MS(ESI) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$。

23B. 製備(*R*)-N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

經30 min向$InCl_3$ (13.56 g, 61.3 mmol)於THF (170 mL)中之冷卻(0-5℃)混合物中逐滴添加Et_2O中之1 M烯丙基溴化鎂(62 mL, 61.3 mmol)。使反應物升溫至rt。在1 h後，將4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]乙烯基]吡啶(10 g, 40.9 mmol)於EtOH (170 mL)中之溶液添加至反應混合物。在2-3 h後，在真空及50-55℃下濃縮反應物。在EtOAc (200 ml)與水(50 ml)之間分配粗材料並分離各層。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。合併有機層並用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈黃色油之(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(13.5 g, 106%)。MS(ESI) *m/z*: 287.2 $(M+H)^+$。

23C. 製備(1*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺

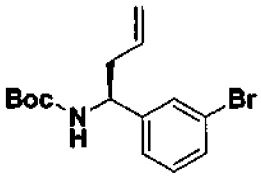
將(R)-N-[(1*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(75 g, 261 mmol)溶解於MeOH (1500 mL)中。添加6 N HCl (750 ml, 4.5 mol)。將反應物在rt下攪拌2-3 h，然後濃縮。用水(2 L)稀釋殘餘物，用EtOAc (500 ml)洗滌。用飽和Na_2CO_3水溶液鹼化水性層，然後萃取至EtOAc (3 × 1 L)中。用水(1 L)及鹽水(1 L)洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空及50-55℃下濃縮，以產生(1*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺(43g, 90%)。MS(ESI) *m/z*: 183.2 $(M+H)^+$。

23D. 製備N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將(1*S*)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺(42g, 230 mmol)溶解於DCM (420 mL)中，添加Et_3N (32.1 mL, 230 mmol)，之後逐滴添加BOC_2O (53.4 mL, 230 mmol)。將反應物在rt下攪拌2-3 h。用過量DCM (1 L)稀釋反應物，用水(500 ml)及鹽水(500 ml)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。使用矽膠層析純化粗產物，以產生呈淺黃色固體之N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(61 g, 86%)。MS(ESI) *m/z*: 283.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, 1H), 7.26-7.16 (dd, 2H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.59 (bs, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.76 (bs, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

中間體24

製備N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯



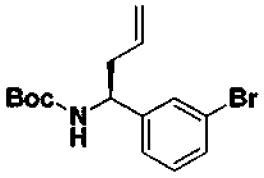
24A. 製備(R)-*N*-[(1E)-(3-溴苯基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向3-溴苯甲醛(7.8 g, 42.2 mmol)中添加於DCM (211 ml)中之(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.11 g, 42.2 mmol)、Cs_2CO_3 (20.60 g, 63.2 mmol)，並將所得反應混合物攪拌5天。然後用鹽水(50 ml)及DCM (50 ml)分配反應混合物。用DCM (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化產生呈琥珀色油之(R)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.8 g, 97%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 9H)。MS(ESI) *m/z*: 290 $(M+H)^+$。

24B. 製備(R)-*N*-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向3頸燒瓶中冷卻至0℃之THF (190 ml)中之(*R*)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.8 g, 40.9 mmol)添加烯丙基溴化物(3.90 ml, 45.0 mmol)及In (6.58 g, 57.3 mmol)。在rt下攪拌18 h後，將反應物加熱至50℃且保持6 h，然後在rt下攪拌18 h。經由CELITE®過濾反應混合物並用水(100 ml)淬滅濾液。在水性層中形成黏稠透明凝膠狀材料。用EtOAc (4 × 75 ml)萃取有機物。用鹽水洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生呈透明油之(R)-*N*-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(9.6 g, 71%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, *J*=1.8 Hz, 1H),7.41 (dt, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 4.46 (ddd, *J*=8.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 9H)。

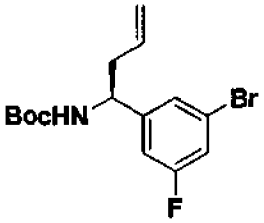
24C. 製備*N*-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯



向於MeOH (300 ml)中之(R)-*N*-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(9.6 g, 29.1 mmol)添加濃HCl (4 ml)。在3 h後，濃縮反應物並將殘餘物溶解於DCM (300 ml)中，冷卻至0℃，然後添加DCM (20 ml)中之TEA (16.20 ml, 116 mmol)及Boc_2O (6.75 ml, 29.1 mmol)。在18 h後，添加額外Boc_2O (1 g)並將反應物攪拌4 h。用水(100 ml)淬滅反應並用DCM (3 × 50 ml)萃取。用鹽水(50 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化產生呈白色固體之N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(7.3 g, 77%)。MS(ESI) *m/z*: 326.08 $(M+H)^+$。

中間體25

製備N-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯



25A. 製備(*R*)-N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向溶解於DCM (200 mL)中之3-溴-5-氟苯甲醛(25 g, 123 mol)中添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.96 g, 123 mol)及Cs_2CO_3 (40.2 g, 123 mol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜。此後，過濾反應混合物並濃縮，以產生黃色油。使用用己烷及EtOAc溶析之120 g矽膠ISCO管柱純化黃色油，以產生呈黃色油之(*R*)-N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亞甲基]-2-甲基丙烷-

2-亞磺醯胺(35 g, 93%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 1.20 (s, 9H)。LCMS *m/z* 306.1 (M+H)。

25B. 製備(*R*)-N-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在大型3頸RB燒瓶中將N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亞甲基]-2,2-二甲基丙醯胺(35 g, 114 mol)溶解於THF (500 mL)中，並用Ar沖洗。使溶液冷卻至0℃並添加In粉(18.4 g, 160 mol)，之後逐滴添加烯丙基溴化物(15.2 g, 126 mol)。將反應物在0℃下攪拌2 h，然後移除冰浴並將反應混合物在rt下攪拌過夜。用水(2 L)淬滅反應並經由CELITE®過濾凝膠狀材料。將濾液濃縮為油性物質。將粗材料溶解於水(2 L)中並用EtOAc (4 × 200 mL)萃取有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生油。經由矽膠ISCO管柱純化油性液體且用DCM/MeOH溶析，以提供呈半固體物質之(*R*)-N-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(34.9 g, 88%產率)。LCMS *m/z* 348.2 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 -7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.46 - 5.42 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

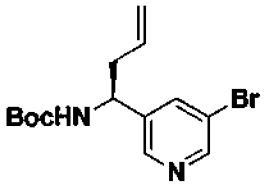
25C. 製備N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯

向(R)-N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(21.9 g, 100 mol)溶解於MeOH (100 mL)中之冷卻0℃溶液中逐滴添加濃HCl (50 mL)，然後將反應物在0℃下攪拌48 h。此後，濃縮反應混合物，以產生白色固體物質。將殘餘物溶解於水(1 L)中並用EtOAc (2 ×

200 mL)萃取有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮為棕色油(11.5 g)。用NaOH鹼化水性層並用EtOAc (2 × 300 mL)萃取有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮為棕色油(18 g)。將合併油溶解於DCM (500 mL)中並向其中添加Boc_2O (22 g)，之後添加TEA (15 mL)並將反應混合物在rt下攪拌過夜。濃縮反應混合物並經由330g矽膠Isco管柱用己烷及EtOAc溶析來純化，以產生白色固體。將白色固體與己烷一起研磨並藉由過濾收集沈澱物，以產生N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯(29.5 g, 87%產率)。

中間體26

製備N-[(1*S*)-1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯



26A. 製備(*R*)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

將5-溴菸鹼醛(6.6g, 35.9 mmol)溶解於DCM (200 mL)中。向溶液中添加Cs_2CO (11.68g, 35.9 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.34 g, 35.9 mol)，然後將反應混合物在rt下攪拌過夜。過濾無機物並濃縮濾液，以提供呈油之(*R*)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10.4g, 100%產率)。LCMS *m/z* = 291.3。

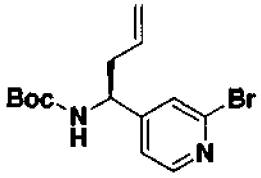
26B. 製備(*R*)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0℃下向(*R*)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10.36 g, 35.8 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加In粉(5.76 g, 50.2 mmol)，之後添加烯丙基溴化物(3.72 mL, 43.0 mmol)。密封反應混

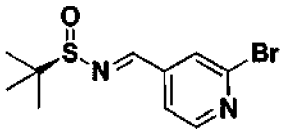
合物並在0℃下劇烈攪拌1 h，然後升溫至rt並攪拌過夜。用形成細粒之鋁金屬使反應物逐漸自淺黃色變為黃綠色變為深黃綠色。墨綠色異質溶液之LCMS顯示期望產物峰及質量。經由CELITE®墊過濾溶液並用EtOAc洗滌。濃縮溶液，以提供黃色固體物質。將固體溶解於MeOH (100 mL)中並添加4 N HCl於二噁烷(25 mL)中之溶液。在rt下攪拌所得溶液。在6 h後，添加濃HCl (1 mL)並繼續攪拌1 h。濃縮反應混合物，以產生黃色固體。將固體溶解於THF及二噁烷及DCM之混合物(1:1:1, 200 mL)中。向此溶液中添加TEA (20 mL)，之後添加Boc_2O (8.1 g, 37.1 mmol)並將反應混合物攪拌過夜。LCMS確認形成期望產物。向反應混合物中添加水(200 mL)並經由CELITE®墊過濾混合物，且用EtOAc (200 mL)洗滌。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水性層。經$MgSO_4$乾燥合併有機層，過濾並濃縮以產生紅棕色油。經由80 g矽膠ISCO管柱純化粗材料且用己烷及EtOAc溶析。獲得呈淺黃色半固體物質之(*R*)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.3 g, 36.7%產率)。LCMS *m/z* 327.1 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 2H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 2.60 - 2.44 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 9H)。

中間體27

製備N-[(1*S*)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

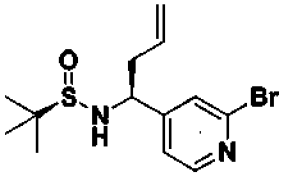


27A. 製備(*R*)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



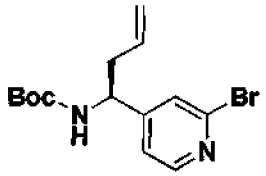
經10 min向(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(13.03 g, 108 mmol)及Cs_2CO_3 (52.5 g, 161 mmol)於DCM (400 ml)中之攪拌懸浮液中添加2-溴吡啶-4-甲醛(20 g, 108 mmol)。然後將反應混合物在rt下攪拌18.5 h。濃縮反應混合物並用EtOAc (50 ml)稀釋殘餘物且用鹽水(3 × 20 ml)洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾並濃縮濾液。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈白色固體之(*R*)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27.2 g, 87%)。MS(ESI) *m/z*: 289-291.0 $(M+H)^+$。

27B. 製備(*R*)-N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-磺醯胺



向(*R*)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.73 g, 2.52 mmol)及In (0.435 g, 3.79 mmol)於THF (6 ml)中之溶液中緩慢添加3-溴丙-1-烯(0.458 g, 3.79 mmol)並將所得溶液在60℃下加熱18 h。冷卻反應混合物，經由CELITE®過濾並濃縮濾液。向殘餘物中添加EtOAc (100 ml)及5% $NaHCO_3$水溶液(1 L)且立即形成乳液。經由紙過濾懸浮液。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色液體之(*R*)-N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(0.62 g, 74%)。MS(ESI) *m/z*: 331-333.0 $(M+H)^+$。

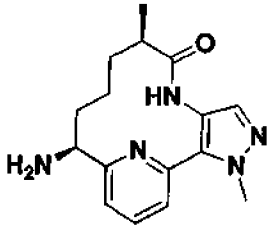
27C. 製備N-[(1*S*)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯



向(*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.38 g, 4.17 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl (5.21 mL, 20.83 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1.5 h，然後濃縮。向所得殘餘物中添加ACN (10 ml)、TEA (5.8 ml, 41.7 mmol)及Boc_2O (1.818 g, 8.33 mmol)。在18 h後，濃縮反應混合物並在EtOAc中吸收殘餘物，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化所得殘餘物，以提供呈淺黃色油之N-[(1*S*)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.80 g, 58.7%)。MS(ESI) *m/z*: 324-326.1 $(M+H)^+$。

中間體28

製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



28A. 製備(*S*)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.712 g, 14.13 mmol)於DCM (61.4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (6.91 g, 21.19 mmol)及6-氯吡啶甲醛(2.0 g, 14.13 mmol)。在rt下攪拌所得白色懸浮液。在17 h後，過濾反應物。用EtOAc (100 ml)稀釋濾液並用鹽水(3 × 50 mL)洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機

層，過濾並濃縮，以產生呈黃色油之(*S*)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.58g, 100%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=7.9, 0.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 10H)。

28B. 製備(S)-N-[(1S)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，及

28C. 製備(S)-N-[(1R)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向(*S*)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.73 g, 7.07 mmol)及In (0.92 g, 10.60 mmol)於THF (17.7 ml)中之混合物中緩慢添加3-溴丙-1-烯(0.92 g, 10.60 mmol)。將反應物在60℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt，經由CELITE®過濾並濃縮濾液。使用己烷及EtOAc，藉由正相層析純化所得殘餘物，產生呈棕色半固體之5.6:1之(*S*)-N-[(1*S*)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺:(*S*)-N-[(1R)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.42 g, 58%)。MS(ESI) *m/z*: 287.4 $(M+H)^+$。

28D. 製備(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物A)，及

28E. 製備(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物B)

向N_2沖洗之耐壓小瓶中添加5.6:1之(*S*)-N-[(1S)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺:(*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.18 g, 7.60 mmol)、如在中間體32A中

所述製備之1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.966 g, 7.60 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.954 g, 2.66 mmol)、PvOH (0.300 ml, 2.58 mmol)、K_2CO_3 (3.62 g, 26.2 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.341 g, 1.52 mmol)及DMF (15.2 mL)。用Ar吹掃小瓶。密封小瓶並在120℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt，在水與EtOAc之間分配，並分離各層。用EtOAc (3×)萃取水性層，且合併並濃縮有機層。使用正相層析純化粗產物，之後藉由反相層析第二次純化，以產生(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物A) (0.275 g, 13%)，MS(ESI) *m/z*: 274.4 $(M+H)^+$；及(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物B) (1.2 g, 57%)；MS(ESI) *m/z*: 274.4 $(M+H)^+$。

28F. 製備N-[(1*S*)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將(1*S*)-1-(6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺(非鏡像異構物B) (1.2 g, 3.18 mmol)溶解於MeOH (5 mL)及二噁烷(25 ml)中。添加二噁烷中之4 N HCl (4.8 ml, 19.1 mmol)。將反應物在rt下攪拌3 h，然後濃縮。將殘餘物與甲苯共蒸發，溶解於DCM (40 mL)中，且冷卻至0℃。添加TEA (4.43 mL, 31.8 mmol)，之後添加BOC_2O (0.738 mL, 3.18 mmol)。將反應物在0℃下攪拌15 min，然後使反應物升溫至rt。在2 h後，用DCM稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，並濃縮。藉由正相層析純化產生呈橙色油之N-[(1*S*)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(393 mg, 33%產率)。MS(ESI) *m/z*: 374.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s,

1H), 7.84 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 - 2.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

28G. 製備N-[(1*S*)-1-[6-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(1*S*)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(393 mg, 1.05 mmol)於MeOH (6.4 mL)中之溶液中添加AcOH (0.64 mL)。將反應混合物加熱至45℃，然後逐份添加Zn粉(206 mg, 3.16 mmol)。在1 h後，添加額外Zn (198 mg)。在反應完成後，將混合物冷卻至rt，在DCM與飽和$NaHCO_3$之間分配，並分離各層。用DCM (2×)萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生呈黃色泡沫之N-[(1*S*)-1-[6-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(343 mg, 95%產率)。MS(ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.70 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 2H), 4.89 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 9H)。

28H. 製備N-[(1*S*)-1-(6-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向EtOAc (3.33 ml)中之N-[(1*S*)-1-[6-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(343 mg, 0.999 mmol)中添加如在中間體2中所述製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(0.150 g, 1.498 mmol)

於EtOAc (1 ml)中之溶液。將混合物冷卻至0℃並添加吡啶(0.24 ml, 3.0 mmol)，之後添加50% T3P®於EtOAc中之溶液(1.19 ml, 1.50 mmol)。在2 h後，在飽和$NaHCO_3$與EtOAc之間分配反應物，並分離各層。用EtOAc (2×)萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，然後濃縮。藉由正相層析純化產生呈黃色固體之N-[(1S)-1-(6-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(360 mg, 85%)。MS(ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 6.01 (ddd, *J*=17.4, 10.0, 7.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.57 (m, 1H), 5.35 - 5.04 (m, 5H), 4.91 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 1.54 -1.30 (m, 12H)。

28I. 製備N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將N-[(1*S*)-1-(6-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(140 mg, 0.329 mmol)於EtOAc (25 ml)中之溶液用Ar吹掃20 min。添加第二代格拉布觸媒(0.112 g, 0.132 mmol)並將反應混合物在80℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt且濃縮。藉由正相層析，然後藉由反相層析純化。用飽和$NaHCO_3$使含有期望產物之部分呈鹼性(pH約8)，然後濃縮。在水與EtOAc之間分配殘餘物，並分離各層。用DCM (3×)及EtOAc (3×)萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(96 mg, 66%產

率)。MS(ESI) *m/z*: 398.2 $(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.55 (dd, *J*=15.7, 7.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 3H), 3.15 (五重峰，*J=73* Hz, 1H), 2.84 - 2.56 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 12H)。

28J. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯，及

28K. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-2(6),4-二烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

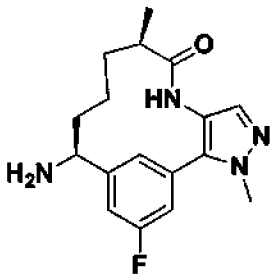
將N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.096 g, 0.024 mmol)於EtOH (4 ml)中之溶液在20 psi H_2下在PtO_2 (20 mg)存在下氫化20 h。過濾混合物，用MeOH及EtOAc洗滌。濃縮濾液，然後藉由反相層析純化，以在中和各部分及萃取後產生N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-2(6),4-二烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 20.4%產率)，MS(ESI) *m/z*: 406.2 $(M+H)^+$；及N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(68 mg, 70.5%產率)，MS(ESI) *m/z*: 400.2 $(M+H)^+$。

28L. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.035 g, 0.088 mmol)於DCM (0.5 ml)中之溶液中添加TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)。在攪拌1 h後，將反應混合物濃縮至乾燥，且與CH_3CN共蒸發。藉由溶解於MeOH中中和殘餘物，通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)，並濃縮濾液，以產生呈透明玻璃之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 57%產率)。MS(ESI) *m/z*: 300.5 $(M+H)^+$。

中間體29

製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



29A. 製備N-[(1*S*)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.19 g, 0.552 mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.070 g, 0.552 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.059 g, 0.166 mmol)、特戊酸(0.019 ml, 0.166 mmol)、K_2CO_3 (0.229 g, 1.656 mmol)中添加DMF (1.1 ml)，並用Ar吹掃混合物。添加$Pd(OAc)_2$ (0.025 g, 0.110 mmol)並將反應物在120℃下加熱18 h。在水(15 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20

ml)萃取水性層。用鹽水(15 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈黃色油之N-[(1*S*)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.123 g, 57%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.22 -7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dt, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H)。

29B. 製備*N*-(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向冷卻至0℃之溶解於丙酮(5 ml) /水(1 ml)中之*N*-[(1*S*)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.123 g, 0.315 mmol)添加NH_4Cl (0.084 g, 1.575 mmol)及Zn (0.206 g, 3.15 mmol)。移除冰浴。在3 h後，過濾反應物並在水(10 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配濾液。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生*N*-[(1*S*)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.105 g, 92%).MS(ESI) *m/z*: 361.08 $(M+H)^+$。

29C. 製備*N*-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向於EtOAc (0.58 ml)中之N-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.105 g, 0.291 mmol)添

加於0.3 ml EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(0.035 g, 0.350 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加休尼格鹼(0.153 ml, 0.874 mmol)，之後添加50% T3P®於EtOAc中之溶液(0.347 ml, 0.583 mmol)。在4 h後，用飽和$NaHCO_3$ (5 ml)及EtOAc (5 ml)分配反應物。用EtOAc (2 × 10 ml)萃取水性層。用鹽水(5 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈黃色泡沫之期望產物(53.0 mg, 41%)。MS(ESI) *m/z*: 443.5 $(M+H)^+$。

29D. 製備N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.053 g, 0.120 mmol)於脫氣DCE (10 ml)中之溶液在微波中在第二代格拉布觸媒(0.041 g, 0.048 mmol)存在下加熱至120℃並保持30 min。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析直接純化反應混合物，以產生呈深色固體之N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(27.0 mg, 54%)。MS(ESI) *m/z*: 415.4 $(M+H)^+$。

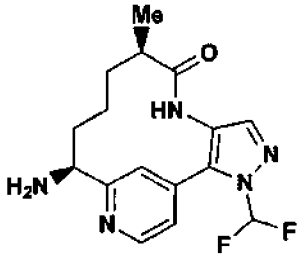
29E. 製備(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.027 g, 0.065 mmol)於EtOH (3 ml)中之溶液在PtO_2 (5 mg)存在下氫化6

h。此後，經由CELITE®過濾反應物並將濾液濃縮為N-[(9R,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(19 mg)。藉由將材料溶解於3 ml 50% TFA/DCM中來移除Boc保護基團。在2 h後，濃縮反應混合物並在DCM及MeOH中吸收殘餘物，且經由鹼性柱過濾。濃縮濾液提供呈深色固體之(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19 mg, 92%)。MS(ESI) *m/z*: 317 .4 $(M+H)^+$。

中間體30

製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



30A. 製備1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑

將Cs_2CO_3 (14.41 g, 44.2 mmol)懸浮於4-硝基-1H-吡唑(5.00 g, 44.2 mmol)及DMF (40 mL)之溶液中。在加熱至120℃並保持5 min後，經20 min以10等份添加固體2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(13.48 g, 88 mmol)。在再加熱10 min後，反應完成。將添加至含有100 mL水之分液漏斗中並用Et_2O (2 × 50 mL)萃取。濃縮合併有機層。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化產生呈透明無色油之1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(6.99 g, 42.9 mmol, 97%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.39 - 7.05 (t, *J*= 60 Hz, 1H)。

30B. 製備(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之500 mL RBF中添加如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(10 g, 35.4 mmol)、如在中間體30A中所述製備之1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(6.34 g, 38.9 mmol)及二噁烷(100 mL)。將溶液用N_2鼓泡5 min並添加$Pd(OAc)_2$ (0.40 g, 1.7 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(1.27 g, 3.5 mmol)、K_2CO_3 (14.7 g, 106 mmol)及PvOH (1.08 g, 10.61 mmol)。將反應混合物用N_2鼓泡5 min，然後加熱至100℃並保持3 h。添加水(200 mL)。然後用EtOAc (2 × 200 mL)萃取反應混合物。用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化產生呈黃色油之(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(12.91 g, 31.5 mmol, 89%產率)。MS(ESI) *m/z*: 410.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (dd, *J*=5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 6.91 (t, *J*=58 Hz, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.92 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.67 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.46 (br. s., 9H)。

30C. 製備(S)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向100 mL 3頸RBF中添加(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.78 g, 1.90 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液及NH_4Cl (1.02 g, 19 mmol)於水(3 mL)中之溶

液。向溶液中添加Fe (0.53 g, 9.49 mmol)。將反應混合物加熱至65℃並保持3 h。添加水(50 mL)。在冷卻至rt後，經由CELITE®墊過濾混合物並用MeOH (200 mL)清洗。濃縮濾液。在EtOAc (100 mL)與水(100 mL)之間分配殘餘物。分離有機相，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化產生呈油之(S)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.585 g, 1.54 mmol, 81%產率)。MS(ESI) *m/z*: 380.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (dd, *J*=5.0, 0.7 Hz, 1H),7.43(s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 - 6.97 (t, *J*=58 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 4.87 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.65 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 9H)。

30D. 製備((S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加(S)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(5 g, 13.18 mmol)及EtOAc (50 mL)之溶液。使溶液冷卻至-10℃並添加如在中間體2中製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(1.72 g, 17.13 mmol)、吡啶(4.26 mL, 52.7 mmol)及T3P® (23.54 mL, 39.5 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h時間。添加水(30 mL)及EtOAc (30 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (30 mL)萃取水性層。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化產生((S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺

基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(5.69 g, 12.33 mmol, 94%產率)。MS(ESI) *m/z*: 462.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (dd, *J*=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.32 (t, *J*=59 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.20 (s, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 2H), 5.12 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.48 - 1.43 (s, 9H), 1.33 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

30E. 製備N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之2 L 3頸RBF中添加((S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3 g, 6.50 mmol)於EtOAc (1300 mL)中之溶液。將溶液用Ar噴射15 min。以一份添加第二代格拉布觸媒(1.38 g, 1.63 mmol)。將反應混合物加熱至回流並保持24 h。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，以產生呈褐色固體之*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.13 g, 4.91 mmol, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 434.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.27 (t, *J=5S* Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

30F. 製備*N*-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將Pd/C (0.60 g, 0.570 mmol)添加至250 mL Parr氫化燒瓶中，該燒瓶含有*N*-[(9*R*, 10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.46 g, 5.68 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液。將燒瓶用N_2吹掃並加壓至55 psi H_2，將其攪拌18 h。經由CELITE®過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之*N*-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.17 g, 88%產率)。MS(ESI) *m/z*: 436.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 1H), 1.88 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 9H), 1.15 (d, *J*=18.2 Hz, 2H), 0.83 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

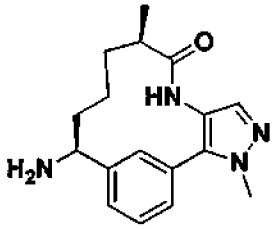
實例30G. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將二噁烷中之4 N HCl (3.88 mL, 15.5 mmol)添加至*N*-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.25 g, 5.2 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中。將反應物在rt下攪拌2 h。在冰浴中冷卻反應物，並添加MeOH中之7 N NH_3 (13.3 mL, 93.0 mmol)。在5 min後，用CH_2Cl_2 (80 mL)稀釋反應物並過濾所形成固體。濃縮濾液，以產生

(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.3 g, 3.88 mmol, 75%產率)。MS(ESI) *m/z*: 336.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*=10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.53 -1.36 (m, 2H), 1.16 - 1.00 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

中間體31

製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，鹽酸鹽



31A. 製備*N*-[(1*S*)-1-[3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(2 g, 6.13 mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.779 g, 6.13 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.659 g, 1.839 mmol)、特戊酸(0.213 ml, 1.839 mmol)、K_2CO_3 (2.54 g, 18.39 mmol)中添加DMF (9 ml)。將混合物用Ar吹掃10 min並添加$Pd(OAc)_2$ (0.275 g, 1.226 mmol)。將反應物在120℃下加熱15 h。在水(50 ml)與EtOAc (50 ml)之間分配反應物且經由紙過濾溶液並分離各層。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(50 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正

相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之(S)-(1-(3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.186 g, 3.18 mmol, 51.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 371.1 $(M-H)^+$。

31B. 製備*N*-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向冷卻至0℃之丙酮(5 ml) /水(1 ml)中之*N*-[(1S)-1-[3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.097 g, 0.260 mmol)添加NH_4Cl (0.070 g, 1.302 mmol)及Zn (0.170 g, 2.60 mmol)。移除冰浴。在3 h後，過濾反應物並在水(10 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配濾液。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供*N*-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(76.6 mg, 86%).MS(ESI) *m/z*: 343.2 $(M+H)^+$。

31C. 製備*N*-[(1*S*)-1-(3-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向EtOAc (0.58 ml)中之*N*-[(1*S*)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.076 g, 0.222 mmol)中添加0.3 mL EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.027 g, 0.266 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加休尼格鹼(0.116 ml, 0.666 mmol)，之後添加50% T3P®於EtOAc中之溶液(0.264 ml, 0.444 mmol)。在3 h後，用飽和$NaHCO_3$ (5 ml)及EtOAc (5 ml)分配反應物。用EtOAc (2 × 10 ml)萃取水性層。用鹽水(5 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，

過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之*N*-[(1*S*)-1-(3-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(69 mg, 73%)。MS(ESI) *m/z*: 425.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (br. s., 1H), 5.96 - 5.85 (m, 1H), 5.69 (ddt, *J*=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 4H), 4.95 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 9H), 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

31D. 製備*N*-(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

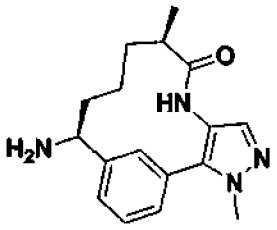
將*N*-[(1*S*)-1-(3-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.069 g, 0.163 mmol)於脫氣DCE (10 ml)中之溶液在微波中在第二代格拉布觸媒(0.055 g, 0.065 mmol)存在下加熱至120℃並保持30 min。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析直接兩次純化反應混合物，以提供呈深色固體之期望*N*-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(33 mg, 51.2%)。MS(ESI) *m/z*: 397.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 5.63 (ddd, *J*=15.1, 9.4, 5.6 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.89 (dd, *J*=15.2, 8.8 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.93 -

3.86 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.53 - 1.32 (m, 9H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

31E. 製備*N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.089 g, 0.224 mmol)於EtOH (5 ml)中之溶液在55 psi之H_2氣氛下氫化3 h。經由小型CELITE®塞過濾反應混合物並用EtOH/MeOH/DCM清洗，以產生呈白色固體之*N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(89 mg, 99%)。MS(ESI) *m/z*: 399.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ 7.53 -7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (br. s., 1H), 1.93 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (br. s., 9H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.96 (br. s., 1H)。

31F. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽

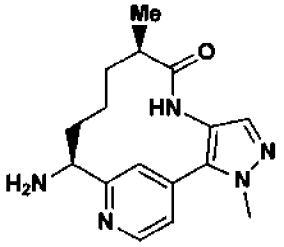


經5 h用二噁烷(3 ml)中之4 N HCl使*N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(88 mg, 0.221 mmol)去保護。濃縮反應物，以提供呈

深色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽(70 mg, 95%)。MS(ESI) *m/z*: 299.08 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 -7.58 (m, 3H), 4.46 (dd, *J*=12.0, 4.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.45 - 3.26 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.58 (td, *J*=14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 1H)。

中間體32

製備(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



32A. 製備1-甲基-4-硝基-1H-吡唑

向4-硝基-1H-吡唑(2.5 g, 22.11 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (0.973 g, 24.32 mmol)並將混合物在rt下攪拌5 min。然後向此懸浮液中添加CH_3I (1.382 mL, 22.11 mmol)並在rt下攪拌過夜。然後，用EtOAc (2 × 25 mL)稀釋反應混合物並用鹽水(25 mL)洗滌。濃縮有機層，之後使用正相層析純化，以產生呈白色固體之1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.9 g, 80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

32B. 製備(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之耐壓小瓶中添加如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 10.61 mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.348 g, 10.61 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(1.141 g, 3.18 mmol)、PvOH (0.369 ml, 3.18 mmol)、K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol)及DMF (21 mL)。將反應混合物用N_2吹掃5 min並添加$Pd(OAc)_2$ (0.476 g, 2.122 mmol)。用N_2吹掃反應混合物。密封小瓶並在120℃下加熱4 h。使反應混合物冷卻至rt並在10% LiCl水溶液(15 mL)與EtOAc (30 mL)之間分配。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水性層並用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈棕色油之(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 29%產率)。MS(ESI) *m/z*: 374.4 $(M+H)^+$。

32C. 製備(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 3.21 mmol)於MeOH (10 mL)及AcOH (1 mL)中之溶液加熱至40℃。然後向上述透明溶液中以3份(50:25:25%)緩慢添加Zn (0.420 g, 6.43 mmol)並在40℃下攪拌5 min。藉由LCMS監測反應混合物，且一旦完成，使溶液冷卻至rt，並添加K_2CO_3及1 mL水。將反應混合物攪拌5 min，然後經由CELITE®墊過濾並濃縮，以產生粗產物。在EtOAc (30 mL)與飽和$NaHCO_3$ (15 mL)之間分配粗產物。分離有機層並經$MgSO_4$乾燥。使用正相層析純化粗產物，以產生呈淺棕色油之(*S*)-(1-

(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.88 g, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 344.4 $(M+H)^+$。

32D. 製備((*S*)-1-(4-(1-甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(620 mg, 1.805 mmol)及EtOAc (15 mL)之溶液。使溶液冷卻至-10℃並添加如在中間體2中製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(271 mg, 2.71 mmol)、吡啶(0.437 mL, 5.42 mmol)及T3P® (2.149 mL, 3.61 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h時間。添加水(15 mL)及EtOAc (15 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (15 mL)萃取水性層。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化產生((*S*)-1-(4-(1-甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.26 g, 34%產率)。MS(ESI) *m/z*: 426.5 $[M+H]^+$。

32E. 製備N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之250 mL 3頸RBF中添加((*S*)-1-(4-(1 -甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(266 mg, 0.625 mmol)於DCE (18 mL)中之溶液。將溶液用Ar噴射15 min。以一份添加第二代格拉布觸媒(213 mg, 0.250 mmol)。將反應混合物在微波中加熱至120℃並保持30 min。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，以產生呈褐色固體之

N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(60 mg, 23%產率)。MS(ESI) *m/z*: 398.4 $[M+H]^+$。

32F. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將Pd/C (0.016 g, 0.015 mmol)添加至100 mL Parr氫化燒瓶中，該燒瓶含有N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.151 mmol)於EtOH (6 mL)中之溶液。將燒瓶用N_2吹掃並加壓至55 psi H_2，且將其攪拌5 h。經由CELITE®墊過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(48 mg, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 400.5 $[M+H]^+$。

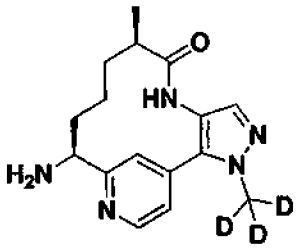
32G. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(48 mg, 0.120 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.6 mL, 7.79 mmol)且將反應物在rt下攪拌1.5 h。然後濃縮反應混合物，以產生呈棕色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮雙三氟乙酸鹽(63 mg, 94%產率)，然後將其溶解於MeOH (1 mL)中，以產生透明棕色溶液。將溶液添加至預清洗之AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用

MeOH溶析，產生透明淡黃色濾液。濃縮提供呈淺黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(25 mg, 93%)。MS(ESI) *m/z*: 300.4 $[M+H]^+$。

中間體33

製備(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



33A. 製備1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑

將DIAD (5.59 mL, 28.7 mmol)添加至4-硝基-1H-吡唑(2.5 g, 22.11 mmol)、CD_3OD (0.898 mL, 22.11 mmol)及Ph_3P (樹脂結合) (8.84 g, 26.5 mmol)於THF (40 ml)中之溶液中並攪拌過夜。用水淬滅反應，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化粗產物，以提供呈白色固體之1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.92 g, 14.76 mmol, 66.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 131.0 $(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)。

33B. 製備*N*-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向大型微波小瓶中添加(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.61 g, 9.22 mmol)、1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.0 g,

7.69 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.413 g, 1.15 mmol)、K_2CO_3 (3.19 g, 23.06 mmol)、特戊酸(0.268 ml, 2.306 mmol)及DMF (15.37 ml)。將反應物用Ar吹掃10 min，添加$Pd(OAc)_2$ (0.173 g, 0.769 mmol)，密封小瓶，且在115℃下攪拌過夜。然後在EtOAc與H_2O之間分配反應物。用EtOAc (2×)萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化殘餘物，以產生呈淡紫色泡沫之*N*-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.49 g, 3.96 mmol, 51.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 377.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.55 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 -5.03 (m, 2H), 4.89 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

33C. 製備*N*-[(1*S*)-1-{4-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.45 g, 3.85 mmol)溶解於丙酮(15ml)/水(3 ml)中，冷卻至0℃。添加NH_4Cl (1.030 g, 19.26 mmol)及Zn (2.52 g, 38.5 mmol)並移除冰浴。在1 h後，過濾反應物並用水(30 ml)及EtOAc (50 ml)分配濾液。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化殘餘物，以提供*N*-[(1S)-1-{4-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.62 g, 46.5%)。MS(ESI) *m/z*: 347.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (dd,

J=5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 2H), 4.86 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

33D. 製備N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將EtOAc (17.900 ml)中之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(233 mg, 2.327 mmol)、N-[(1S)-1-{4-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(620 mg, 1.79 mmol)、吡啶(0.433 ml, 5.37 mmol)在Ar下冷卻至-10℃。逐滴添加T3P® (50 wt%，於EtOAc中) (2.13 ml, 3.58 mmol)，然後使反應混合物逐漸升溫至最高rt。在3.5 h後，用EtOAc稀釋反應混合物，用1.5 M K_2HPO_4且之後用鹽水洗滌反應混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。然後藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化粗產物，以產生呈黃色泡沫之N-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(529 mg, 1.234 mmol, 69.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 429.2 $(M+H)^+$。

33E. 製備N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

在5個大型微波小瓶中等量裝填以下物質：將脫氣DCE (90 ml)中之*N*-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.51 g, 1.190 mmol)在120℃下在第二代格拉布觸媒(0.404 g, 0.476 mmol)存在下輻照30 min。合併

反應物，濃縮，並藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析純化殘餘物，以產生呈棕色固體之N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.124 g, 26.0%)。MS(ESI) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.68 (t, J=11.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 1.93 (q, J=11.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, J=5.9 Hz, 3H)。

33F. 製備N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將PtO_2 (6.80 mg, 0.030 mmol)添加至N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.120 g, 0.300 mmol)於EtOH (10 ml)中之攪拌溶液中。使懸浮液經受H_2氣氛(55 psi) 1 h。經由CELITE®塞過濾出觸媒並濃縮濾液，以產生N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.104 g, 86%)。MS(ESI) *m/z*: 403.2 $(M+H)^+$。

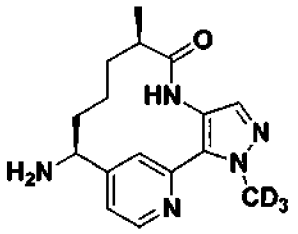
33G. 製備(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將二噁烷(1.62 ml)中之4 M HCl添加至N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.100 g, 0.248 mmol)於MeOH (3 ml)中

之攪拌溶液中並攪拌過夜。將反應混合物濃縮至乾燥並置於高真空下。將鹽酸鹽藉由溶解於MeOH中游離鹼化，通過樹脂結合$NaHCO_3$柱(Stratospheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)並濃縮濾液，以產生(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS(ESI) *m/z*: 303.4 $(M+H)^+$。

中間體34

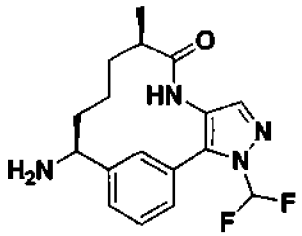
製備(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與如在中間體33中所述之(9R,13S)-13-胺基-3-c($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮類似之方式，用中間體27中所述之(*S*)-(1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯替代中間體23中所述之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯來製備(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS(ESI) *m/z*: 303.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.72 (td, J=6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.53 (m, 1H)。

中間體35

製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



35A. 製備N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向如在中間體24中所述製備之(*S*)-(1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g, 12.29 mmol)於DMF (40.9 ml)中之溶液中添加1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(2.20 g, 13.49 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.659 g, 1.839 mmol)、K_2CO_3 (5.08 g, 36.8 mmol)及特戊酸(0.427 ml, 3.68 mmol)。將所得溶液用Ar吹掃10 min。添加$Pd(OAc)_2$ (0.275 g, 1.226 mmol)並將反應混合物在115℃下攪拌4 h。使反應物冷卻至rt，用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由用庚烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析純化殘餘物，以產生N-[(1*S*)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g, 80.0%).MS(ESI) *m/z*: 407 $(M-H)^-$。

35B. 製備N-[(1*S*)-1-{3-[4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將N-[(1*S*)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g, 9.79 mmol)溶解於丙酮(100 ml)/H_2O (24 ml)中，然後冷卻至0℃。向溶液中添加NH_4Cl (2.62 g, 49.0 mmol)及

Zn (6.40 g, 98 mmol)且移除冰浴。在2 h後，過濾反應混合物並在水(30 ml)與EtOAc (50 ml)之間分配濾液。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機相，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化殘餘物，以產生呈黃色油之N-[(1S)-1-{3-[4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.33 g, 8.80 mmol, 90%)。MS(ESI) *m/z*: 379.2 $(M+H)^+$。

35C. 製備N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

在0℃下向N-[(1S)-1-{3-[4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.3 g, 8.72 mmol)於EtOAc (20 ml)中之溶液中添加EtOAc (10 ml)中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(1.048 g, 10.46 mmol)、吡啶(2.116 ml, 26.2 mmol)及T3P®/50% EtOAc (10.38 ml, 17.44 mmol)。在4 h後，用EtOAc稀釋反應物，並用K_2HPO_4溶液且之後用鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析純化殘餘物，以產生呈黃色泡沫之N-[(1*S*)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.10 g, 6.73 mmol, 77%產率)。MS(ESI) *m/z*: 461.2 $(M+H)^+$。

35D. 製備N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(1*S*)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 6.51 mmol)於脫氣DCM (800 mL)中之溶液中添加第二代格拉布觸媒(2.212 g, 2.61 mmol)並將反應物加熱至40℃。在攪拌過夜後，濃縮混合物並藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相管柱層析純化殘餘物，以產生N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.8 g, 63.9%)。MS(ESI) *m/z*: 433.2 $(M+H)^+$。

35E. 製備N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.3 g, 3.01 mmol)於EtOH (50 ml)中之溶液中添加PtO_2 (0.102 g, 0.451 mmol)且將反應物在55 psi下氫化4 h。經由CELITE®塞過濾反應混合物並濃縮濾液，以產生N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.973 g, 74.5%)。MS(ESI) *m/z*: 435.2 $(M+H)^+$。

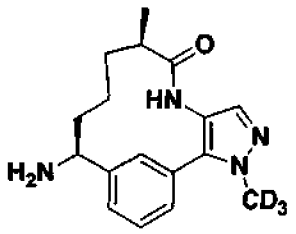
35F. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.973 g, 2.239 mmol)於DCM (50 ml)中之溶液中添加TFA (5.18 ml, 67.2 mmol)。在3 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。在飽和$NaHCO_3$與EtOAc之

間分配殘餘物。用EtOAc (3×)萃取水性相，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.619 g, 83%)。MS(ESI) *m/z*: 335 $(M+H)^+$。

中間體36

製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



36A. 製備*N*-[(1S)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.8 g, 11.65 mmol)於DMF (35 ml)中之溶液中添加1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.667 g, 12.81 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.626 g, 1.747 mmol)、K_2CO_3 (4.83 g, 34.9 mmol)及特戊酸(0.406 ml, 3.49 mmol)。用Ar吹掃反應物並添加$Pd(OAc)_2$ (0.262 g, 1.165 mmol)。將反應物加熱至115℃。在4 h後，用1:1 EtOAc/水(50 ml)稀釋反應物並經由紙過濾以移除Pd固體。用EtOAc (2 ×50 ml)萃取濾液。用水(20 ml)、鹽水(20 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析兩次純化殘餘物，以提供呈棕色油之*N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.89 g, 43.2%)。MS(ESI) *m/z*: 374.4 $(M-H)^+$。

36B. 製備*N*-[(1S)-1-{3-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.89 g, 5.03 mmol)溶解於丙酮(40 ml) /水(12 ml)中之冷卻(0℃)溶液中添加NH_4Cl (1.346 g, 25.2 mmol)及Zn (3.29 g, 50.3 mmol)。移除冰浴並使溶液升溫至rt。在3 h後，經由紙過濾反應物並在水(20 ml)與EtOAc (75 ml)之間分配濾液。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc且然後使用DCM /0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈淺棕色泡沫之*N*-[(1*S*)-1-{3-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.84 g, 48.3%)。MS(ESI) *m/z*: 346.5 $(M+H)^+$。

36C. 製備*N*-[(1S)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向EtOAc (6 ml)中之*N*-[(1*S*)-1-{3-[4-胺基-1-($^2H_3$)甲基-1*H*-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.7 g, 2.026 mmol)中添加1 mL EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.26 g, 2.63 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加吡啶(0.49 ml, 6.08 mmol)，之後添加50% T3P®於EtOAc中之溶液(2.41 ml, 4.05 mmol)。在1 h後，用飽和$NaHCO_3$ (30 ml)及EtOAc (50 ml)分配反應物。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈玫瑰色油之*N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-

吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.69 g, 81%)。MS(ESI) *m/z*: 428.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 7.93 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 5.89 (ddd, *J*=17.4, 9.9, 7.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 4H), 5.07 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.08 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H), 1.30 (s, 3H)。

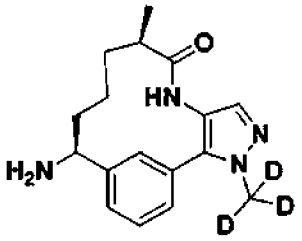
36D. 製備*N*-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.699 g, 1.635 mmol)之脫氣DCM (200 ml)溶液中添加第二代格拉布觸媒(0.555 g, 0.654 mmol)且將所得溶液加熱至40℃並保持24 h。濃縮反應混合物且藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈深色固體之*N*-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.511 g, 78%)。MS(ESI) *m/z*: 400.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.66 (ddd, *J*=15.2, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.94 (dd, *J*=15.3, 8.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (br. s., 9H), 1.25 - 1.19 (m, 3H)。

36E. 製備*N*-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-(9*R*,10E,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.40 g, 1.001 mmol)之EtOH (20 ml)溶液中添加PtO_2 (0.023 g, 0.100 mmol)。用H_2吹掃反應器皿，然後在55 psi下氫化反應混合物。在壓力下1.5 h後，然後使反應混合物在N_2下靜置過夜。然後經由CELITE®過濾反應物，用DCM及EtOH清洗。濃縮濾液以提供呈棕色固體之*N*-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.38 g, 95%)。MS(ESI) *m/z*: 402.5 $(M+H)^+$。

36F. 製備(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

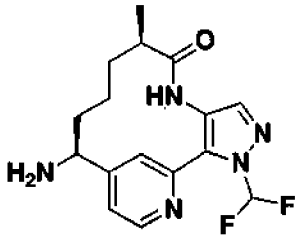


向*N*-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.38 g, 0.946 mmol)之二噁烷(2 ml)及MeOH (2 ml)溶液中添加二噁烷(2 ml)中之4 N HCl。在4 h後，將反應物濃縮至幾乎乾燥。將乾燥殘餘物溶解於MeOH/DCM中並經由500 mg鹼性柱過濾並濃縮濾液，以提供呈灰色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.28 g, 98%)。MS(ESI) *m/z*: 302.5 $(M+H)^+$。

中間體37

製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



37A. 製備(*S*)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向大型微波小瓶中添加如針對中間體27所述製備之(S)-(1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 4.58 mmol)、如針對中間體30A所述製備之1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(0.822 g, 5.04 mmol)、DMF (15.3 mL)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.247 g, 0.688 mmol)、K_2CO_3 (1.901 g, 13.75 mmol)及特戊酸(0.160 mL, 1.375 mmol)。將混合物用Ar吹掃15 min。添加$Pd(OAc)_2$ (0.103 g, 0.458 mmol)，密封小瓶並在115℃下攪拌。在4 h後，用水(50 mL)淬滅反應並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，以產生深棕色油。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化粗產物，以產生呈橙色固體之(S)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(973 mg, 52%)。MS(ESI) *m/z*: 410.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m,

1H), 5.69 (ddt, J=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.24 -5.17 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

37B. 製備(S)-(1-(2-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(S)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.974 g, 2.379 mmol)溶解於丙酮(15 mL) /水(3 mL)中，冷卻至0℃，且添加NH_4Cl (0.636 g, 11.90 mmol)及Zn (1.555 g, 23.79 mmol)。在rt下攪拌過夜後，經由CELITE®塞過濾反應混合物並濃縮濾液。用水(30 mL)及EtOAc (50 mL)分配殘餘物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水性層。用鹽水(20 mL)洗滌合併有機層並乾燥($MgSO_4$)。產物以原樣繼續處理。MS(ESI) *m/z*: 380.1 $(M+H)^+$。

37C. 製備((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

在0℃下向(S)-(1-(2-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.900 g, 2.372 mmol)於EtOAc (7.91 mL)中之攪拌溶液中添加EtOAc (0.50 mL)中之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.309 g, 3.08 mmol)、T3P® / 50% EtOAc (2.82 mL, 4.74 mmol)及吡啶(0.576 mL, 7.12 mmol)。在5 h後，濃縮反應混合物並藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化，以提供呈油之((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(680 mg, 62.1%)。MS(ESI) *m/z*: 462.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 10.74 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H),

6.00 (ddd, J=17.3, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 5.72 -5.62 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 5.21 - 5.15 (m, 2H), 3.22 (五重峰，J=7.2 Hz, 1H), 2.59 -2.47 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 12H)。

37D. 製備N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

3個大型微波小瓶接收相等份數之以下物質：將脫氣DCE (61.4 mL)中之((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.680 g, 1.473 mmol)在第二代格拉布觸媒(0.500 g, 0.589 mmol)存在下在微波中輻照至120℃並保持30 min。濃縮反應混合物並藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化，以產生呈棕色膜之N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(158 mg, 24.7%)。MS(ESI) *m/z*: 434.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.69 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 5.73 (ddd, J=15.2, 9.7, 5.1 Hz, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.24 -2.15 (m, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.30 - 1.24 (m, 4H)。

37E. 製備N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將PtO_2 (8.28 mg, 0.036 mmol)添加至N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.158 g, 0.365

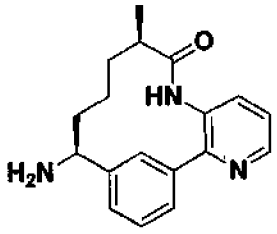
mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中且經受H_2氣氛(55 psi)。在3 h後，經由CELITE®墊過濾觸媒並濃縮濾液，以產生N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯。MS(ESI) *m/z*: 436.1 $(M+H)^+$。

37F. 製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.159 g, 0.365 mmol)溶解於MeOH (0.50 mL)中並用二噁烷中之4 M HCl (1.83 mL, 7.30 mmol)處理。在攪拌14 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將胺HCl鹽藉由溶解於MeOH游離鹼化並通過2個連續$NaHCO_3$柱。將濾液濃縮為(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.085 g, 69%)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。

中間體38

製備(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮。



38A. 製備{3-[(1*S*)-1-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯基}硼酸

向如在中間體24中所述製備之*N*-[(1*S*)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.36 g, 7.23 mmol)於二噁烷(50 ml)中之溶液中添加

5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環己烷) (1.798 g, 7.96 mmol)及KOAc (2.130 g, 21.70 mmol)。用Ar吹掃混合物並添加$PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.295 g, 0.362 mmol)。將反應混合物加熱至90℃並保持18 h，然後用水(20 ml)淬滅並用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在CELITE®上吸收殘餘物並裝填至100 g反相柱，將其用10-100%溶劑B (溶劑A：90% H_2O - 10% MeCN - 0.05% TFA；溶劑B：90% MeCN - 10% H_2O -0.05% TFA)之25 min梯度溶析，以產生呈褐色固體之{3-[(1*S*)-1-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯基}硼酸。MS(ESI) *m/z*: 292.08 $(M+H)^+$。

38B. 製備N-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將{3-[(1S)-1-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯基}硼酸(0.36 g, 1.236 mmol)、2-溴吡啶-3-胺(0.214 g, 1.236 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(3.09 ml, 6.18 mmol)添加至二噁烷(8 ml)中並用Ar流吹掃10 min。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.143 g, 0.124 mmol)並將反應混合物在微波中在120℃下輻照30 min。用水(20 ml)淬滅反應並用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。經由用DCM/0-10% MeOH溶析之Isco 40g管柱純化殘餘物，以產生褐色泡沫(0.352g, 84%)。過濾反應混合物並濃縮，且藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈褐色固體之N-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.352 g, 84%)。MS(ESI) *m/z*: 340.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (dd, J=4.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26

(s, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 5.82 - 5.57 (m, 1H), 5.23 - 5.02 (m, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 2H), 2.81 - 2.41 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 9H)。

38C. 製備N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(1*S*)-1-[3-(3-mino吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.334 g, 1.03 mmol)之冷卻(0℃) EtOAc (6 mL)溶液中添加1 ml EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.135 g, 1.348 mmol)、吡啶(0.252 ml, 3.11 mmol)及逐滴添加之T3P® (1.235 ml, 2.074 mmol)之50% EtOAc溶液。在1 h後，在飽和$NaHCO_3$ (30 ml)與EtOAc (50 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈褐色固體之N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.334 g, 76%)。MS(ESI) *m/z*: 428.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.62 (m, 2H), 5.16 - 5.02 (m, 4H), 4.92 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.04 (五重峰，J=7.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 9H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。

38D. 製備N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽

向N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.15 g, 0.356 mmol)之脫氣DCE (20 ml)溶液中添加第二代格拉布觸媒(0.121 g, 0.142 mmol)且將所得溶液在微波中加熱至120℃並保持30 min。濃縮反應物，且藉由正相層析且然後反相製備型HPLC (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，8-min梯度；溶劑A：30% MeOH - 70% H_2O- 0.1% TFA；溶劑B：90% MeOH - 10% H_2O -0.1% TFA)純化殘餘物，以提供呈透明殘餘物之N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽(71 mg, 39%)。MS(ESI) *m/z*: 394.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.84 - 5.67 (m, 1H), 4.67 -4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.04 (q, J=11.4 Hz, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.18 - 1.09 (m, 3H)。

38E. 製備N-[(10*R*,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.37 g, 0.940 mmol) (如實例38D中製備之游離鹼)之EtOH (5 ml)溶液中添加PtO_2 (21 mg)，且將反應混合物用H_2吹掃並在20-30 psi下氫化4 h。經由CELITE®過濾反應物並濃縮濾液，以提供呈深色固體之N-[(10*R*,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六

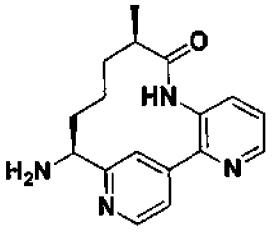
烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.37g, 99%)。MS(ESI) *m/z*: 396.3 $(M+H)^+$。

38F. 製備(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

將N-[(10*R*,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.18 g, 0.455 mmol)溶解於二噁烷(2 ml)及MeOH (2 ml)中之4 N HCl中。在2 h後，濃縮反應物，將殘餘物溶解於DCM/MeOH中並藉由通過500 mg鹼性柱(2×)來游離鹼化。濃縮濾液提供呈深棕色膜之(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.11g, 49%)。MS(ESI) *m/z*: 296.3 $(M+H)^+$。

中間體39

製備(10*R*, 14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



39A. 製備(S)-(1-(3-胺基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向(S)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸鹽(0.60 g, 1.477 mmol)於二噁烷(12 ml)中之溶液中添加2-溴吡啶-3-胺(0.256 g, 1.477 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(3.69 ml, 7.39 mmol)。將反應混合物用Ar流吹掃10 min。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.171 g, 0.148 mmol)

並將混合物在120℃下輻照30 min。在水與EtOAc之間分配反應物。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相管柱層析純化粗材料，以產生呈棕色油之(S)-(1-(3-胺基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.500 g, 99%產率)。MS(ESI) *m/z*: 341.1 $(M+H)^+$。

39B. 製備((S)-1-(3-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

使如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.191 g, 1.909 mmol)、(S)-(1-(3-胺基-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.500 g, 1.469 mmol)及吡啶(0.356 ml, 4.41 mmol)於EtOAc (14.69 ml)中之溶液在Ar下冷卻至0℃，之後添加T3P® (50 wt%，於EtOAc中) (1.75 ml, 2.94 mmol)，然後使反應混合物逐漸升溫至最高rt。在攪拌過夜後，用EtOAc稀釋混合物，用1.5 M K_2HPO_4且之後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。然後藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化粗產物，以產生呈黃色泡沫之((S)-1-(3-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.458 g, 73.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$。

39C. 製備N-[(10*R*, 11E, 14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯，雙三氟乙酸鹽

將脫氣DCE (14.79 ml)中之((S)-1-(3-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.237 mmol)在第二代格拉布觸媒(0.080 g, 0.095 mmol)存在下在120℃下輻照

30 min。濃縮反應混合物並藉由反相層析純化，以產生呈棕色油之N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯，雙三氟乙酸鹽(39 mg, 26.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 395.2 $(M+H)^+$。

39D. 製備N-[(10*R*,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

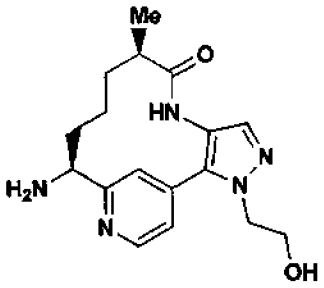
將PtO_2 (2.245 mg, 9.89 μmol)添加至N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯，雙三氟乙酸鹽(0.039 g, 0.099 mmol)於EtOH (10 ml)中之攪拌溶液中且經受H_2氣氛(55 psi)。在4 h後，經由CELITE®墊過濾反應混合物並濃縮濾液，以產生N-[(10*R*,14*S*)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯。MS(ESI) *m/z*: 397.2 $(M+H)^+$。

39E. 製備(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

將TFA (0.15 mL, 1.967 mmol)添加至N-[(10R,14S)-10-甲基-9-側氧基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.039 g, 0.098 mmol)於DCM (2.0 ml)中之溶液中。在攪拌4 h後，將反應混合物濃縮至乾燥並在高真空下置放12 h。藉由溶解於MeOH中使殘餘物為中性，通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)，並濃縮濾液，以產生(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮。MS(ESI) *m/z*: 297.5 $(M+H)^+$。

中間體40

製備(9R,13S)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



40A. 製備1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑

向4-硝基-1*H*-吡唑(4.0 g, 35.4 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (12.68 g, 38.9 mmol)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(8.35 mL, 38.9 mmol)。將所得懸浮液加熱至60℃並保持2 h。然後用EtOAc (2 × 25 mL)稀釋反應混合物並用10% LiCl溶液(25 mL)洗滌。濃縮有機層，且使用正相層析純化殘餘物，以產生呈白色固體之1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑(8.6 g, 85%產率)。MS(ESI) *m/z*: 272.4 $(M+H)^+$。

40B. 製備(*S*)-(1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之耐壓小瓶中添加如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 10.61 mmol)、如在中間體40A中所述製備之1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑(2.88 g, 10.61 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.571 g, 1.59 mmol)、PvOH (0.369 ml, 3.18 mmol)、K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol)及DMF (20 mL)。將小瓶用N_2吹掃5 min並添加$Pd(OAc)_2$ (0.238 g, 1.061 mmol)。將反應混合物再次用N_2短暫吹掃。密封小瓶並在120℃下加熱4

h。使反應混合物冷卻至rt並在10% LiCl水溶液(15 mL)與EtOAc (30 mL)之間分配。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水性層且用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用正相層析純化粗產物，以產生呈棕色油之(*S*)-(1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.4 g, 25%產率)。MS(ESI) *m/z*: 518.3 $(M+H)^+$。

40C. 製備(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-(1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.4 g, 4.64 mmol)於MeOH (25 mL)及CH_3COOH (2.5 mL)中之溶液加熱至40℃。然後向所得透明溶液中緩慢添加Zn (0.606 g, 9.27 mmol，3部分(50:25:25%))並將反應物在40℃下攪拌5 min。將額外Zn添加至反應物中。藉由LCMS監測反應混合物，且一旦完成，隨後向冷卻反應混合物中添加2.5 g K_2CO_3 (1 g用於1 mL AcOH)及2.5 mL水。然後將反應混合物攪拌5 min。然後經CELITE®墊過濾反應混合物並濃縮，以產生粗產物。在EtOAc (40 mL)與飽和$NaHCO_3$ (20 mL)之間分配粗產物。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用正相層析純化粗產物，以產生呈淺棕色油之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.9 g, 80%產率)。MS(ESI) *m/z*: 488.6 $(M+H)^+$。

40D. 製備((*S*)-1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.9 g, 3.90 mmol)及EtOAc (25 mL)。使溶液冷卻至-10℃並添加如在中間體2中製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(390 mg, 3.90 mmol)、吡啶(0.630 mL, 7.79 mmol)及T3P® (3.48 mL, 5.84 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h。添加水(20 mL)及EtOAc (20 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (20 mL)萃取水性層。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化產生((S)-1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸酯(0.68 g, 28%產率)。MS(ESI) *m/z*: 570.1 $[M+H]^+$。

40E. 製備N-[(9R,10*E*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之250 mL 3頸RBF中添加((S)-1-(4-(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(680 mg, 1.193 mmol)於EtOAc (56 mL)中之溶液。將溶液用Ar噴射15 min。以一份添加第二代格拉布觸媒(253 mg, 0.298 mmol)。將反應混合物加熱至回流溫度過夜。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，

以產生呈褐色固體之N-[(9R,10*E*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 61%產率)。MS(ESI) *m/z*: 542.6 $[M+H]^+$。

40F. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將Pd/C (0.078 g, 0.074 mmol)添加至250 mL Parr氫化燒瓶中，該燒瓶含有N-[(9R,10*E*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.738 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液。將燒瓶用N_2吹掃並加壓至55 psi H_2，且將其攪拌4 h。經由CELITE®墊過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(375 mg, 92%產率)。MS(ESI) *m/z*: 544.6 $[M+H]^+$。

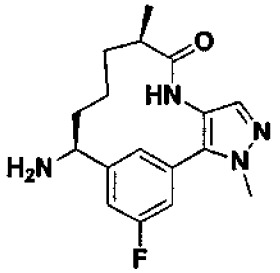
40G. (9R,13S)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(375 mg, 0.690 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl (5 mL, 20.0 mmol)，且將反應混合物在rt下攪拌1 h。然後濃縮反應混合物，以產生呈淺黃色固體之(9*R*,13S)-13-胺基-

3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，雙鹽酸鹽(220 mg, 96%產率)，然後將其溶解於MeOH (4 mL)中，以產生透明淺黃色溶液。將溶液添加至預清洗之AGILENT® Stratospheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡黃色濾液。濃縮提供呈淺黃色固體之(9*R*,13S)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(170 mg, 96%)。MS(ESI) *m/z*: 330.5 $[M+H]^+$。

中間體41

製備(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



41A. 製備N-[(1*S*)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向如在中間體25中所述製備之*N*-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.19 g, 0.552 mmol)之DMF (1 ml)溶液中添加1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.070 g, 0.552 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.059 g, 0.166 mmol)、特戊酸(0.019 ml, 0.166 mmol)、K_2CO_3 (0.229 g, 1.656 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (0.025 g, 0.110 mmol)。用Ar吹掃反應混合物，並在120℃下加熱。在18 h後，在水(15 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(15 mL)洗滌合併有

機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由正相層析純化殘餘物並用己烷及EtOAc溶析，以提供呈黃色油之*N*-[(*1S*)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.123 g, 57%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dt, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H)。

41B. 製備N-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將N-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.123 g, 0.315 mmol)溶解於丙酮(5 ml) /水(1 ml)中，冷卻至0℃，並添加NH_4Cl (0.084 g, 1.575 mmol)及Zn (0.206 g, 3.15 mmol)。移除冰浴並使反應混合物升溫至rt。在3 h後，過濾反應物並在水(10 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由正相層析純化殘餘物並用己烷及EtOAc溶析，以提供*N*-[(1*S*)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.105 g, 92%)。MS(ESI) *m/z*: 361.08 $(M+H)^+$。

41C. 製備*N*-[(*1S*)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

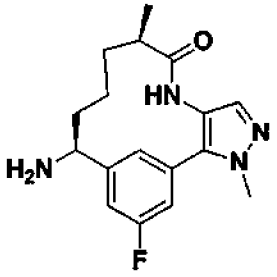
向*N*-[(1*S*)-1-[3-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.105 g, 0.291 mmol)中添加EtOAc (0.6 ml)、0.3 ml EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.035

g, 0.350 mmol)。使反應混合物冷卻至0℃，並添加T3P® (0.347 ml, 0.583 mmol)及休尼格鹼(0.153 ml, 0.874 mmol)之50% EtOAc溶液。在4 h後，在飽和$NaHCO_3$ (5 ml)與EtOAc (5 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取水性層。用鹽水(5 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由正相層析純化殘餘物並用己烷及EtOAc溶析，以產生呈黃色泡沫之*N*-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(53 mg, 41%)。MS(ESI) *m/z*: 443.5 $(M+H)^+$。

41D. 製備N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.053 g, 0.120 mmol)之脫氣DCE (10 ml)溶液中添加第二代格拉布觸媒(0.041 g, 0.048 mmol)並將反應混合物在微波中加熱至120℃並保持30 min。藉由用己烷及EtOAc溶析之正相層析直接純化反應混合物，以提供呈深色固體之*N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(27 mg, 54%)。MS(ESI) *m/z*: 415.4 $(M+H)^+$。

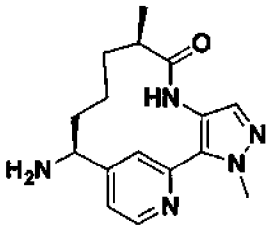
41E. 製備(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向*N*-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.027 g, 0.065 mmol)之EtOH (3 ml)溶液中添加PtO_2 (5 mg)。將反應混合物用H_2吹掃，然後在55 psi下氫化。在6 h後，經由CELITE®過濾反應混合物並濃縮，以產生19 mg深色固體MS(ESI) *m/z*: 417.08 $(M+H)^+$。將深色固體殘餘物溶解於50% TFA/DCM (3 ml)中。在3 h後，濃縮反應混合物，將殘餘物溶解於DCM/MeOH中，通過鹼性柱並濃縮，以產生呈深色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19 mg, 92%)。MS(ESI) *m/z*: 317.4 $(M+H)^+$。

中間體42

製備(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



42A. 製備*N*-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向大型微波小瓶中添加如在中間體27中所述製備之N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.06 mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.427 g, 3.36 mmol)、二噁烷(10 ml)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.164 g, 0.458 mmol)、K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol)及特戊酸(0.106 ml, 0.917 mmol)。用Ar吹掃反應物。添加$Pd(OAc)_2$ (0.069 g,

0.306 mmol)並在100℃下攪拌反應物。在4 h後，停止加熱且將反應物在rt下攪拌72 h。用水(20 ml)淬滅反應並用EtOAc (3 × 50 ml)萃取。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈白色泡沫之*N*-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.62 g, 54%)。MS(ESI) *m/z*: 374.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 1H), 3.97 -3.85 (m, 3H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.45 (br. s, 9H)。

42B. 製備*N*-[(1S)-1-[2-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.62 g, 1.660 mmol)之冷卻(0℃)丙酮(40 ml) /水(12 ml)溶液中添加NH_4Cl (0.444 g, 8.30 mmol)及Zn (1.086 g, 16.60 mmol)。移除冰浴並將反應物攪拌18 h。經由紙過濾反應物並用水(20 ml)及EtOAc (75 ml)分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生*N*-[(1S)-1-[2-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.46 g, 60%)。MS(ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$。

42C. 製備*N*-[(1*S*)-1-(2-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

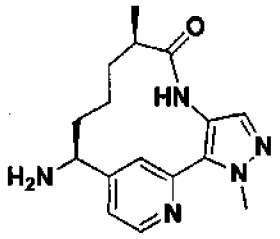
向*N*-[(1S)-1-[2-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.6 g, 1.747 mmol)中添加EtOAc (5.8 ml)中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.189 g, 1.893 mmol)，冷卻至0℃。添加吡啶(0. 0.424 ml, 5.24 mmol)及T3P® (2.080 ml, 3.49 mmol)之50% EtOAc溶液。在24 h後，在飽和$NaHCO_3$ (10 ml)與EtOAc (20 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生*N*-[(1*S*)-1-(2-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.35 g, 47%)。MS(ESI) *m/z*: 426.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.70 - 8.56 (m, 1H), 8.35 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.03 (ddd, *J*=17.2, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 3H), 5.03 - 4.63 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 3H), 3.22 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 9H), 1.42 - 1.37 (m, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 1H)。

42D. 製備*N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-(2-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1*H*-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.160 g, 0.376 mmol)之脫氣DCE (20 ml)溶液中添加第二代格拉布觸媒(0.096 g, 0.113 mmol)並將反應混合物在微波中加熱至120℃並保持30 min。濃縮反應混合物並藉由使用DCM及MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈綠色

膜之期望產物(29 mg, 19%)。MS(ESI) *m/z*: 398.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 3H)。

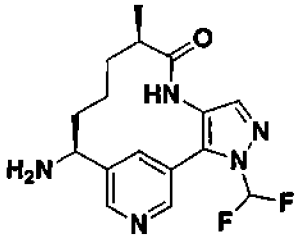
42E. 製備(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向*N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(29 mg, 0.073 mmol)EtOH (3 mL)溶液中添加PtO_2 (4 mg)。用H_2吹掃反應混合物，然後在55 psi下氫化。在3 h後，經由0.45 μM過濾器過濾反應混合物並濃縮，以提供深色固體(MS(ESI) *m/z*: 400.3 $(M+H)^+$)。將深色固體殘餘物溶解於二噁烷(1 ml)及MeOH (1 ml)中之4 N HCl。在3 h後，濃縮混合物並將所得HCl鹽溶解於DCM/MeOH中且通過鹼性柱，以提供呈深色固體之(9*R*,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(21 mg, 96%)。MS(ESI) *m/z*: 300.2 $(M+H)^+$。

中間體43

製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



43A. 製備(*S*)-(1-(5-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向大型微波小瓶中添加如在中間體26中所述製備之(*S*)-(1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.06 mmol)、1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(0.548 g, 3.36 mmol)、DMF (10.19 ml)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.164 g, 0.458 mmol)、K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol)及特戊酸(0.106 ml, 0.917 mmol)。用Ar吹掃反應混合物。在10 min後，添加$Pd(OAc)_2$ (0.069 g, 0.306 mmol)，密封器皿，且在115℃下攪拌。在4 h後，用H_2O (50 mL)淬滅反應並用EtOAc (3 × 50 mL)。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由用庚烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化粗材料，以產生(*S*)-(1-(5-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.25 g, 100%)。MS(ESI) *m/z*: 410.2 $(M+H)^+$。

43B. 製備(*S*)-(1-(5-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-(1-(5-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.27 g, 3.10 mmol)溶解於丙酮(15ml) /水(3 ml)中，冷卻至0℃，並添加NH_4Cl (0.830 g, 15.51 mmol)及Zn (2.028 g,

31.0 mmol)。移除冰浴。在2 h後，過濾反應混合物並用水(30 ml)及EtOAc (50 ml)分配濾液。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機相，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化殘餘物，以產生呈固體之(*S*)-(1-(5-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.720 g, 61.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 380 $(M+H)^+$。

43C. 製備((*S*)-1-(5-(1-(二氟甲基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

使(*S*)-(1-(5-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.720 g, 1.898 mmol)於EtOAc (20 ml)中之溶液冷卻至0℃並添加EtOAc (10 ml)中之如在中間體2中所述製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(0.228 g, 2.277 mmol)、吡啶(0.460 ml, 5.69 mmol)及T3P® (50 wt%，於EtOAc中) (2.259 ml, 3.80 mmol)。在6 h後，用1.5 M K_2PO_4 (50 mL)及EtOAc (50 mL)分配反應物。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水性層。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機相，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化殘餘物，以產生呈黃色泡沫之((*S*)-1-(5-(1-(二氟甲基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.386 g, 44.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 462.2 $(M+H)^+$。

43D. 製備*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加((*S*)-1-(5-(1-(二氟甲基)-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.190 g, 0.412 mmol)、*p*TsOH (0.086 g, 0.453 mmol)及脫氣DCE (103 ml)。使透明黃色溶液升溫至40℃並用Ar脫氣1 h。添加第二代格拉布觸媒(0.140 g, 0.165 mmol)並將反應物在40℃下攪拌過夜。添加額外第二代格拉布觸媒(0.2 eq.)並繼續攪拌。在攪拌總計48 h後，使反應混合物冷卻至rt，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化粗產物，以產生呈棕色油之*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.020 g, 11.2%)。MS(ESI) *m/z*: 434.3 $(M+H)^+$。

43E. 製備*N*-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

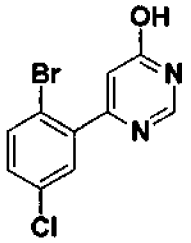
向*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.020, 0.046 mmol)之EtOH (3 mL)溶液中添加PtO_2 (1.048 mg, 4.61 μmol)並用H_2吹掃反應物。使反應混合物經受H_2氣氛(55 psi)。在2 h後，經由CELITE®塞過濾出觸媒並濃縮濾液，以產生*N*-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯。MS(ESI) *m/z*: 436.2 $(M+H)^+$。

43F. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

將*N*-[(9R,13S)3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.020 g, 0.046 mmol)溶解於二噁烷中之4 N HCl (0.230 ml, 0.919 mmol)中。添加最小量之MeOH以幫助溶解。在1 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中，通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)，濃縮，以產生(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS(ESI) *m/z*: 336.2 $(M+H)^+$。

中間體44

製備6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇



44A. 製備4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶

向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(100 mg, 0.424 mmol)及$TsOH·H_2O$ (97 mg, 0.509 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之懸浮液中添加$CuBr_2$ (9.48 mg, 0.042 mmol)。然後添加亞硝酸第三丁基酯(0.067 mL, 0.509 mmol)，之後添加四丁基溴化銨(274 mg, 0.849 mmol)且在rt下攪拌反應物。在2 h後，添加水並用CH_2Cl_2 (2×)萃取混合物。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化產生呈白色固體之4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(115mg, 90%產率)。MS(ESI) *m/z*: 299.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.61 (d,

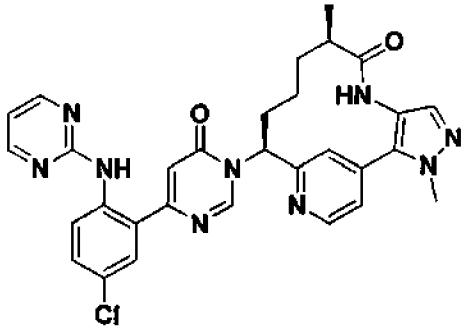
J=8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=*2.6* Hz, 1H), 7.30 -7.24 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

44B. 製備6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇

根據如在中間體5中針對合成6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇所述之程序，藉由用4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶替代6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇來製備6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 285.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H)。

實例45

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

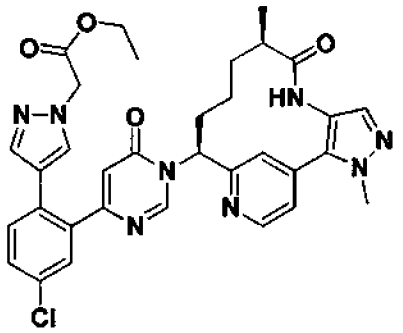


以與實例314中所述之程序類似之方式，藉由用2-溴嘧啶(5.51 mg, 0.035 mmol)替代4-溴嘧啶鹽酸鹽(6.78 mg, 0.035 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，2三氟乙酸鹽(2.75 mg, 19%產率)。MS(ESI) *m/z*: 582.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H),

7.43 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.16- 2.02 (m, 2H), 1.69 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.33 min, 97.9%純度；凝血因子XIa Ki = 2,000 nM。

實例46

製備2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙基酯

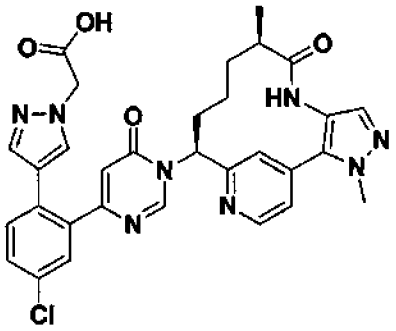


以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙基酯(13.67 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備2-[4-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙基酯三氟乙酸鹽(3.67 mg, 15%產率)。MS(ESI) *m/z*: 641.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.00 (dd, , *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.18 (q, *J*=*7.1* Hz, 2H), 4.05 (s, 3H),

2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.92 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 25 nM，血漿激肽釋放素Ki = 7,000 nM。

實例47

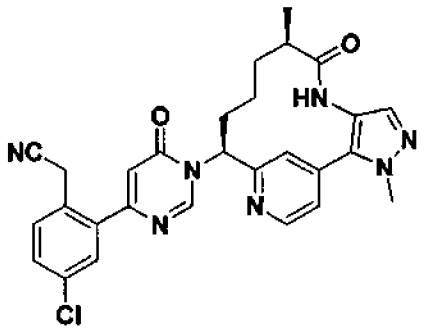
製備2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸



2-[4-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸三氟乙酸鹽(8.6 mg, 35%產率)亦係自實例46分離。MS(ESI) *m/z*: 613.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 6.45 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.33 (tt, *J*=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.68 min, 99.0%純度；凝血因子XIa Ki = 12 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6,000 nM。

實例48

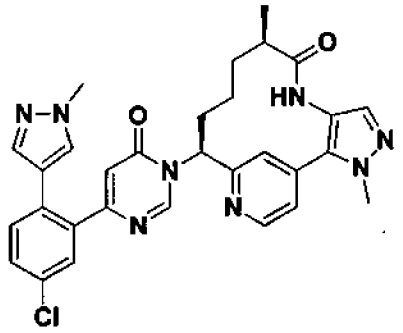
製備2-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)乙腈



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異噁唑(9.52 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備2-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)乙腈三氟乙酸鹽(2.2 mg, 11%產率)。MS(ESI) *m/z*: 528.35 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.04 (br. s., 1H), 8.74 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 -7.49 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.46 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 850 nM。

實例49

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

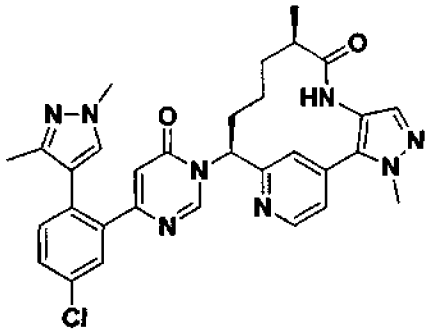


向如在實例211中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.024 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.61 mg, 0.037 mmol)及K_2CO_3 (8.43 mg, 0.061 mmol)於1,4-二噁烷(0.6 ml)及水(0.2 ml)中之脫氣溶液中添加$Pd(Ph_3P)_4$ (2.82 mg, 2.440 μmol)。將反應物在120℃下微波處理0.5 h，然後冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供呈灰白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(7.9 mg, 47%產率)。MS(ESI) *m/z*: 569.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H),

0.78 - 0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.01 min, 98.4%純度；凝血因子XIa Ki = 14 nM，血漿激肽釋放素Ki = 930 nM。

實例50

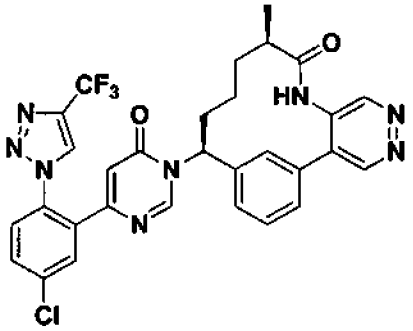
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(10.84 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11.3 mg, 49%產率)。MS(ESI) *m/z*: 583.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.15 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 270 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,200 nM。

實例51

製備(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



51A. 製備5-溴嗒嗪-4-胺

向DCM (15 mL)中之N-(5-溴嗒嗪-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.183 mmol)添加TFA (4.56 mL, 59.2 mmol)。將反應物在rt下攪拌過夜。濃縮產生呈深棕色固體之5-溴嗒嗪-4-胺.三氟乙酸鹽。MS(ESI) *m/z*: 174.2 $(M+H)^+$。

51B. 製備(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮

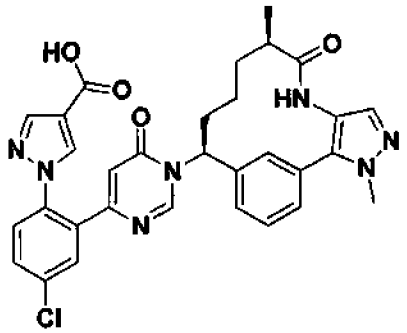
以與中間體38中所述之程序類似之方式，藉由用5-溴嗒嗪-4-胺替代2-溴吡啶-3-胺來製備(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮。MS(ESI) *m/z*: 297.5 $(M+H)^+$。

51C. 製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮(4.5 mg, 0.015 mmol)來製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(3.8 mg, 32.7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 -7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.45 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.35 (m, 2H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS(ESI) *m/z*: 621.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.24 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 18 nM。

實例52

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸

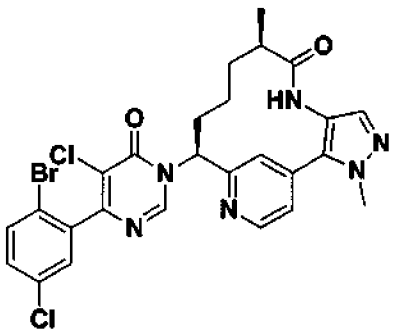


向1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧

啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯三氟乙酸鹽(7 mg, 0.011 mmol)於THF (56 μl)中之溶液中添加LiOH•H_2O (4.7 mg, 0.112 mmol)於水(56 μl)中之溶液。向所得混濁混合物中添加MeOH (1滴)。將反應物在rt下劇烈攪拌3.5 h。用1.0 N HCl將溶液酸化至pH 5，然後藉由反相層析純化，以產生呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸三氟乙酸鹽(0.0024 g, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 599.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8.73 - 8.66 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.16 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.15 -2.02 (m, 1H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.61 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：SunFire, RT = 6.48 min, 99.3%純度；凝血因子XIa Ki = 5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,400 nM。

實例53

製備(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



53A. 製備6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇

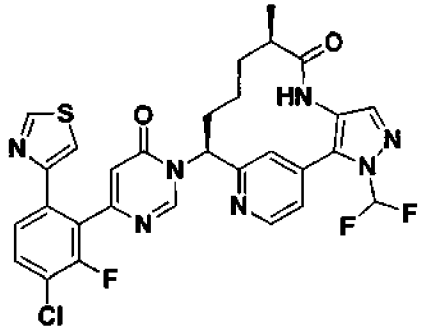
向如在中間體44中所述製備之6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇(40 mg, 0.140 mmol)於MeCN (1401 µl)中之懸浮液中添加NCS (20.58 mg, 0.154 mmol)。將反應物在60℃下加熱4 h。濃縮反應混合物並使用正相層析純化粗殘餘物，以產生呈白色固體之6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇(42 mg, 94%)。MS(ESI) *m/z*: 320.9 $(M+H)^+$。

53B. 製備(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇(8.6 mg, 0.027 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8mg, 0.027 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(8.3 mg, 41.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 603.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.06 (dd, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (td, J=6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.19 -2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.24 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 8 nM，血漿激肽釋放素Ki= 1,200 nM。

實例54

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



54A. 製備4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

使ACN (26.3 ml)中之如在中間體10C中所述製備之4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1 g, 3.94 mmol)冷卻至0℃並添加*p*TsOH.H_2O (1.875 g, 9.86 mmol)，之後添加水(13.14 ml)中之$NaNO_2$ (0.544 g, 7.88 mmol)及NaI (1.477 g, 9.86 mmol)。在1 h後，使反應物升溫至rt並攪拌過夜。此後，部分濃縮反應物以移除ACN，然後添加$NaHCO_3$以中和溶液。用EtOAc萃取所得溶液。用飽和$Na_2S_2O_3$及鹽水洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生固體，其藉由正相層析純化，以產生4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.934 g, 65%產率)。MS(ESI) *m/z*: 365.2 $(M+H)^+$。

54B. 製備6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇

根據如在中間體4B中針對合成6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇所述之程序，藉由用4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶替代如在中間體4A中所述製備之4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 350.8 $(M+H)^+$。

54C. 製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，使用6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇(62.7 mg, 0.179 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(60 mg, 0.179 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS(ESI) *m/z*: 667.1 $(M+H)^+$。

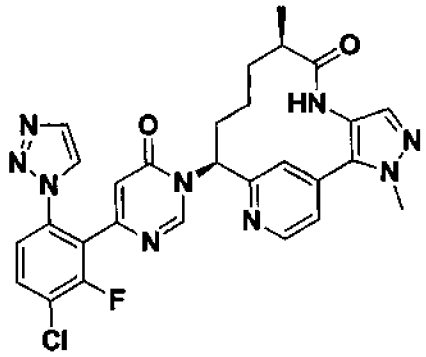
54D. 製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向微波管中添加(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.030 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻唑(9.47 mg, 0.045 mmol)、K_3PO_4 (29.9 µl, 0.090 mmol)及THF (299 µl)。將溶液用Ar鼓泡通過數min，然後添加(DtBPF)$PdCl_2$ (0.974 mg, 1.495 µmol)。密封反應物並在90℃下加熱過夜。使溶液冷卻至rt並再次用Ar鼓泡通過溶液數分鐘，且添加額外5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻唑(9.47 mg, 0.045 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (3.46 mg, 2.99 µmol)。將溶液在微波中在120℃下加熱30 min。然後過濾溶液並藉由反相層析純化殘餘物，以產生(9R,13S)-13-{4-

[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.67 mg, 2.9%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.05 (dd, *J*=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.71 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 625.9 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法A)：RT = 8.51 min，純度= 96.4%；凝血因子XIa Ki = 1.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 230 nM。

實例55

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



55A. 製備1-甲基-4-硝基-1H-吡唑

向4-硝基-1H-吡唑(2.5 g, 22.11 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (0.973 g, 24.32 mmol)並將混合物在rt下攪拌5 min。向此懸浮液中添加MeI (1.382 mL, 22.11 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌過夜。然後用EtOAc稀釋反應混合物並用鹽水洗滌。濃縮有機層，之後使用正相層

析純化，以產生呈白色固體之1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.9 g, 80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

55B. 製備(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向耐壓小瓶中添加如在中間體23中所述製備之(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 10.61 mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.348 g, 10.61 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(1.141 g, 3.18 mmol)、特戊酸(0.369 mL, 3.18 mmol)及K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol)。向上述混合物中添加DMF (21 mL)，且用Ar吹掃小瓶並抽空(3×)。向此混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (0.476 g, 2.122 mmol)。密封小瓶且在120℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt，過濾並在10% LiCl水溶液(15 mL)與EtOAc (30 mL)之間分配。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水性層，且用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈棕色油之(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 29%產率)。MS(ESI) *m/z*: 374.4 $(M+H)^+$。

55C. 製備(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 3.21 mmol)於MeOH (10 mL)及CH_3COOH (1 ml)中之溶液加熱至60℃。然後向上述透明溶液中緩慢添加Zn (0.420 g, 6.43 mmol)並將溶液在60℃下再攪拌15 min。然後經由CELITE®過濾反

應混合物並濃縮，以產生粗產物。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈淺棕色油之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.88 g, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 344.4 $(M+H)^+$。

55D. 製備((*S*)-1-(4-(1-甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

在-10℃下在Ar下向如在中間體2A中所述製備之(*R*)-4-苄基-3-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯基)噁唑啶-2-酮(385 mg, 3.84 mmol)、(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(880 mg, 2.56 mmol)及吡啶(0.620 mL, 7.69 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液中逐滴添加T3P® (50 wt%，於EtOAc中) (3.05 mL, 5.12 mmol)。在-10℃下攪拌反應混合物並使其逐漸升溫至最高rt。將反應混合物在rt下攪拌2 h，然後用EtOAc稀釋並用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。將有機層彙集在一起，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。然後使用正相層析純化粗產物，以產生呈黃色油之((*S*)-1-(4-(1-甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.6 g, 52%產率)。MS(ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$。

55E. 製備N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

用Ar (3×)吹掃((*S*)-1-(4-(1-甲基-4-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.410 mmol)於DCE (18 mL)中之溶液。添加第二代格拉布觸媒(480 mg, 0.564 mmol)並再次將Ar鼓泡至反應混合物中且抽空(3×)。然後將反應混合物在

微波小瓶中在120℃下加熱30 min。然後濃縮反應混合物並使用正相層析純化粗殘餘物，以產生呈棕色油之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(118 mg, 20%產率)。MS(ESI) *m/z*: 398.5 $(M+H)^+$。

55F. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(118 mg, 0.297 mmol)於EtOH (12 mL)中之脫氣溶液中添加Pd/C (31.6 mg, 0.030 mmol)，然後將反應混合物在55 psi之H_2下攪拌5 h。然後經由CELITE®過濾反應混合物並濃縮，以產生呈棕色油之N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(92 mg, 72%)。MS(ESI) *m/z*: 400.4 $(M+H)^+$。

55G. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，二鹽酸鹽

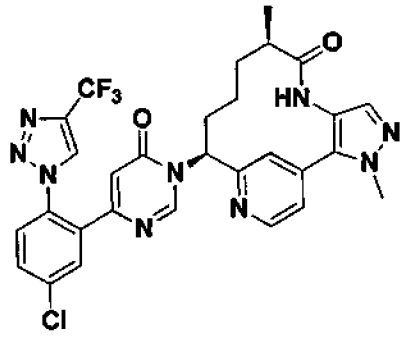
向N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(92 mg, 0.230 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 M HCl (3 mL, 12 mmol)且將反應物在rt下攪拌1.5 h。濃縮反應混合物，以產生呈黃色固體之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二鹽酸鹽(86 mg)。MS(ESI) *m/z*: 300.4 $(M+H)^+$。

55H. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

根據實例56中所述之程序，藉由使用(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二鹽酸鹽及如在中間體7中所述製備之6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。MS(ESI) *m/z*: 574.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddt, *J*=12.7, 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (ddd, *J*=15.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.68 (m., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.41 min，純度=93%；凝血因子XIa Ki = 1.0 nM，血漿激肽釋放素Ki = 24 nM。

實例56

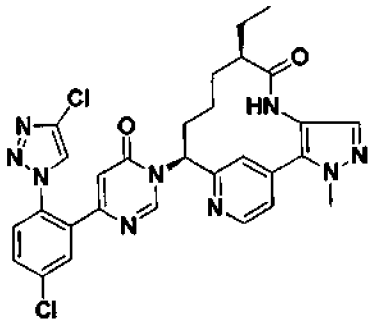
製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



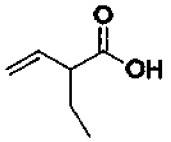
向含有無水ACN (0.5 mL)中之如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8 mg, 0.067 mmol)、HATU (33.0 mg, 0.087 mmol)之閃爍小瓶中添加DBU (15 mL, 0.100 mmol)。在30 min後，添加0.5 ml CH_3CN及DMF (0.1 ml)中之如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.067 mmol)。將所得溶液在rt下攪拌2 h，然後藉由反相層析純化，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(26.98 mg, 53.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 624.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) d 8.81 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.02 - 5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.27 (tt, *J*=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.45 (ddd, *J*=15.0, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69 (br. s., 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) d -62.54 (s), -77.44 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.02 min，純度= 96.7%；凝血因子XIa Ki = 1.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 24 nM。

實例57

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

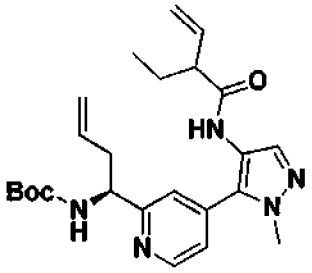


57A. 製備2-乙基丁-3-烯酸



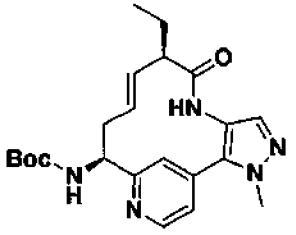
向乾燥燒瓶中添加THF中之2 M DIA (8.28 mL, 58.1 mmol)及THF (50 mL)。使反應物冷卻至-78℃並逐滴添加己烷中之1.6 M nBuLi (23.23 mL, 58.1 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌30 min。將丁-3-烯酸(2.00 g, 23.23 mmol)添加至反應物並將反應物在-78℃下攪拌30 min。此後，添加EtI (5.44 g, 34.8 mmol)。使反應物緩慢升溫至rt並在rt下攪拌過夜。然後用飽和NH_4Cl (3 mL)淬滅反應。使用1 N HCl將反應物之pH調節至<4。然後用EtOAc (2 × 30 mL)萃取反應物。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-60% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈透明液體形式之2-乙基丁-3-烯酸(450 mg, 2.37 mmol, 10.2%產率)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 - 5.75 (m, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.95 (q, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J*=13.9, 7.2 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J*=13.6, 7.4 Hz, 1H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

57B. 製備((1*S*)-1-(4-(4-(2-乙基丁-3-烯醯胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯



向RBF中添加如在中間體32C中所述製備之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1000 mg, 2.91 mmol)、EtOAc (20 mL)、2-乙基丁-3-烯酸(332 mg, 2.91 mmol)及吡啶(0.71 mL, 8.74 mmol)。在鹽水/冰浴中冷卻溶液並添加50% T3P® (2.60 mL, 4.37 mmol)。將反應物在0℃下攪拌10 min，然後在rt下攪拌60 min。用EtOAc稀釋反應物(30 mL)並用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈黃色固體之((1*S*)-1-(4-(4-(2-乙基丁-3-烯醯胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.10 g, 2.50 mmol, 86%產率)之非鏡像異構物混合物。MS(ESI) *m/z*: 440.0 $(M+H)^+$。

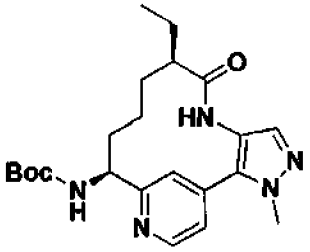
57C. 製備N-[(9*R*,10E,13*S*)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



向微波小瓶中添加((1*S*)-1-(4-(4-(2-乙基丁-3-烯醯胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.138

mmol)及DCE (12 mL)。將反應物用Ar吹掃1 min。然後將第二代格拉布觸媒(386 mg, 0.455 mmol)添加至溶液。密封反應物並在微波中在120℃下加熱30 min。濃縮反應物並使用ISCO系統(0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度)純化殘餘物。分離兩種產物。快速溶析之產物係N-[(9*R*,10E)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(75 mg, 0.182 mmol, 16.0%產率)，MS(ESI) *m/z*: 412.2 $(M+H)^+$，將其繼續處理；且緩慢溶析之產物係另一非鏡像異構物，即N-[(9*S*, 10E)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(75 mg, 0.182 mmol, 16.0%產率)，MS(ESI) *m/z*: 412.2 $(M+H)^+$。

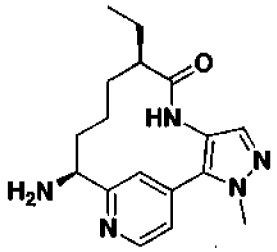
57D. 製備N-[(9*R*,13*S*)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



向3頸RBF中添加N-[(9*R*,10E)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(115 mg, 0.279 mmol)、EtOH (10 mL)及PtO_2 (31.7 mg, 0.140 mmol)。將反應物在H_2氣氛下(氣囊壓力)攪拌1 h。謹慎地經由CELITE®過濾反應物並濃縮。使用ISCO系統(0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度)純化殘餘物，以產生呈淺棕色固體之N-[(9*R*,13*S*)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺

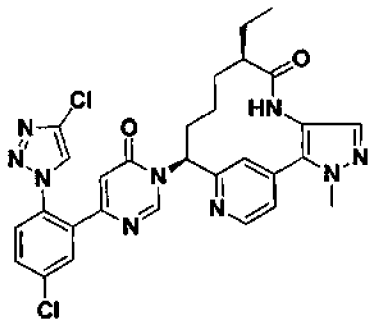
基甲酸第三丁基酯(75 mg, 0.181 mmol, 64.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 414.2 $(M+H)^+$。

57E. 製備(9R,13S)-13-胺基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向RBF中添加N-[(9*R*,13*S*)-9-乙基-3-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(75 mg, 0.181 mmol)、二噁烷(3 mL)、4 N HCl (18.14 mmol)及MeOH (0.5 mL)。將反應物在rt下攪拌5 min。濃縮反應物並使用反相製備型HPLC純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，三鹽酸鹽。將產物溶解於MeOH (1 mL)中，以產生透明棕色溶液。將溶液添加至預清洗之AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡棕色濾液。濃縮提供呈米色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(75 mg, 0.177 mmol, 98%產率)。MS(ESI) *m/z*: 314.2 $(M+H)^+$。

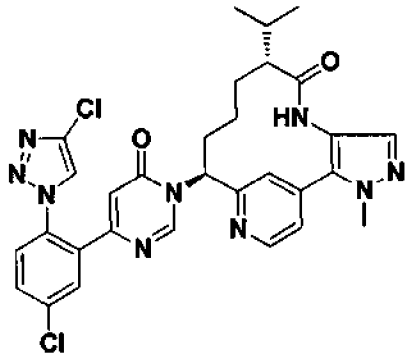
57F. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



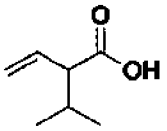
以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(8 mg, 0.026 mmol)及(9R)-13-胺基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8 mg, 0.026 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5 mg, 6.82 μmol, 26.3%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.69 - 0.57 (m, 1H)；MS(ESI) *m/z*: 604.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.23 min，純度= 97.0%；凝血因子XIa Ki = 0.36 nM，血漿激肽釋放素Ki = 37 nM。

實例58

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

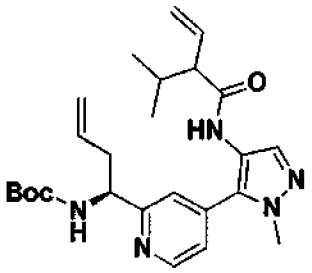


58A. 製備2-異丙基丁-3-烯酸



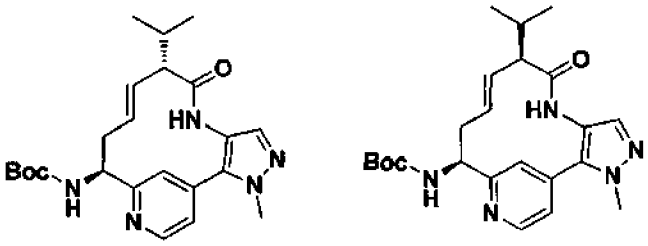
向火焰乾燥之RBF中添加THF中之2 M DIA (3.64 ml, 25.6 mmol)及THF (58.1 ml)。使反應物冷卻至-78℃並添加己烷中之1.6 M nBuLi (15.97 ml, 25.6 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌30 min。添加丁-3-烯酸(0.990 ml, 11.62 mmol)並將反應物再攪拌30 min。然後在-78℃下添加*i*PrI (1.74 ml, 17.42 mmol)，並使反應物經2 h緩慢升溫至rt，然後在rt下攪拌過夜。用飽和NH_4Cl (15 ml)淬滅反應。使用1 N HCl將溶液之pH調節至<4。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取反應物。用鹽水(40 mL)洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-50% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈透明液體形式之2-異丙基丁-3-烯酸(800 mg, 6.24 mmol, 53.7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 - 5.65 (m, 1H), 5.33 - 5.05 (m, 2H), 2.73 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.09 - 0.74 (m, 6H)。

58B. 製備((1*S*-[1-(4-{1-甲基-4-[2-(丙-2-基)丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯



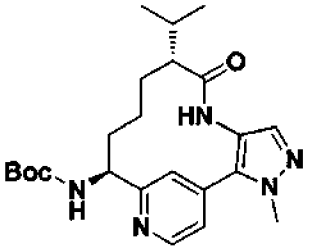
向RBF中添加如在中間體32C中所述製備之(*S*)-(1-(4-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(765 mg, 2.228 mmol)、EtOAc (20 mL)、2-異丙基丁-3-烯酸(286 mg, 2.228 mmol)及吡啶(0.540 mL, 6.68 mmol)。在鹽水/冰浴中冷卻溶液並添加50% T3P® (1.989 mL, 3.34 mmol)。將反應物在0℃下攪拌10 min，然後在rt下攪拌60 min。用EtOAc (30 mL)稀釋反應物並用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈黃色固體之((1S)-1-(4-(4-(2-異丙基丁-3-烯醯胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(850 mg, 1.874 mmol, 84%產率)之非鏡像異構物混合物。MS(ESI) *m/z*: 454.2 $(M+H)^+$。

58C1及58C2. 製備N-[(9S,10E,13S)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯及N-[(9R,10E,13S)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



向微波小瓶中添加((1*S*)-1-(4-(4-(2-異丙基丁-3-烯醯胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 0.551 mmol)及DCE (15 mL)。將反應物用Ar吹掃1 min。然後添加第二代格拉布觸媒(187 mg, 0.220 mmol)。密封反應物並在微波中在120℃下加熱60 min。然後濃縮反應物並使用反相製備型HPLC純化殘餘物，以產生具有較短滯留時間之58C1之N-[(9*S*, 10E, 13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽(50 mg, 0.093 mmol, 16.8%產率，(ESI) *m/z*: 426.2 $(M+H)^+$)及具有較長滯留時間之58C2之N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽(50 mg, 0.093 mmol, 16.8%產率，MS(ESI) *m/z*: 426.2 $(M+H)^+$)。

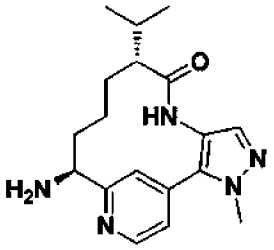
58D. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



向3頸RBF中添加N-[(9*S*,10E,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]

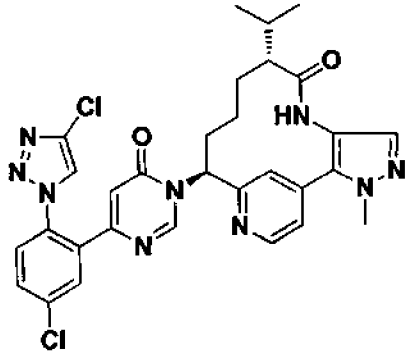
胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽(20 mg, 0.037 mmol)、EtOH (3 mL)及PtO_2 (4.21 mg, 0.019 mmol)。將反應物在H_2氣氛下(氣囊壓力)攪拌1 h。謹慎地經由CELITE®過濾反應物並濃縮濾液，以產生N-[(9*R*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(12 mg, 0.028 mmol, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 428.2 $(M+H)^+$。

58E. 製備(9R,13S)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向圓底RBF燒瓶中添加N-[(9*R*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.047 mmol)、二噁烷(3 mL)、二噁烷中之4 N HCl (0.14 mL, 4.68 mmol)及MeOH (0.5 mL)。將反應物在rt下攪拌5 min。濃縮反應物並使用反相製備型HPLC純化殘餘物，以產生(9R,13S)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽。將產物添加至預清洗之AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡棕色濾液。濃縮提供呈固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(7 mg, 0.016 mmol, 34.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 328.2 $(M+H)^+$。

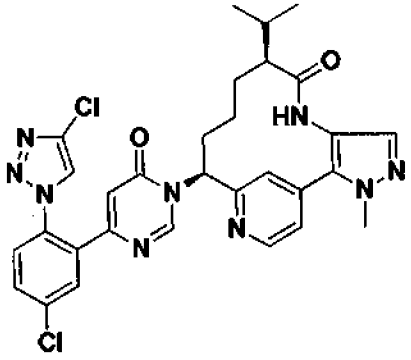
58F. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



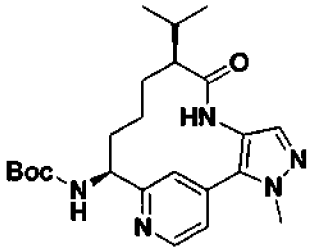
以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(6.12 mg, 0.020 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(6.5 mg, 0.020 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(6 mg, 8.03 μmol, 40.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.09(dd, *J*=12.4,4.3Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.16 (tt, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.71 (m, 5H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.03 (dd, *J*=6.4, 3.7 Hz, 6H), 0.82 (q, *J*=l 1.4 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z*: 618.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.50 min，純度= 98.0%；凝血因子XIa Ki = 56 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,300 nM。

實例59

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

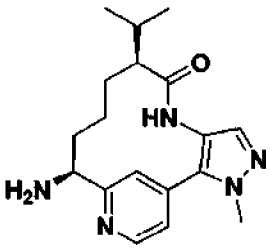


59A. 製備N-[(9*S*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



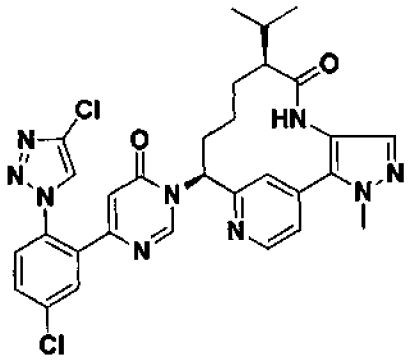
向3頸RBF中添加如在實例58C2中製備之N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯三氟乙酸鹽(15 mg, 0.028 mmol)、EtOH (3 mL)及PtO_2 (3.16 mg, 0.014 mmol)。將反應物在H_2氣氛下(氣囊壓力)攪拌1 h。謹慎地經由CELITE®過濾反應物並濃縮濾液，以產生呈棕色固體之N-[(9*S*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(10 mg, 0.023 mmol, 84%產率)。MS(ESI) *m/z*: 618.2 $(M+H)^+$。

59B. 製備(9*S*, 13*S*)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向RBF中添加N-[(9*S*,13*S*)-3-甲基-8-側氧基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.047 mmol)、二噁烷(3 mL)、二噁烷中之4 N HCl (0.142 mL, 4.68 mmol)及MeOH (0.5 mL)。將反應物在rt下攪拌5 min。濃縮反應物並使用反相製備型HPLC純化殘餘物，以產生(9*S*,13*S*)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽。將產物添加至預清洗之AGILENT® Stratospheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡棕色濾液。濃縮提供呈米色固體之(9*S*,13*S*)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.5 mg, 3.43 μmol, 7.34%產率)。MS(ESI) *m/z*: 328.2 $(M+H)^+$。

59C. 製備(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

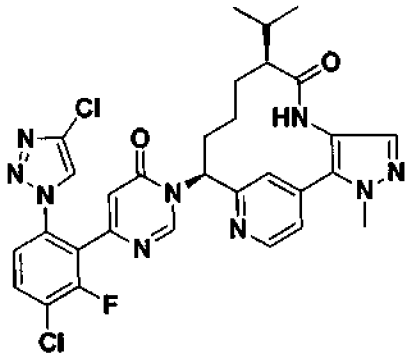


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(1.129 mg,

3.66 μmol)及(9S,13S)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.2 mg, 3.66 μmol)來製備(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.6 mg, 0.778 μmol, 21.23%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 -7.65 (m, 1H), 7.55 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 618.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.52 min，純度= 95.0%；凝血因子XIa Ki = 3.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 370 nM。

實例60

製備(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

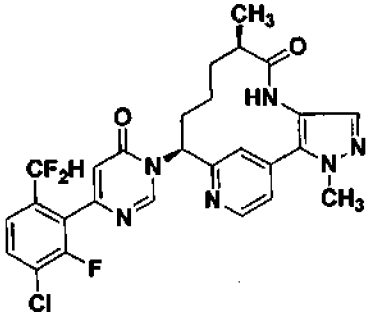


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體10中所述製備之6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(12.43

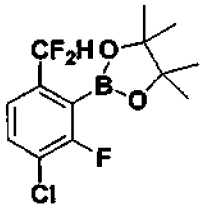
mg, 0.031 mmol)及(9S,13S)-13-胺基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10 mg, 0.031 mmol)來製備(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.8 mg, 1.013 μmol, 3.32%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H),2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.42 (br. s., 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 636.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.266 min，純度= 95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.53 nM，血漿激肽釋放素Ki = 40 nM。

實例61

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

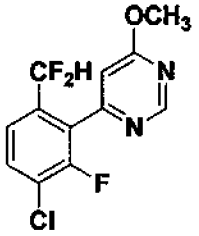


61A. 製備2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷



向乾燥RBF中添加1-氯-4-(二氟甲基)-2-氟苯(180 mg, 0.997 mmol)及THF (3 mL)。使反應物冷卻至-78℃並逐滴添加THF中之2 M LDA (0.498 mL, 0.997 mmol)。在添加後，反應物立即變為深紅色。將反應物在-78℃下攪拌5 min並以一份添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(371 mg, 1.994 mmol)。將反應物在-78℃下攪拌20 min。顏色變為淺黃色。在EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間分配反應物。分離有機層，用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈淺棕色油之2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(125 mg, 0.408 mmol, 40.9%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.74 (m, 1H), 1.31 (s, 12H)。

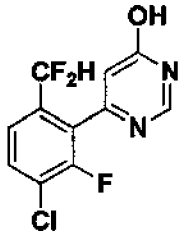
61B. 製備4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶



向微波小瓶中添加2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(120 mg, 0.391 mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(56.6 mg, 0.391 mmol)、甲苯(2 mL)、EtOH (1 mL)及2 M Na_2CO_3 (0.587 mL, 1.174 mmol)。用Ar吹掃反應物並添加$Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0.039 mmol)。密封反應物並在微波中在120℃下攪拌1 h。在EtOAc (20 mL)與水(20

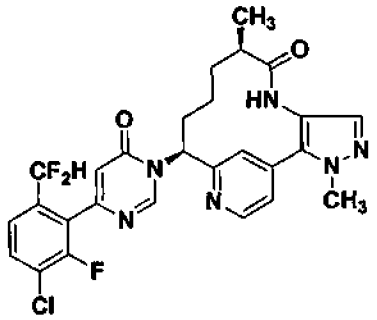
mL)之間分配反應物。分離有機層，用水(10 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈白色固體之4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40 mg, 0.139 mmol, 35.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.11 - 6.76 (m,2H), 4.06 (s,3H).

61C. 製備6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2 氟苯基)嘧啶-4-醇



向RBF中添加4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40 mg, 0.139 mmol)、AcOH (0.5 mL)及48% HBr (0.784 mL, 6.93 mmol)。將反應物在85℃下攪拌45 min。然後添加甲苯(25 mL)並濃縮反應物。然後在EtOAc (25 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)之間分配殘餘物。分離有機層，用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈白色固體之6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(36 mg, 0.131 mmol, 95%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 13.25 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 1H), 6.72 (br. s., 1H)。

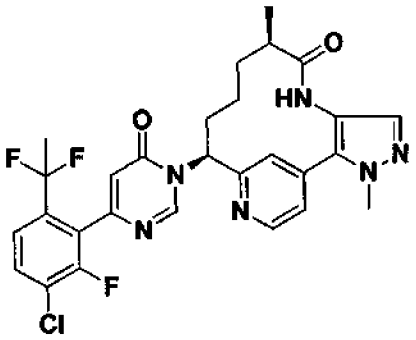
61D. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



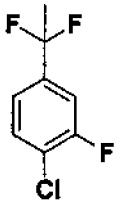
以與實例56中所述之程序類似之方式，使用6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(16.51 mg, 0.060 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.1 mg, 4.44 μmol, 7.38%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.08 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.75 (td, *J*=6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (tt, *J*=12.7, 4.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (ddd, *J*=15.0, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.05 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 1H)；MS(ESI) *m/z*: 557.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.516 min，純度= 96.0%；凝血因子XIa Ki = 2.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 45 nM。

實例62

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

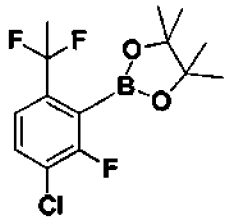


62A. 製備1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯



向密封管中添加1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(1 g, 5.79 mmol)、CH_2Cl_2 (10 mL)及DAST (2.297 mL, 17.38 mmol)。密封反應物且在45℃下攪拌8 h。用冷飽和$NaHCO_3$經30 min謹慎地淬滅反應物，直至pH大於7為止。分離有機層，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-10% EtOAC/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈淺棕色液體之1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(300 mg, 1.54 mmol, 26.6%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 1.90 (t, *J*=18.2 Hz, 3H)。

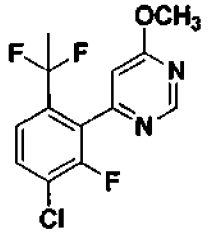
62B. 製備2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷



向乾燥RBF中添加1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(230 mg, 1.182 mmol)及THF (3 mL)。使反應物冷卻至-78℃並逐滴添加2 M LDA溶液(0.71 mL, 1.418 mmol)。在添加後，反應物變為紅色。將反應物在-78℃

下攪拌5 min，然後以一份添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(440 mg, 2.364 mmol)。將反應物在-78℃下再攪拌20 min。顏色變為淺黃色。在EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間分配反應物。分離有機層，用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈透明油之2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(330 mg, 1.030 mmol, 87%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.93 (t, *J*=18.3 Hz,3H), 1.38 (s, 12H)。

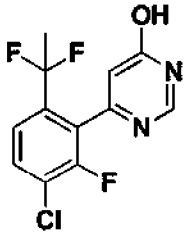
62C. 製備4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶



向微波小瓶中添加2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(325 mg, 1.014 mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(147 mg, 1.014 mmol)、甲苯(4 mL)、EtOH (2 mL)及2 M Na_2CO_3 (1.52 mL, 3.04 mmol)。用Ar吹掃反應物並添加$Pd(PPh_3)_4$ (116.7 mg, 0.101 mmol)。密封反應物並在微波中在120℃下攪拌1 h。在EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間分配反應物。分離有機層，用水(10 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈白色固體之4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40 mg, 0.132 mmol, 13.03%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.6, 1.3 Hz,

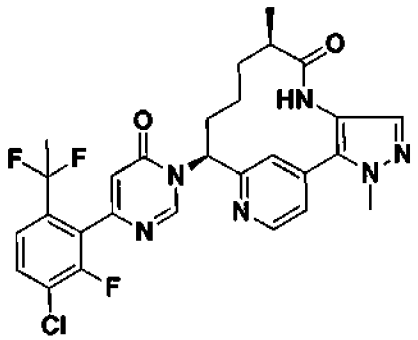
1H), 6.81 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (t, *J*=18.6 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 303.0, 305.0 $(M+H)^+$。

62D. 製備6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



向RBF中添加4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(35 mg, 0.116 mmol)、AcOH (0.5 mL)及HBr (0.654 mL, 5.78 mmol)。將反應物在85℃下攪拌45 min。然後添加甲苯(25 mL)並濃縮反應物。在EtOAc (25 mL)與飽和$NaHCO_3$ (25 mL)之間分配殘餘物。分離有機層，用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈白色固體之6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(28 mg, 0.097 mmol, 84%產率)。MS(ESI) *m/z*: 289, 291.0 $(M+H)^+$。

62E. 製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

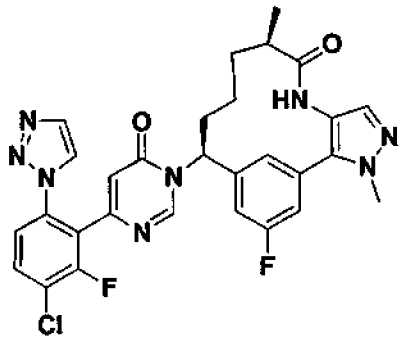


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(22.2 mg, 0.06 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(30 mg, 0.042 mmol, 69.9%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.74 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.67 (br. s., 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.06 (br. s., 2H), 1.89 (t, *J*=18.6 Hz, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)；MS(ESI) *m/z*: 636.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.078 min，純度= 96.0%；凝血因子XIa Ki = 16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 240 nM。

實例63

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

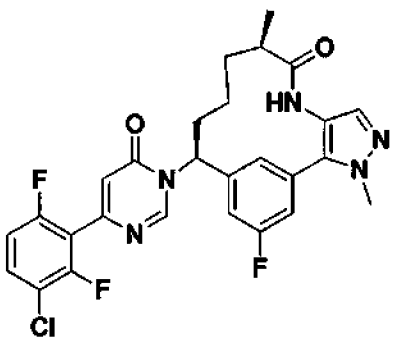


向如在中間體7中所述製備之6-[3-氯-2-氟-6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.018 g, 0.060 mmol)中添加HATU (0.030 g, 0.078 mmol)及DBU (0.014 mL, 0.090 mmol)於CH_3CN (0.5 ml)中之溶液。在30 min後，添加如在中間體29中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基

-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.019 g, 0.060 mmol)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 AcN/H_2O, 0.1%TFA) (20% B開始10 min梯度)來純化殘餘物。濃縮期望部分並冷凍乾燥，以提供呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4.5 mg, 12%)。MS(ESI) *m/z*: 591.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.79 (dd, *J*=12.9, 3.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 2.52 (td, *J*=6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.90 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 7.41 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 0.25 nM，血漿激肽釋放素Ki = 34 nM。

實例64

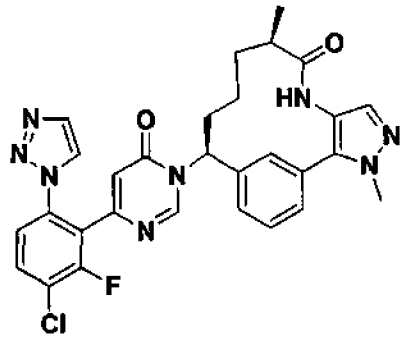
製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向如在中間體4中所述製備之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽(0.017 g, 0.053 mmol)於CH_3CN (1 ml)中之溶液中添加HATU (0.026 g, 0.068 mmol)及DBU (0.028 mL, 0.184 mmol)。在1 h後，添加如在中間體29中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環 [12.3.1.$0^{2,6}$] 十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.019 g, 0.053 mmol)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC，然後製備型LCMS純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3.4 mg, 11.9%).MS(ESI) *m/z*: 542.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR ((500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.88 (br. s., 1H), 1.45 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.21 (br. s., 1H), 1.11 (br. s., 1H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.50 min.，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 26 nM，血漿激肽釋放素Ki = 450 nM。

實例65

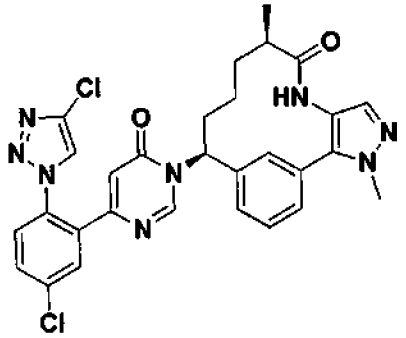
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向如在中間體7中所述製備之6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(13.07 mg, 0.045 mmol)中添加HATU (22.14 mg, 0.058 mmol)及DBU (0.017 mL, 0.112 mmol)於ACN (0.5 ml)中之溶液。在30 min後，添加如在中間體31中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，鹽酸鹽(15 mg, 0.045 mmol)並將反應物攪拌18 h。然後用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC，然後製備型LCMS純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3.2 mg, 12%)。MS(ESI) *m/z*: 573.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 3H), 2.32 (br. s., 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.41 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.14 (br. s., 2H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT= 1.41 min.，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 0.23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 22 nM。

實例66

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

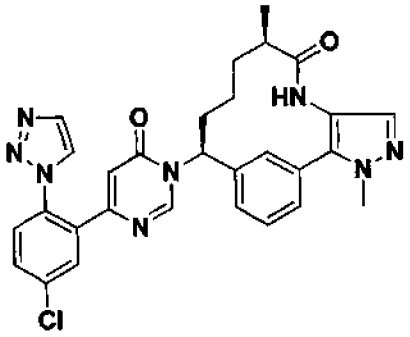


向含有如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.026 g, 0.084 mmol)於CH_3CN (0.5 ml)中之白色懸浮液之1打蘭(dram)瓶中添加HATU (0.041 g, 0.109 mmol)及DBU (0.019 mL, 0.126 mmol)。在30 min後，添加CH_3CN /DMF (0.5 ml)中之如在中間體31中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.084 mmol)，其已自由通過DCM/MeOH中之鹼性柱並乾燥。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 MeOH/H_2O至90:10 MeOH/H_2O, 0.1%TFA) (20% B開始10 min梯度)純化，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13.9 mg, 28%產率)。MS(ESI) *m/z*: 589.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=13.1, 3.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m,

1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.25 min.，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例67

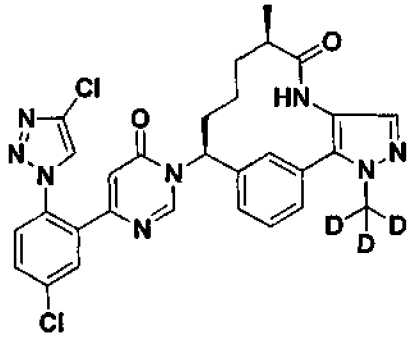
製備(9*R*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



藉由反相HPLC，然後製備型LCMS純化實例65亦產生作為第一溶析之非鏡像異構物之(9*R*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.4 mg, 5.4%)。MS(ESI) *m/z*: 573.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.68 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.37 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.11 (br. s., 2H), 1.07 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT= 1.39 min.，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 256 nM。

實例68

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

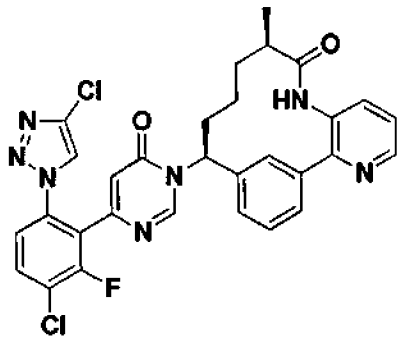


向如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-*1H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.031 g, 0.100 mmol)於CH_3CN (0.8 ml)中之溶液中添加HATU (0.049 g, 0.129 mmol)及DBU (0.023 mL, 0.149 mmol)。在30 min後，添加如在中間體36中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.03 g, 0.100 mmol) (用0.2 ml DMF清洗)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 MeOH/H_2O至90:10 MeOH/H_2O, 0.1% TFA) (25% B開始，14 min梯度)純化殘餘物。濃縮期望部分並冷凍乾燥，以提供呈褐色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19.6 mg, 33%產率)。MS(ESI) *m/z*: 592.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7,80 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.83 (dd, *J*=12.8, 3.1

Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.44 min, 95%純度；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6 nM。

實例69

製備(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽

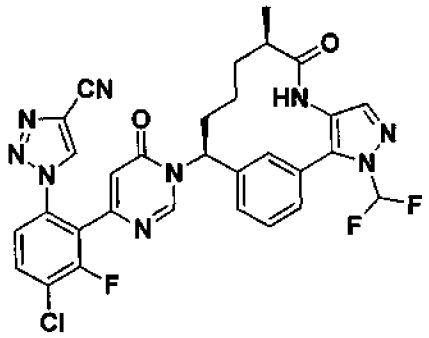


向如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(4.42 mg, 0.014 mmol)於CH_3CN (0.2 ml)中之溶液中添加HATU (6.69 mg, 0.018 mmol)及DBU (3.06 µl, 0.020 mmol)。在30 min後，添加如在中間體38中所述製備之(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.004 g, 0.014 mmol)及DMF (0.2 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(2 mg,

20%產率)。MS(ESI) *m/z*: 604.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.83 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.55 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 6.32 min。純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 54 nM。

實例70

製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

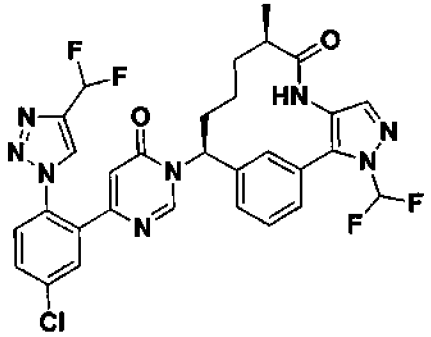


向如在中間體12中所述製備之1-[4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(13.0 mg, 0.041 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.020 g, 0.053 mmol)及DBU (9.28 µl, 0.062 mmol)。在0.5 h後，添加如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(14.0mg, 0.041 mmol)及DMF (0.2 ml)。添加額外CH_3CN (0.2 ml)及DMF (0.2 ml)以清洗小瓶並溶解試劑。在18 h後，用DMF稀釋反應物，

過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(6 mg, 24.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 643.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.90 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.39 (br. s., 1H), 6.71 (br. s., 1H), 5.84 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 3H)。分析型HPLC (方法A) rt = 8.83 min，純度=99%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4 nM。

實例71

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

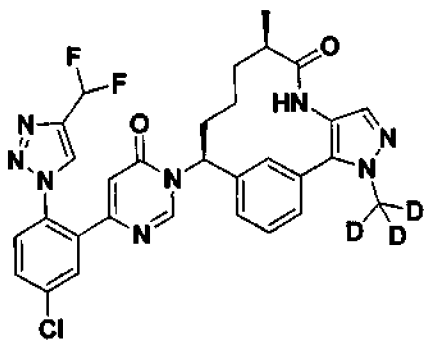


向如在中間體16中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.043 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶

液中添加HATU (0.021 g, 0.056 mmol)及DBU (9.78 μl，0.065 mmol)。在30 min後，添加如在中間體35中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.14 g, 0.043 mmol)及DMF (0.2 ml)。添加額外CH_3CN (0.2 ml)及DMF (0.2 ml)以清洗小瓶並溶解試劑。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(9.9 mg, 35.7%)。MS(ESI) *m/z*: 641.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J=2A* Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.65 -7.56 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.20 - 6.81 (m, 1H), 6.42 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=10.2, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.79 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 0.17 nM，血漿激肽釋放素Ki = 46 nM。

實例72

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

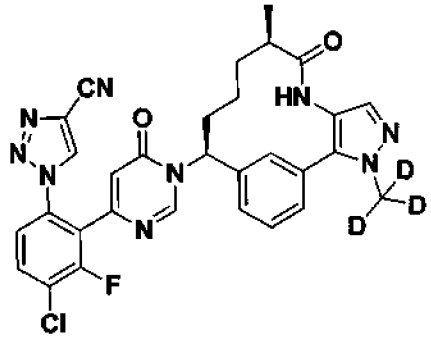


向如在中間體16中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.043 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.021 g, 0.056 mmol)及DBU (9.78 µl, 0.065 mmol)。在30 min後，添加如在中間體36中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.13 g, 0.043 mmol)及DMF (0.2 ml)。添加額外CH_3CN (0.2 ml)及DMF (0.4 ml)以溶解試劑。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.5 mg, 39%)。MS(ESI) *m/z*: 608.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.35 -7.30 (m, 1H), 7.14-6.83 (m, 1H), 6.43 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J*=13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (dt, *J*=6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.09 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法

A) RT = 7.94 min，純度=99%；凝血因子XIa Ki = 0.15 nM，血漿激肽釋放素Ki = 21 nM。

實例73

製備1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈

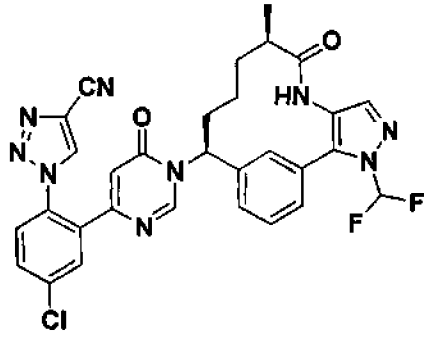


向如在中間體12中所述製備之1-[4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.010 g, 0.032 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.016 g, 0.041 mmol)及DBU (7.14 µl, 0.047 mmol)。在30 min後，添加如在中間體36中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.095 g, 0.032 mmol)及DMF (0.2 ml)。添加額外CH_3CN (0.2 ml)及DMF (0.2 ml)以溶解試劑。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈(4.7 mg, 24%)。MS(ESI) *m/z*: 601.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz,

CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 5.85 (dd, *J*=12.7, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J*=10.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (dd, *J*=9.6, 4.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 7.99 min，純度=97%；凝血因子XIa Ki = 0.15 nM，血漿激肽釋放素Ki = 9 nM。

實例74

製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈

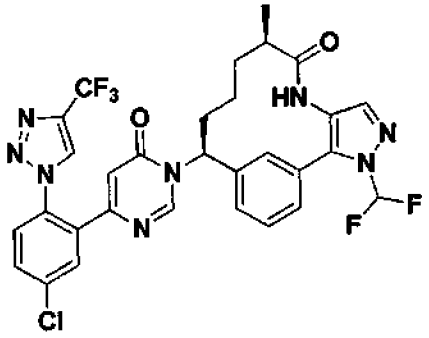


向如在中間體18中所述製備之1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.016 g, 0.054 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.026 g, 0.070 mmol)及DBU (0.012 mL, 0.080 mmol)。在30 min後，添加如在中間體35中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.018 g, 0.054 mmol)及DMF (0.5 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，

14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈(11.7 mg, 34%)。MS(ESI) *m/z*: 616.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.50 (td, *J*=6.6, 3.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.90 (dd, *J*=10.0, 4.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m,2H), 1.28- 1.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.82，純度 = 97%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 10 nM。

實例75

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

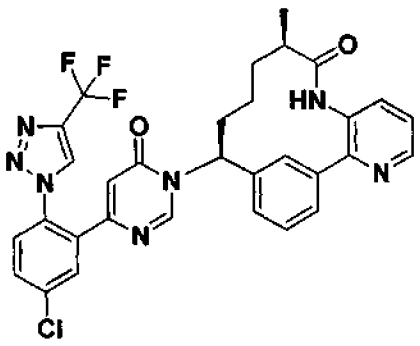


向如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.029 g, 0.084 mmol)於CH_3CN (0.8 ml)中之溶液中添加HATU (0.041 g, 0.109 mmol)及DBU (0.019 mL, 0.126 mmol)。在30 min後，添加如在實例35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲

基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.028 g, 0.084 mmol)及DMF (0.4 ml)。將反應物攪拌4 h，然後用DMF稀釋，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.8 mg, 34%)。MS(ESI) *m/z*: 659.03 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.49 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, 7=12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J*=10.2, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (d, 7=12.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.65 -1.51 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, 7=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 9.40 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 15 nM。

實例76

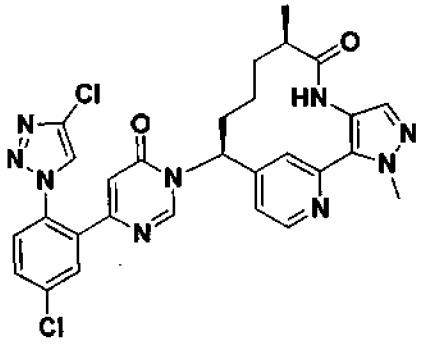
製備(10*R,14S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



向如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.035 g, 0.102 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.050 g, 0.132 mmol)及DBU (0.023 mL, 0.152 mmol)。在30 min後，添加如在中間體38中所述製備之(10*R,14S*)-14-胺基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.030 g, 0.102 mmol)及DMF (0.6 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由製備型LCMS使用(5:95 ACN/H_2O至95:5 ACN/H_2O, 0.1% TFA)純化殘餘物，以提供(10*R,14S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(8.6 mg, 11.1%)。MS(ESI) *m/z*: 620.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.59 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 2.49 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.10 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.55 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 1.28 (br. s., 1H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.55 min，純度= 97%；凝血因子XIa Ki = 1.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 130 nM。

實例77

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

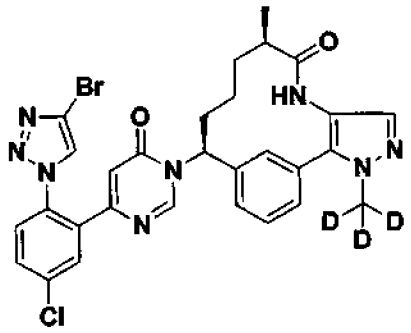


向如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.019 g, 0.060 mmol)於CH_3CN (0.4 ml)中之溶液中添加HATU (0.030 g, 0.078 mmol)及DBU (0.014 mL, 0.090 mmol)。在30 min後，添加如在中間體42中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及DMF (0.2 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈灰白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11.9 mg, 27%)。MS(ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ d 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (s, 1H),7.21 (dd, *J*=5.3, 1.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (dd, *J*=7.5, 4.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m,

1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 7.38 min，純度= 96%；凝血因子XIa Ki = 0.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 23 nM。

實例78

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

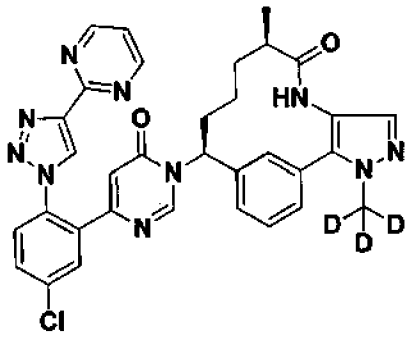


向小瓶中之6-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]嘧啶-4-醇(0.05 g, 0.142 mmol)及HATU (0.070 g, 0.184 mmol)添加CH_3CN (0.8 ml)中之DBU (0.032 mL, 0.213 mmol)。在30 min後，添加如在中間體36中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.043g, 0.142 mmol)並用DMF (0.2 ml)清洗小瓶。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 MeOH/H_2O至90:10 MeOH/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化，以提供呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(30 mg, 33%)。此化合物用於後續反應中且藉由製備型LCMS使用(5:95 AcN/H_2O至95:5

AcN/H_2O, 10 mM NH_4OAc)少量分離(4 mg，在冷凍乾燥後呈白色固體)。MS(ESI) *m/z*: 638.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.71 (dd, *J*=12.7, 3.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.98 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.10 (br. s., 1H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.60 min，純度= 96%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 7 nM。

實例79

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

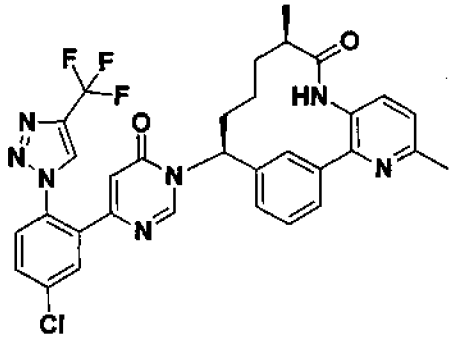


將如在實例78中所述製備之(9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.014 g, 0.022 mmol)、嘧啶-2-基硼酸(2.59 mg, 0.021 mmol)及2.0 M Na_2CO_3水溶液(0.033 mL, 0.066 mmol)添加至二噁烷(0.6 ml)中並用Ar流吹掃所得溶液。然後添加$Pd(PPh_3)_4$ (1.270 mg, 1.099 μmol)並將混合物在微波中加熱

至120℃並保持30 min。濃縮反應物並用DMF稀釋殘餘物，過濾並再濃縮。藉由製備型LCMS使用(5:95 ACN/H_2O至95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc)純化殘餘物，以產生(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(2.5 mg, 25%)。MS(ESI) *m/z*: 636.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.16 - 9.11 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.63 -7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 5.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.18 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.44 (d, 7=9.5 Hz, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.02 (d, 7=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.43 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 1.0 nM，血漿激肽釋放素Ki = 150 nM。

實例80

製備(10*R*, 14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



80A. 製備*N*-(1*S*)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加二噁烷(35 ml)中之*N*-[(1*S*)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.6 g, 7.97 mmol)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環己烷) (1.980 g, 8.77 mmol)及KOAc (2.347 g, 23.91 mmol)。將混合物用Ar吹掃10 min，然後添加$PdCl_2$(dppf)-DCM加成物(0.325 g, 0.398 mmol)並將反應物在90℃下攪拌4 h。在EtOAc (50 ml)與水(40 ml)之間分配反應物。分離有機層，用水(15 ml)、鹽水(30 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈白色固體之*N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.62 g, 92%)。MS(ESI) *m/z*: 292.08 $(M+H)^+$。

80B. 製備*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.67 g, 1.865 mmol)、2-溴-6-甲基吡啶-3-胺(0.349 g, 1.865 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(4 mL, 8.00 mmol)添加至二噁烷(9 ml)中並將溶液用Ar流吹掃10 min。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.108 g, 0.093 mmol)並將混合物在微波中在120℃下輻照30 min。用水(20 ml)淬滅反應並用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈棕色油之*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.94g, 100%, 70%純度)。MS(ESI) *m/z*: 354.5 $(M+H)^+$。

80C. 製備*N*-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

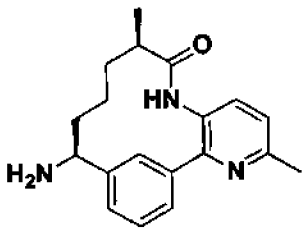
向*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 1.83 mmol)於EtOAc (0.58 ml)中之溶液中添加0.3 ml EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.239 g, 2.391 mmol)。使所得溶液冷卻至0℃並添加吡啶(0.446 ml, 5.52 mmol)及T3P® (2.189 ml, 3.68 mmol)之50% EtOAc溶液。在3 h後，用飽和$NaHCO_3$ (15 mL)淬滅反應並用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。用鹽水(15 ml)洗滌合併有機層並乾燥($MgSO_4$)。過濾混合物並濃縮且藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈褐色泡沫之*N*-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 82%)。MS(ESI) *m/z*: 436.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.90 - 5.67 (m, 2H), 5.22 - 5.03 (m, 4H), 5.00 -4.75 (m, 3H), 3.05 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.62 (br. s.及m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 9H), 1.28 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。

80D. 製備*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-二甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.2 g, 0.459 mmol)於脫氣DCE (20 ml)中之溶液添加第二代格拉布觸媒(0.156 g, 0.184 mmol)並將所得反應

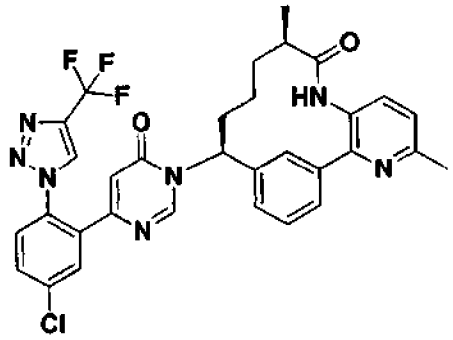
混合物在微波中加熱至120℃並保持30 min。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析直接純化反應混合物，以提供呈深色固體之*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-二甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.19g, 100%)。MS(ESI) *m/z*: 408.08 $(M+H)^+$。

80E. 製備(10*R*,14*S*)-14-胺基-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



在EtOH (3 ml)中在PtO_2存在下在20-30 psi下氫化*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-二甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.187 g, 0.459 mmol)。在4 h後，經由CELITE®過濾反應混合物並濃縮，以提供深色固體(MS(ESI) *m/z*: 410.3 $(M+H)^+$)，然後用二噁烷(2 ml)及MeOH (2 ml)中之4 N HCl去保護。將所得HCl鹽溶解於DCM/MeOH中並通過鹼性柱，以提供(0.16g, 118%)含有(10*R*, 14*S*)-14-胺基-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮作為主要組份之粗深色固體，其不經純化即用於下一步驟中。MS(ESI) *m/z*: 310.3 $(M+H)^+$。

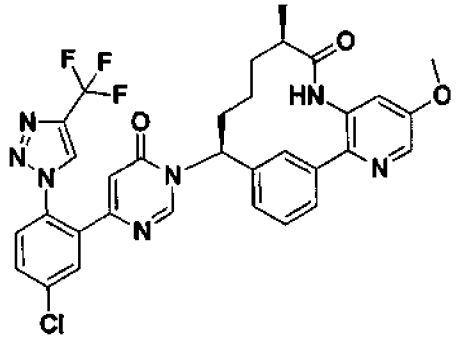
80F. 製備(10*R*, 14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



向小瓶中之如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.033 g, 0.097 mmol)及HATU (0.048 g, 0.126 mmol)中添加ACN (0.4 ml)中之DBU (0.022 mL, 0.145 mmol)。在30 min後，添加(10R,14S)-14-胺基-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.033 g, 0.097 mmol)及DMF (0.2 ml)。將反應物攪拌18 h。用DMF稀釋反應物，過濾並藉由製備型LCMS使用(5:95 ACN/H_2O至95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc)純化，以提供呈白色固體之(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(5.8 mg, 7.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 634.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHZ, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (br. s., 1H), 2.26 (d, 7=9.5 Hz, 1H), 2.11 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.54 min，純度= 97%；凝血因子XIa Ki = 2.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 260 nM。

實例81

製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



81A. 製備*N*-[(1S)-1-[3-(3-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.348 g, 0.969 mmol)、2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺(0.197 g, 0.969 mmol)及2.0 M Na_2CO_3水溶液(2.422 mL, 4.84 mmol)添加至二噁烷(8 ml)中並將溶液用Ar流吹掃10 min。添加$Pd(PPlh_3)_4$ (0.056 g, 0.048 mmol)並將混合物在微波在120℃下輻照30 min。用水(20 ml)淬滅反應並用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈褐色泡沫之*N*-[(1S)-1-[3-(3-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.391g, 100%)。MS(ESI) *m/z*: 370.08 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.62 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.73 (ddt, 7=17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.81 (br. s.,

1H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.44 (br. s., 9H)。

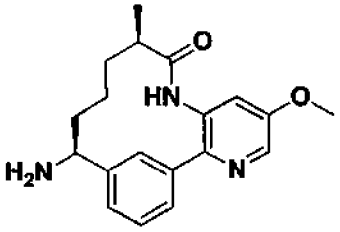
81B. 製備*N*-[(1*S*)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯.

向*N*-[(1S)-1-[3-(3-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.358 g, 0.972 mmol)中添加EtOAc (3 ml)中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.126 g, 1.263 mmol)。使所得溶液冷卻至0℃。添加吡啶(0.236 ml, 2.91 mmol)及T3P® (1.157 ml, 1.943 mmol)之50% EtOAc溶液。在飽和$NaHCO_3$ (10 ml)與EtOAc (20 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈白色泡沫之*N*-[(1*S*)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.347g, 79%)。MS(ESI) *m/z*: 452.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 -7.41 (m, 1H), 7.37 (dt, *J*=7.5, 1.9 Hz, 2H), 5.86 - 5.65 (m, 2H), 5.19 - 5.07 (m, 4H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (五重峰，*J*=7.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 9H), 1.32 - 1.29 (m, 3H)。

81C. 製備*N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-甲氧基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

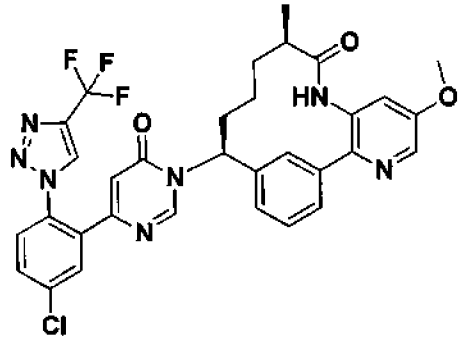
將*N*-[(1*S*)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.189 g, 0.419 mmol)於脫氣DCE (20 ml)中之溶液在第二代格拉布觸媒(0.107 g, 0.126 mmol)存在下在微波中加熱至120℃並保持30 min。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析直接純化反應混合物，以提供呈深棕色油之*N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-甲氧基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.17g, 96%)。MS(ESI) *m/z*: 424.1 $(M+H)^+$。

81D. 製備(10*R*, 14*S*)-14-胺基-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



將*N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-甲氧基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.177 g, 0.418 mmol)在EtOH (3 ml)中在PtO_2 (20 mg)存在下氫化8 h。經由CELITE®過濾所得濃稠油泥並用DCM、MeOH及EtOH清洗，以提供0.121 g深色固體。MS(ESI) *m/z*: 426.4 $(M+H)^+$。用二噁烷(2 ml)及MeOH (4 ml)中之4 N HCl經3 h實施去保護。濃縮反應混合物且在DCM/MeOH中吸收殘餘物並經由鹼性柱過濾，以產生呈深色固體之(10*R*,14*S*)-14-胺基-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.108g, 79%)。MS(ESI) *m/z*: 326.4 $(M+H)^+$。

81E. 製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

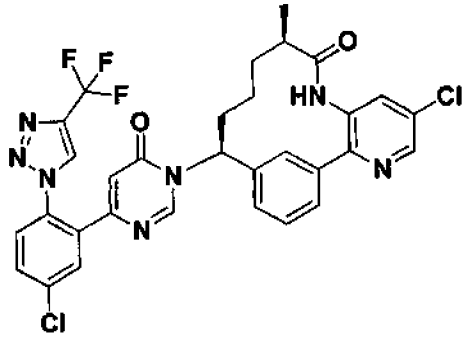


向小瓶中之如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.032 g, 0.092 mmol)及HATU (0.046 g, 0.120 mmol)中添加ACN (0.4 ml)中之DBU (0.021 mL, 0.138 mmol)。在30 min後，添加(10*R*,14*S*)-14-胺基-5-甲氧基-10-甲基-3,8--二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.030 g, 0.092 mmol)及DMF (0.4 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)兩次純化殘餘物，以提供呈白色固體之(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(3.7 mg, 4.8%)。MS(ESI) *m/z*: 650.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, 7=0.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=13.0, 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H),

2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.33 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.44，純度= 93%；凝血因子XIa Ki = 22 nM，血漿激肽釋放素Ki = 950 nM。

實例82

製備(10*R*, 14*S*)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



82A. 製備*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(1*S*)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.339 g, 0.944 mmol)、2-溴-5-氯吡啶-3-胺(0.196 g, 0.944 mmol)及2.0 M Na_2CO_3水溶液(2.36 mL, 4.72 mmol)添加至二噁烷(8 ml)中並將所得溶液用Ar流吹掃10 min。添加$Pd(PPlh_3)_4$ (0.055 g, 0.047 mmol)並將混合物在微波上在120℃下輻照30 min。用水(20 ml)淬滅反應並用EtOAc (3 × 30 ml)萃取。用鹽水(15 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈褐色泡沫之*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.375g,

106%)。MS(ESI) *m/z*: 374.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, 7=1.9 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J*=17.1, 10.1,7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 2H), 2.63 -2.51 (m,2H), 1.43 (br. s., 9H)。

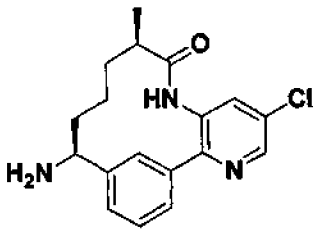
82B. 製備*N*-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(1*S*)-1-[3-(3-胺基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.358 g, 0.958 mmol)中添加3 ml EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.125 g, 1.245 mmol)，並將所得溶液冷卻至0℃。然後添加吡啶(0.232 ml, 2.87 mmol)及T3P®之50% EtOAc溶液(1.140 ml, 1.915 mmol)。在4 h後，用飽和$NaHCO_3$ (10 ml)及EtOAc (10 ml)分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈白色泡沫之*N*-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.31 g, 71%)。MS(ESI) *m/z*: 456.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 2H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.08 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。

82C. 製備*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-5-氯-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

將第二代格拉布觸媒(0.107 g, 0.126 mmol)及*N*-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.191 g, 0.419 mmol)於脫氣DCE (20 ml)中之溶液在微波中加熱至120℃並保持30 min。濃縮反應混合物並藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析直接純化粗材料，以提供呈深棕色油之*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-5-氯-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.17 g, 95%)。MS(ESI) *m/z*: 428.2 $(M+H)^+$。

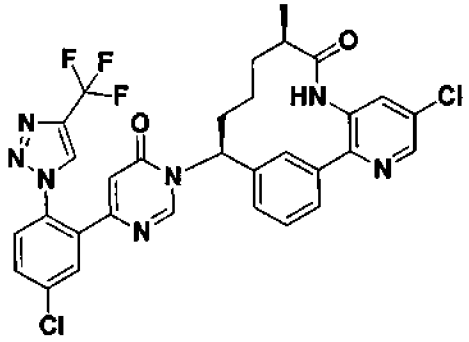
82D. 製備(10*R*,14*S*)-14-胺基-5-氯-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



將*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-5-氯-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.17 g, 0.397 mmol)在EtOH (3 ml)中在PtO_2 (20 mg)存在下氫化8 h。MS(ESI) *m/z*: 430.3 $(M+H)^+$。經由CELITE®過濾濃稠油泥並用DCM/MeOH/EtOH清洗，以提供0.169 g深色固體。用二噁烷(2 ml)及MeOH (2 ml)中之4 N HCl經4 h實施去保護。此後濃縮溶液且在DCM/MeOH中吸收殘餘物並通過鹼性柱，以產生呈粗產物之(10*R*,14*S*)-

14-胺基-5-氯-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.159g, 121%)，其係以「原樣」使用。MS(ESI) *m/z*: 330.08 $(M+H)^+$。

82E. 製備(10*R*,14*S*)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

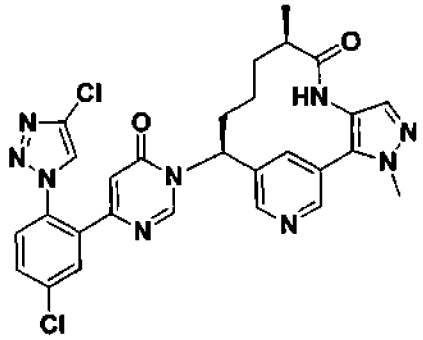


向小瓶中之HATU (0.045 g, 0.118 mmol)及如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.031 g, 0.091 mmol)中添加CH_3CN (0.4 ml)中之DBU (0.021 mL, 0.136 mmol)。在30 min後，添加*N*-[(10*R*,11E,14*S*)-5-氯-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.030 g, 0.091 mmol)及DMF (0.4 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)兩次純化殘餘物，以提供呈褐色固體之(10*R*,14*S*)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(3.0 mg, 4.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 654.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, 7=0.7 Hz, 1H), 8.67 -

8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, 7=12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H),2.11 (d,7=9.7Hz, 1H), 1.99- 1.87 (m, 1H), 1.55 (d, 7=9.0 Hz, 2H), 1.33 (d, 7=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, 7=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 9.88 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 3.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 240 nM。

實例83

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



83A. 製備*N*-[(*1S*)-1-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向如在中間體26中所製備之*N*-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.06 mmol)於二噁烷(10 ml)中之溶液中添加1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑(0.427 g, 3.36 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.164 g, 0.458 mmol)、K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol)及特戊酸(0.106 ml, 0.917 mmol)。用Ar吹掃反應混合物。添加$Pd(OAc)_2$ (0.069 g, 0.306 mmol)且在100℃下攪拌溶液。在4 h後，用水(20 ml)淬滅反應且用EtOAc

(3 × 50 ml)萃取。用鹽水(20 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈白色泡沫之N-[(1S)-1-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.85 g, 74%)。MS(ESI) *m/z*: 374.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 1.43 (br. s., 9H)。

83B. 製備*N*-[(*1S*)-1-[5-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

在0℃下向*N*-[(*1S*)4-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.85g, 2.276)於丙酮(60 ml) /水(15 ml)中之溶液中添加NH_4Cl (0.609 g, 11.38 mmol)及Zn (1.488 g, 22.76 mmol)。移除冰浴並將反應物攪拌18 h。經由紙過濾反應物並在水(20 ml)與EtOAc (75 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生*N*-[(*1S*)-1-[5-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.64 g, 65%產率)。MS(ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$。

83C. 製備*N*-[(*1S*)-1-(5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(*1S*)-1-(5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.5 g, 1.45 mmol)於

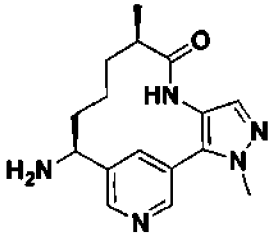
EtOAc (4 ml)中之溶液中添加如在中間體2中所述製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(0.189 g, 1.893 mmol)於0.3 ml EtOAc中之溶液。使反應混合物冷卻至0℃並添加吡啶(0.353 ml, 4.37 mmol)及T3P®之50% EtOAc溶液(1.733 ml, 2.91 mmol)。在3 h後，在飽和$NaHCO_3$ (15 ml)與EtOAc (20 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生呈粉色固體之*N*-[(*1S*)-1-(5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.48 g, 77%產率)。MS(ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (t, 7=2.1 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 5.91 (ddd, 7=17.2, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.25 -5.13 (m, 4H), 4.95 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.10 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 3H)。

83D. 製備N-[(9*R*, 10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(*1S*)-1-(5-{1-甲基-4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.153 g, 0.36 mmol)於DCM (90 ml)中之溶液中添加*p*TsOH•H_2O (0.075 g, 0.396 mmol)並將混合物脫氣10 min，然後加熱至40℃並保持1 h。添加第二代格拉布觸媒(0.122 g, 0.144 mmol)並將反應物在40℃下加熱24 h。用飽和$NaHCO_3$ (15 ml)淬滅反應並用DCM (3 × 20 ml)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併有

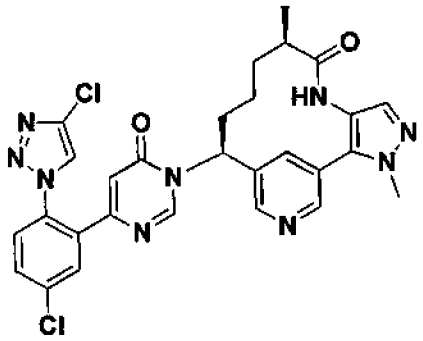
機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用DCM及MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈棕色固體之*N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 14%)。MS(ESI) *m/z*: 398.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.14 (br. s., 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 4H), 1.46 (br. s., 9H), 1.30 - 1.23 (m, 3H)。

83E. 製備(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



在EtOH (3 ml)中在PtO_2 (4 mg)存在下在55 psi下氫化*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.050 mmol)。在4 h後，經由CELITE®過濾反應混合物並濃縮，以提供16 mg深色固體(MS(ESI) *m/z*: 400.08 $(M+H)^+$)，然後用二噁烷(1 ml)及MeOH (1 ml)中之4 N HCl將其去保護。在3 h後，濃縮混合物並將所得HCl鹽溶解於DCM/MeOH中且通過鹼性柱，以提供呈深色固體之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 100%)。

83F. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

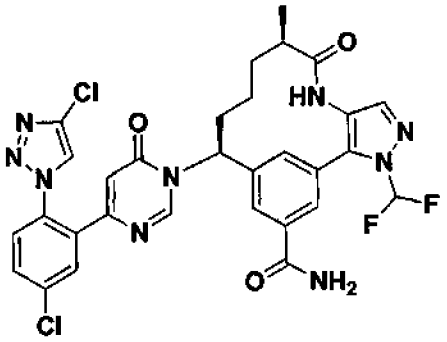


向小瓶中之如在中間體15中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.050 mmol)及HATU (0.025 g, 0.065 mmol)中添加CH_3CN (0.4 ml)中之DBU (0.011 mL, 0.075 mmol)。在30 min後，添加(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.050 mmol)及DMF (0.2 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化，以提供呈灰白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4.1 mg, 11%)。MS(ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 5.79 (dd, *J*=13.0, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.23 -

1.14 (m, 3H), 1.10 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A) rt = 6.29 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 0.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 43 nM。

實例84

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺



84A. 製備3-溴-5-[(1E)-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}甲基]苯甲醯胺

將濃H_2SO_4 (12 ml)中之3-甲醯基苯甲腈(3.49 g, 26.6 mmol)加熱至60℃，以3份添加NBS (5.68 g, 31.9 mmol)。將反應物攪拌2 h。藉由傾倒至冰水中來淬滅反應。過濾出產物並乾燥。所收集粗產物係「原樣」用於下一步驟中。將粗材料與DCM (57.0 ml)中之(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.382 g, 11.40 mmol)、CS_2CO_3 (5.57 g, 17.10 mmol)合併並攪拌18 h。將反應物增稠為凝膠，用DCM稀釋並重新開始攪拌3 h。在鹽水(40 ml)與DCM (50 ml)之間分配反應物。過濾出不溶性凝膠。用DCM (2 × 20 ml)萃取水性層。乾燥(Na_2SO_4)合併有機層，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供3-溴-5-[(1E)-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}甲基]苯甲醯胺(3.3 g)。^{1}H NMR (400MHz,

DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.26 (s, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 1.20 (s, 9H)。

84B. 製備3-溴-5-[(*1S*)-1-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯甲醯胺

向THF (75 ml)中之3-溴-5-[(1E)-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}甲基]苯甲醯胺(3.3 g, 9.96 mmol)添加In (1.716 g, 14.94 mmol)及3-溴丙-1-烯(1.30 ml, 14.94 mmol)。在rt下攪拌反應物。在72 h後，反應物變為灰色懸浮液且LCMS顯示反應未完成。再添加4 g In及2.6 ml3-溴丙-1-烯。再過1週後，過濾反應物並濃縮濾液，以產生4 g粗3-溴-5-[(*1S*)-1-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯甲醯胺。MS(ESI) *m/z*: 373-375.1 $(M+H)^+$。

84C. 製備*N*-[(*1S*)-1-(3-溴-5-胺甲醯基苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向(1:1)二噁烷/MeOH (50 ml)中之3-溴-5-[(1S)-1-{[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}丁-3-烯-1-基]苯甲醯胺(3.7 g, 9.91 mmol)添加15 ml濃HCl。將反應物攪拌24 h，然後濃縮。將殘餘物溶解於DCM (50 ml)中並冷卻至0℃。添加TEA (8.29 ml, 59.5 mmol)及BOC_2O (2.301 ml, 9.91 mmol)。添加額外量之1 N NaOH以確保反應物為鹼性。在24 h後，過濾濃稠反應物，產生樹膠狀固體。合併樹膠狀固體與濾液二者並在水(100 ml)與EtOAc (150 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(50 ml)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供*N*-[(1S)-1-(3-溴-5-胺甲醯基苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.92 g, 25%)。MS(ESI)

m/z: 311-313.3 (M+H-第三丁基)$^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.56 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 6.40 (br. s., 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 2.57 - 2.45 (m, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 9H)。

84D. 製備*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向(*S*)-(1-(3-溴-5-胺甲醯基苯基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.2 g, 0.542 mmol)於二噁烷(3 ml)中之溶液中添加1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(0.106 g, 0.650 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.029 g, 0.081 mmol)、K_2CO_3 (0.225 g, 1.625 mmol)及特戊酸(0.019 ml, 0.162 mmol)。用Ar吹掃反應物。之後，添加$Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol)並將反應物加熱至100℃。在18 h後，用水(20 ml)及EtOAc (20 ml)分配反應物並過濾。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取濾液。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.177 g, 72.4%)。MS(ESI) *m/z*: 450.1 (M-H)$^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.16 - 6.82 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 5.75 - 5.55 (m, 2H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.96 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 1.40 (d, *J*=7.2 Hz, 9H)。

84E. 製備*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

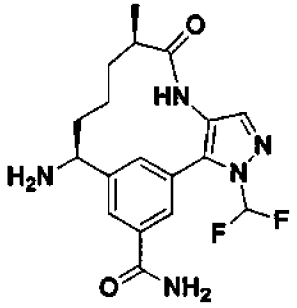
向冷卻至0℃之丙酮(40 ml) /水(12 ml)中之*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.177 g, 0.392 mmol)中添加NH_4Cl (0.105 g, 1.960 mmol)及Zn (0.256 g, 3.92 mmol)。在rt下18 h後，經由紙過濾反應物並用水(20 ml)及EtOAc (25 ml)分配濾液。用EtOAc (2 × 25 ml)萃取水性層。用鹽水(25 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在0℃下向EtOAc (3 ml)中之粗黃色油中添加如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.051 g, 0.510 mmol)、吡啶(0.095 mL, 1.176 mmol)及T3P®之50% EtOAc溶液(0.233 mL, 0.784 mmol)。在24 h後，在飽和$NaHCO_3$ (10 ml)與EtOAc (20 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.113 g, 57%)。MS(ESI) *m/z*: 448.3 $(M+H-第三丁基)^+$。

84F. 製備*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-胺甲醯基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向*N*-[(*1S*)-1-{3-胺甲醯基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.113 g, 0.224 mmol)於脫氣DCE (11 ml)中之溶液中添加第二代格拉布觸媒(0.08 g, 0.094 mmol)並將所得溶液在微波中加熱至120℃並保持30 min。藉由使用DCM及0-10% MeOH作為溶析劑之正相層析直接純化反應物，產生

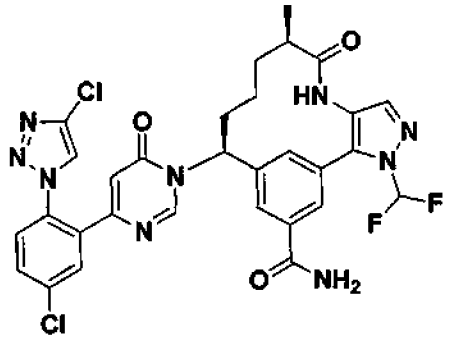
呈褐色固體之*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-胺甲醯基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(33 mg, 31%)。MS(ESI) *m/z*: 420.2 (M+H-第三丁基)$^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.73 (ddd, *J*=15.2, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=15.2, 9.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.70 (dt, *J*=12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.03 (q, 7=11.4 Hz, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.08 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

84G. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺



在EtOH (1 ml)中在PtO_2 (5 mg)存在下氫化*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-胺甲醯基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.033 g, 0.069 mmol)。在4 h後，經由0.45 μM過濾器過濾反應物，以提供0.022 g褐色固體。MS(ESI) *m/z*: 422.3 (M+H-第三丁基)$^+$。在MeOH (1 ml)中用二噁烷(0.5 ml)中之4 N HCl使中間體去保護。在3 h後，濃縮反應物。在DCM/MeOH中吸收殘餘物且通過鹼性柱並濃縮，以提供呈棕色固體之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺(22mg, 84%)。MS(ESI) *m/z*: 378.2 (M+H)$^+$。

84H. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺

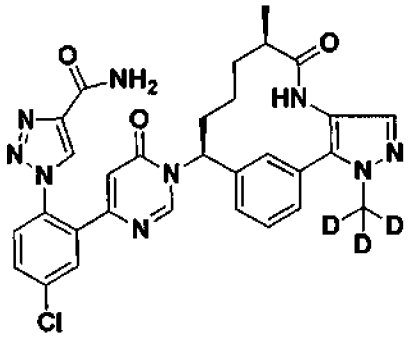


向小瓶中之如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.018 g, 0.058 mmol)及HATU (0.029 g, 0.076 mmol)中添加ACN (0.4 ml)中之DBU (0.013 mL, 0.087 mmol)。在30 min後，添加(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺(0.022g, 0.058 mmol)及DMF (0.2 ml)。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化，以提供呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺(10 mg, 25%)。MS(ESI) *m/z*: 668.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 -7.63 (m, 2H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 5.84 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J*=10.0, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.67 - 1.47

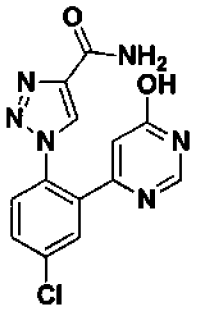
(m, 2H), 1.22 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 7.39 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 18 nM。

實例85

製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



85A. 製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(60 mg, 0.18 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液中添加TMSI (12 μL, 0.88 mmol)。將溶液在70℃下加熱3 h。使反應物冷卻至rt並傾倒至10% $Na_2S_2O_3$溶液中。過濾所形成不溶性黃色固體並用水洗滌 ，以產生粗1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(30 mg, 41.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 317.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ

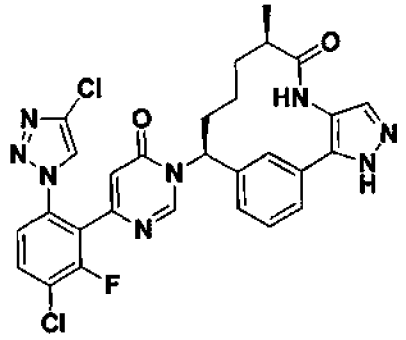
8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 6.39 (s, 1H)。

85B. 製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

向小瓶中之1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(0.004 g, 0.013 mmol)及HATU (6.24 mg, 0.016 mmol)中添加CH_3CN (0.8 ml)中之DBU (2.86 µl, 0.019 mmol)。在30 min後，添加如在中間體16中所述製備之固體(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.038 g, 0.013 mmol) (用0.2 ml DMF清洗)。將反應物攪拌18 h，然後用DMF稀釋，過濾並濃縮。藉由製備型LCMS使用(5:95 ACN/H_2O至95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc)純化殘餘物，以提供呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(3.1 mg, 38%產率)。MS(ESI) *m/z*: 601.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.28 (m, 1H), 5.69 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.15 -1.10 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.31 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 0.3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 60 nM。

實例86

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



86A. 製備4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑

在0℃下向4-硝基-1*H*-吡唑(5.1 g, 45.1 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加*N*-環己基-*N*-甲基環己胺(19.32 mL, 90 mmol)，之後逐滴添加SEM-Cl (12 mL, 67.7 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至rt並攪拌18 h。濃縮反應混合物並藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(4.6 g, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 244 $(M-H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 9H)。

86B. 製備*N*-[(*1S*)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.4 g, 1.226 mmol)於DMF (3.07 ml)中之溶液中添加二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.066 g, 0.184 mmol)、4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(0.298 g, 1.226 mmol)、K_2CO_3 (0.508 g, 3.68 mmol)及特戊酸(0.043

ml, 0.368 mmol)。將反應物用Ar吹掃10 min，然後添加$Pd(OAc)_2$ (0.028 g, 0.123 mmol)並將反應物加熱至115℃並保持3 h。用EtOAc /水稀釋反應混合物並經由紙過濾以移除Pd。用(2 × 20 ml) EtOAc萃取濾液。用水(15 ml)及鹽水(15 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之*N*-[(1S)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.315 g, 53%)。MS(ESI) *m/z*: 487.3 $(M-H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8.23 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 5.69 (ddt, *J*=17.1, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.55 (br. s., 2H), 1.48 (br. s., 9H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.07 - 0.02 (m, 9H)。

86C. 製備*N*-[(*1S*)-1-[3-(4-胺基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(1*S*)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.315 g, 0.645 mmol)溶解於丙酮(40 ml) /水(12 ml)中，冷卻至0℃。添加NH_4Cl (0.172 g, 3.22 mmol)及Zn (0.421 g, 6.45 mmol)。移除冰浴。在3 h後，用水(20 ml)及EtOAc (75 ml)分配反應物並經由紙過濾。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水性層。用鹽水(25 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈黃色油之*N*-[(*1S*)-1-[3-(4-胺基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.269 g, 91%)。MS(ESI) *m/z*: 459.5 $(M-H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.34 -

7.28 (m, 2H), 5.72 (ddt, J=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.95 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.03 (br. s., 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 9H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.04 -0.03 (m, 9H)。

86D. 製備*N*-[(*1S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向EtOAc (1 ml)中之*N*-[(1S)-1-[3-(4-胺基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.269 g, 0.586 mmol)中添加1 mL EtOAc中之如在中間體2中所述製備之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.076 g, 0.762 mmol)並使溶液冷卻至0℃。向反應混合物中添加吡啶(0.142 ml, 1.759 mmol)及T3P®之50% EtOAc溶液(0.698 ml, 1.173 mmol)。在1 h後，在飽和$NaHCO_3$ (10 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配反應物。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水性層。用鹽水(10 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈粉色油之*N*-[(*1S*)-1-(3-{4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.241 g, 76%)。MS(ESI) *m/z*: 541.6 $(M-H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 5.92 (ddd, *J*=17.2, 10.1, 7.9 Hz, 1H), 5.81 - 5.65 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 2H), 5.25 - 5.10 (m, 4H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.12 (五重峰，*J*=7.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 9H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.03 - 0.02 (m, 9H)。

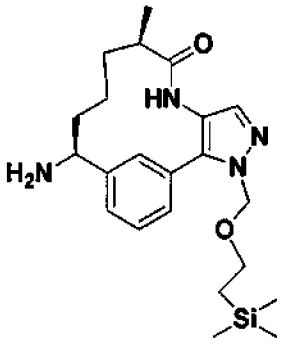
86E. 製備*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

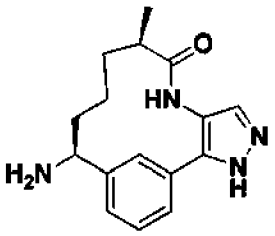
將*N*-[(*1S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基]-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.241 g, 0.446 mmol)於DCM (55 ml)中之溶液用Ar吹掃15 min。添加第二代格拉布觸媒(0.151 g, 0.178 mmol)並將反應物加熱至40℃。在24 h後，濃縮反應混合物並藉由使用DCM及0-10% MeOH，然後再次使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以提供呈深色固體之*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.224 g, 98%)。MS(ESI) *m/z*: 513.5 $(M+H)^+$。

86F. 製備*N*-[(9*R*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

在55 psi下在EtOH (4 ml)中在PtO_2 (7.09 mg, 0.031 mmol)存在下氫化*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.16 g, 0.312 mmol)。在3 h後，經由CELITE®過濾反應物並濃縮，以提供呈灰色固體之*N*-[(9*R*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.15g, 93%)期望產物。MS(ESI) *m/z*: 515.5 $(M+H)^+$。

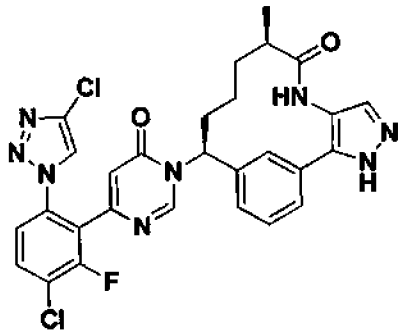
86G.及86H. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮





將*N*-[(9R,13S)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.15 g, 0.291 mmol)在水(10 ml)中在微波中在150℃下加熱30 min。自焦油狀材料傾析水並冷凍乾燥，以提供(9R,13S)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(MS(ESI) *m/z*: 415.5 $(M+H)^+$))與(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(MS(ESI) *m/z*: 285.5 $(M+H)^+$)之混合物(29 mg)，其以「原樣」用於下一步驟中。

86I. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

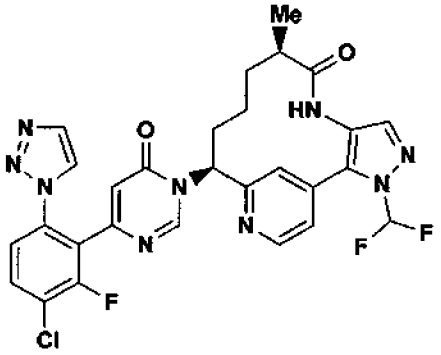


向小瓶中之如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.046 mmol)及HATU (0.023 g, 0.059 mmol)中添加CH_3CN (0.8 ml)中之DBU (10.34 μl, 0.069 mmol)。在30 min後，添加(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13 mg)於DMF (0.8 ml)中之混合物並將反應物攪拌24 h。用DMF稀釋反應物，過濾並藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 MeOH/H_2O至90:10 MeOH/H_2O, 0.1% TFA) (25%B開始，14 min梯度)純化，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(2 mg, 7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 593.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=11.4 Hz, 1H),2.11 (d, *J*= 10.3 Hz, 1H), 1.98 (br.s., 1H), 1.65 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析

型HPLC (方法A) RT = 7.38 min，純度= 90%；凝血因子XIa Ki = 1.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 90 nM。

實例87

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

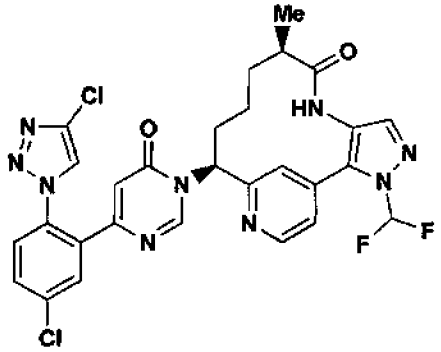


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體7中所述製備之6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.034 g, 0.116 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.039 g, 0.116 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。MS(ESI) *m/z*: 610.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, 7=5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m,

3H), 6.22 (s, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.76 -1.64 (m, 8H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 0.67 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.59 min，純度= 97.5%；凝血因子XIa Ki = 0.22 nM，血漿激肽釋放素Ki = 42 nM。

實例88

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

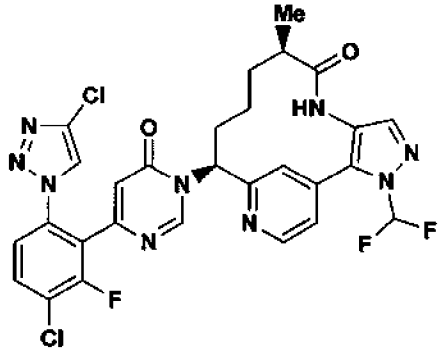


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.019 g, 0.062 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021 g, 0.062 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。MS(ESI)*m/z*: 626.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.91 - 8.83

(m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 6.36 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.95 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.87 min，純度= 99.7%；凝血因子XIa Ki = 0.12 nM，血漿激肽釋放素Ki = 30 nM。

實例89

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮；三氟乙酸鹽

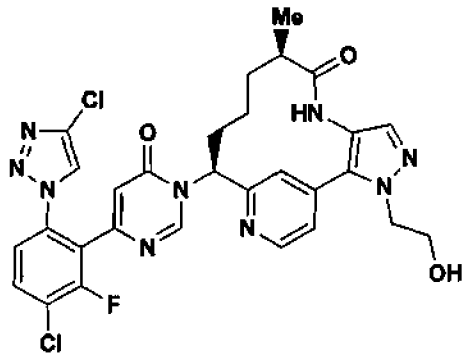


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體10中所述製備之6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.025 g, 0.063 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021 g, 0.063 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-

基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。MS(ESI) *m/z*: 644.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.07 - 5.97 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.36 min，純度= 98.8%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 11 nM。

實例90

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

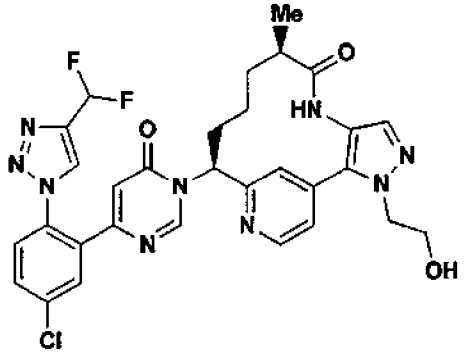


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體10中所述製備之6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.054 g, 0.167 mmol)及如在中間體40中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.055 g, 0.167 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙

基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC純化粗產物，以產生呈褐色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基 乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(45 mg, 34%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 4.13 - 3.86 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.71 (td, *J*=6.8, 3.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.40 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.75 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 638.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.32 min，純度 = >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.34 nM，血漿激肽釋放素Ki = 28 nM。

實例91

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

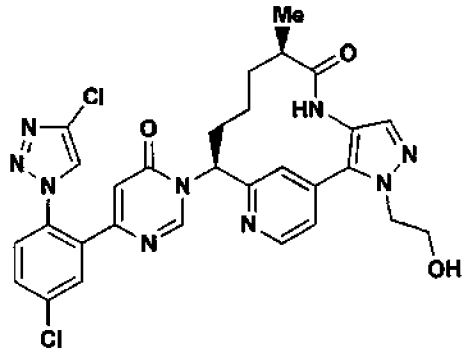


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體16中所述製備之6-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

(0.049 g, 0.152 mmol)及如在中間體40中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.050 g, 0.152 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC純化粗產物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(32 mg, 27%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.16 - 6.80 (m, 1H), 6.34 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 2.67 (td, *J*=6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.34 -2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.34 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 636.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.32 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 2.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 220 nM。

實例92

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

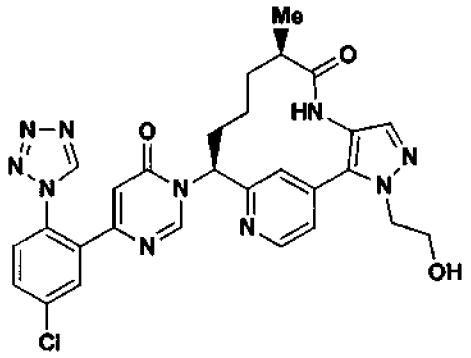


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.042 g, 0.137 mmol)及如在中間體40中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045 g, 0.137 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC純化粗產物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(65 mg, 61%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 7.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.37 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, 7=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.69 (td, *J*=6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 620.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.29 min，

純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 1.3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 130 nM。

實例93

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1*H*-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

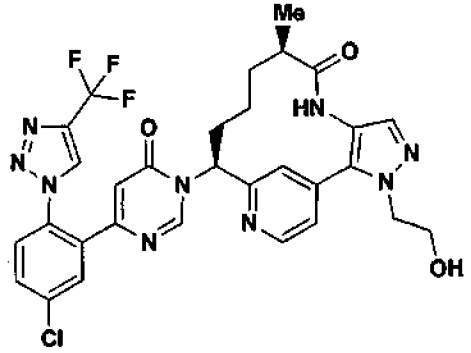


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體20中所述製備之6-(5-氯-2-(1*H*-四唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.037 g, 0.137 mmol)及如在中間體40中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045 g, 0.137 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC純化粗產物，以產生呈蒼白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(52 mg, 52%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (d, 7=8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.93 (d, *J*=8.8 Hz,

1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.66 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.24 (t, 7=13.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 587.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.40 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.65 nM，血漿激肽釋放素Ki = 45 nM。

實例94

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

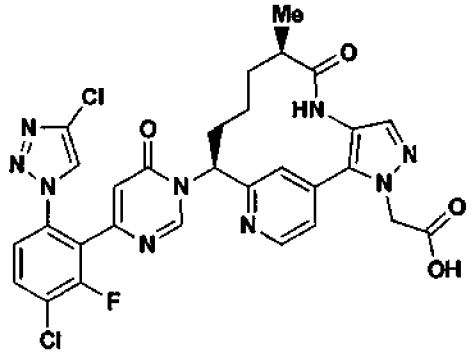


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(47 mg, 0.137 mmol)及如在中間體40中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045 g, 0.137 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。藉由製備型HPLC純化粗產物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(67 mg, 61%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.93 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 2.65 (dt, *J*=6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.64 -1.48 (m, 1H), 1.41 (td, *J*=10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 654.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.10 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 1.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 130 nM。

實例95

製備2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽

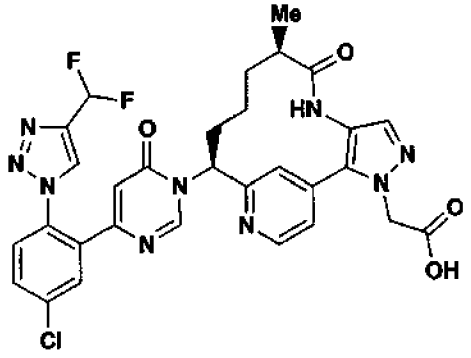


使如在實例90中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.034 g, 0.053 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液冷卻至0℃。然後向此冷卻混合物中添加2.86 M瓊斯試劑溶液(0.037 mL, 0.107 mmol)並使

所得反應混合物經2 h時間升溫至rt。然後用0.5 mL IPA淬滅反應混合物並濃縮。藉由製備型HPLC純化純化所得殘餘物，以提供呈白色固體之2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽(8 mg, 19%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.3, 4.2 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 2H), 2.72 (dt, *J*=6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.30 (t, *J*=12.7 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.69 - 1.41 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 652.2 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.45 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 12 nM。

實例96

製備2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽

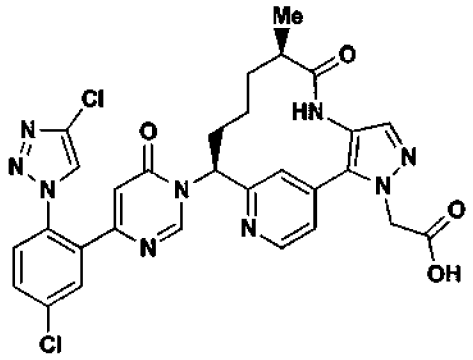


以與實例95中所述之程序類似之方式，使用如在實例91中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側

氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.024 g, 0.038 mmol)來製備2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸，以產生呈白色固體之2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽(6 mg, 20%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.19 - 6.86 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 2H), 2.72 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.40 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 650.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.52 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.65 nM，血漿激肽釋放素Ki = 78 nM。

實例97

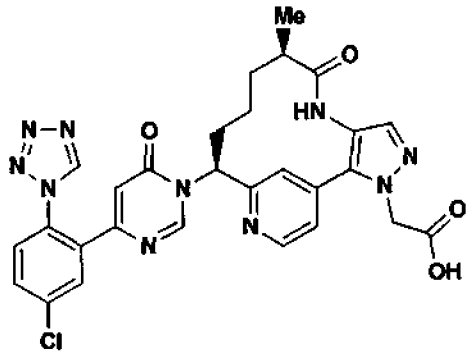
製備2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽



以與實例95中所述之程序類似之方式，使用如在實例92中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.038 g, 0.061 mmol)來製備2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽，以產生呈白色固體之2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽(8 mg, 17%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.04 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.69 - 1.42 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 634.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC（方法A）：RT = 7.49 min，純度=>95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.38 nM，血漿激肽釋放素Ki = 52 nM。

實例98

製備2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1*H*-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽

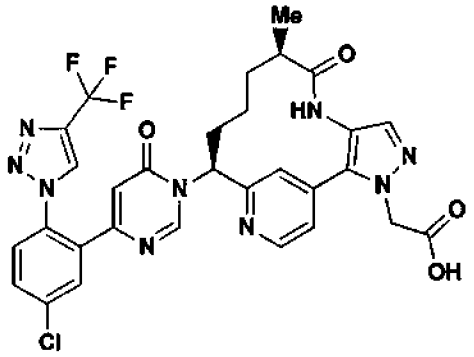


以與實例95中所述之程序類似之方式，使用如在實例93中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1*H*-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.020 g, 0.034 mmol)來製備2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽，以產生呈白色固體之2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽(5.1 mg, 20%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.72 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*:

601.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC（方法A）：RT = 6.62 min，純度 = >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 20 nM。

實例99

製備2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽

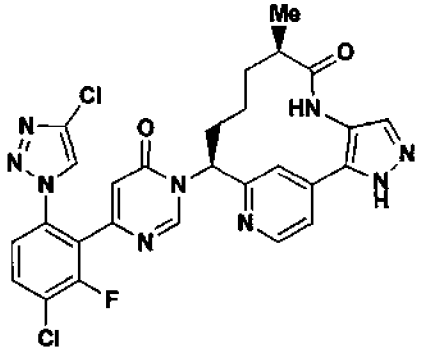


以與實例95中所述之程序類似之方式，使用如在實例94中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5 -氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(2-羥基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.038 g, 0.058 mmol)來製備2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽，以產生呈白色固體之2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸鹽(7.5 mg, 16%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 -7.75 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H),

6.03 (dd, *J*=12.4, 4.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.06 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13 -1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.40 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 668.3 $[M+H]^+$；凝血因子XIa Ki = 0.29 nM，血漿激肽釋放素Ki = 52 nM。

實例100

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



100A. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體10中所述製備之6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.027 g, 0.083 mrnol)及如在中間體41中所述製備之N-[(9*R*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸苄基酯(0.034 g, 0.081 mrnol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，以

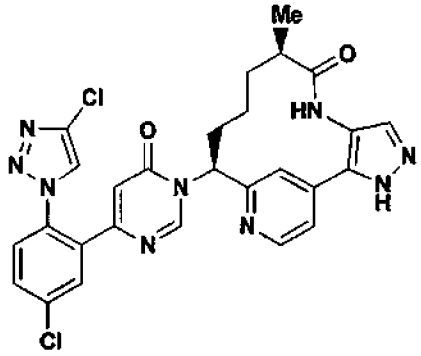
產生呈蒼白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10 mg, 14%產率)。MS(ESI) *m/z*: 723.5 $[M+H]^+$。

100B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10 mg, 0.014 mrnol)於DCM (0.8 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL, 2.60 mrnol)，並將所得溶液在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應混合物並藉由製備型HPLC純化來純化殘餘物，以產生呈淺粉色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4.8 mg, 46%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, 7=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, 7=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.07 (d, 7=8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.11 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 1.00 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 594.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.11 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 1.6 nM，血漿激肽釋放素Ki = 85 nM。

實例101

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



101A. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

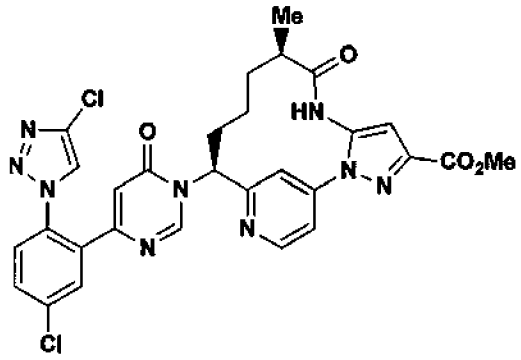
以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.034 g, 0.110 mmol)及如在中間體41中所述製備之N-[(9*R*,13*S*)-9-甲基-8-側氧基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸苄基酯(0.046 g, 0.110 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，以產生呈淺黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12 mg, 14%產率)。MS(ESI) *m/z*: 706.5 $[M+H]^+$。

101B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12 mg, 0.017 mmol)於DCM (0.8 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)且將反應物在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應混合物並藉由製備型HPLC純化來純化殘餘物，以產生呈淺粉色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5.3 mg, 43%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 - 8.57 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 2.81 (td, *J*=6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.01 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 576.4 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.98 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 4.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 300 nM。

實例102

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽



102A. 製備(S)-(1-(4-肼基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向具有Teflon隔片蓋之小瓶裝填如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(2 g, 7.0 mmol)及35%肼水溶液(10 mL, 111 mmol, 15.75當量)於EtOH (10 mL)中之溶液。藉由鋁塊將溶液在115℃下加熱18 h。濃縮反應物，以產生粉色油。藉由正相矽膠層析純化殘餘物，以產生呈黃色泡沫之(S)-(1-(4-肼基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.67 g, 85%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=5.5, 2.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.54 (m, 3H), 5.14 -4.99 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 2.59 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 9H)。MS(ESI) *m/z*: 279.2 $(M+H)^+$。

102B. 製備(S)-5-胺基-1-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯

將(Z)-1-氰基-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-2-醇鈉(0.29 g, 1.8 mmol)懸浮於(S)-(1-(4-肼基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.8 mmol)於EtOH (15 ml)中之溶液中。逐滴添加TFA (0.4 ml, 5.39 mmol, 3當量)且固體在加熱至80℃後緩慢溶解。在80℃下繼續攪拌2 h，然後使反應物冷卻至rt。將反應物濃縮為油並將殘餘物溶解於EtOAc中。用pH = 7之磷酸鹽緩衝液洗滌有機層，分離並濃縮有機層，以產生油。藉由正相矽膠層析純化粗油，產生呈透明無色濃稠油之(S)-5-胺基-1-(2-(1-

((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯(0.7 g, 97%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.67 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=5.4, 2.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 3H), 4.93 -4.82 (m, 1H), 4.44 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 -1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。MS(ESI) *m/z*: 402.2 $(M+H)^+$。

102C. 製備1-(2-((*S*)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加(*S*)-5-胺基-1-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯(1.75 g, 4.36 mmol)及EtOAc (15 mL)之溶液。使溶液冷卻至-10℃並添加如在中間體2中製備之(*R*)-2-甲基丁-3-烯酸(436 mg, 4.36 mmol)、吡啶(0.705 mL, 8.72 mmol)及T3P® (3.89 mL, 6.54 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h。添加水(20 mL)及EtOAc (20 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (20 mL)萃取水性層。用鹽水(15 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析純化，產生呈白色發泡固體之1-(2-((*S*)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯(1.81 g, 86%產率)。MS(ESI) *m/z*: 484.5 $[M+H]^+$。

102D. 製備(10*E*,13*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-甲酸乙基酯

向N_2沖洗之250 mL 3頸RBF中添加1-(2-((*S*)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((*R*)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯(1.81 g, 3.74 mmol)及CH_3SO_3H (0.23 ml, 3.56 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。將所得溶液加熱至40℃。將溶液用Ar噴射15 min。經10 min時間在40℃下逐滴添加溶解於DCM (10 mL)中之第二代格拉布觸媒(253 mg, 0.298 mmol)。將反應混合物在40℃下加熱過夜。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，以產生呈灰色固體之(10*E*,13*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-甲酸乙基酯(670 mg, 39%產率)。MS(ESI) *m/z*: 556.5 $[M+H]^+$。

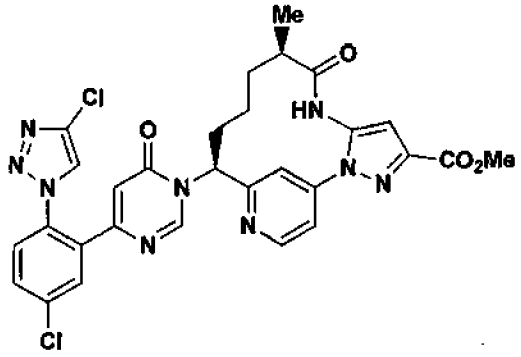
102E. 製備(13*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯

將Pd/C (0.16 g, 0.147 mmol)添加至250 mL Parr氫化燒瓶中，該燒瓶含有(10*E*,13*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-甲酸乙基酯(670 mg, 1.471 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液。將燒瓶用N_2吹掃並加壓至55 psi H_2並將其攪拌過夜。經由CELITE®墊過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之(1*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯(500 mg, 70%產率)。MS(ESI) *m/z*: 458.4 $[M+H]^+$。

102F. (9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯，雙鹽酸鹽

向(1*S*)-13-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯(500 mg, 1.093 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 M HCl (5 mL, 20.0 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌1 h。然後濃縮反應混合物，以產生呈淺黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯，雙鹽酸鹽(380 mg, 97%產率，甲基酯與乙基酯之混合物)。另外，由於在使用MeOH作為溶劑時，乙基酯轉酯化為甲基酯，故亦觀察到形成(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯，雙鹽酸鹽。將(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯，雙鹽酸鹽與(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯，雙鹽酸鹽之混合物溶解於MeOH (4 mL)中，以產生透明淺棕色溶液。將溶液添加至預清洗之AGILENT® Stratospheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡黃色濾液。濃縮提供呈淺棕色固體之(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯(MS(ESI) *m/z*: 330.5 $[M+H]^+$)及(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯(295 mg, 97%) (MS(ESI) *m/z*: 344.3 $[M+H]^+$)之混合物。

102G. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽

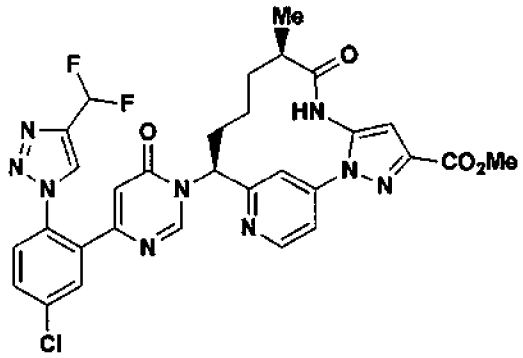


以與實例56中所述之程序類似之方式，使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.035 g, 0.115 mmol)及(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯與(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯(0.041 g, 0.115 mmol)之混合物來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯與(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,23-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯之混合物，將其藉由製備型HPLC進一步純化，以產生呈白色固體之期望(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-

8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽(7 mg, 8%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=*22* Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.12 (dd, *J*=12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.84 (br. s., 1H), 2.34 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.48 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.45 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 634.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.07 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 360 nM。

實例103

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽

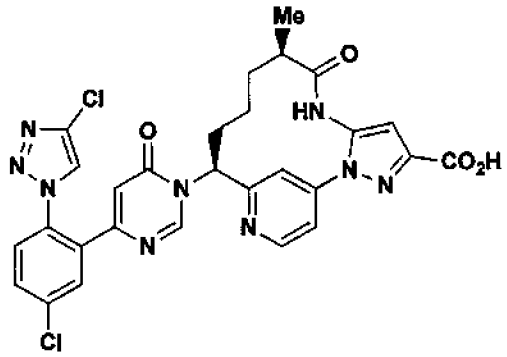


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體16中所述製備之6-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.037 g, 0.115 mmol)及如在實例102F中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯與(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯(0.041 g, 0.115

mmol)之混合物來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯與(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯之混合物，將其藉由製備型HPLC進一步純化，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽(7 mg, 8%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, *J*=5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 6.88 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (dd, *J*=12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.45 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。MS(ESI) *m/z*: 650.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.98 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 6.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 200 nM。

實例104

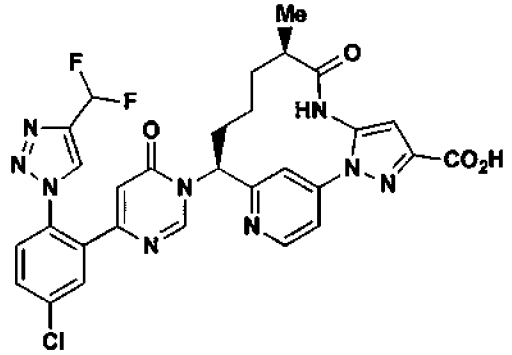
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽



使用2 M LiOH溶液(0.08 mL, 0.162 mmol)將如在實例102中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯(0.035 g, 0.054 mmol)在rt下水解1 h。使用1 N HCl中和反應物並濃縮。使用製備型HPLC純化粗產物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽(20 mg, 48%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.40 (d, 7=0.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, 7=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.52 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.48 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 620.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.96 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 1.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 470 nM。

實例105

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽

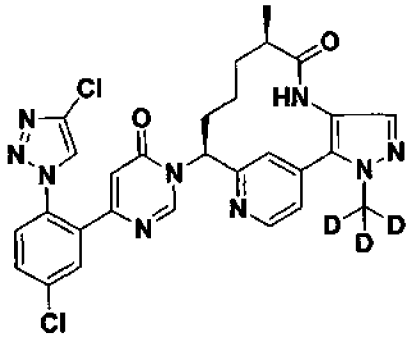


使用2 M LiOH (0.079 mL, 0.158 mmol)將如在實例103中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸乙基酯(0.035 g, 0.053 mmol)在rt下水解1 h。使用1 N HCl中和反應物並濃縮。使用製備型HPLC純化純化粗產物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-8-側氧基-2,3,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸三氟乙酸鹽(10 mg, 24%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.93 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.20 -6.89 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (dd, *J*=12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.52 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.46 (d, *J*=10.1 Hz, 1H)。MS(ESI) *m/z*: 636.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.97 min，

純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.92 nM，血漿激肽釋放素Ki = 470 nM。

實例106

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

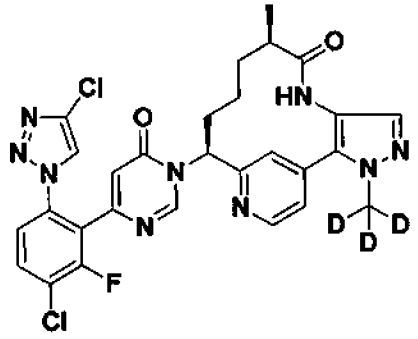


向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.028 g, 0.089 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.044 g, 0.116 mmol)及DBU (0.020 ml, 0.134 mmol)。在20 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.027 g, 0.089 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(19 mg, 28.6%)。MS(ESI) *m/z*: 593.1 $(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (d,

J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.01 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (td, J=6.6, 3.0 Hz, 1H), 2.32 (ddt, J=12.8, 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.55 min，純度= 99.0%；凝血因子XIa Ki = 0.27 nM，血漿激肽釋放素Ki = 27 nM。

實例107

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

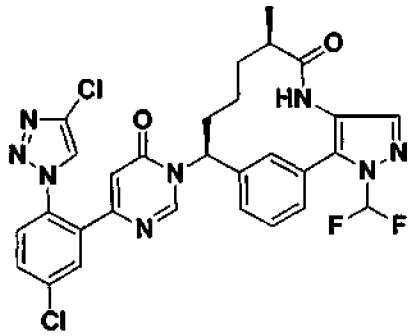


向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇氫溴酸鹽(0.034 g, 0.083 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.041 g, 0.107 mmol)及DBU (0.034 ml, 0.223 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.027 g, 0.089 mmol)。在2 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN -80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：

80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(20.3 mg, 32.2%)。MS(ESI)*m/z*: 611.2 $(M+H)^+$及613.1 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.03 (dd, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.74 (td, J=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.54 -1.46 (m, 1H), 1.05 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.78 - 0.70 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.66 min，純度= 96.8%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例108

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

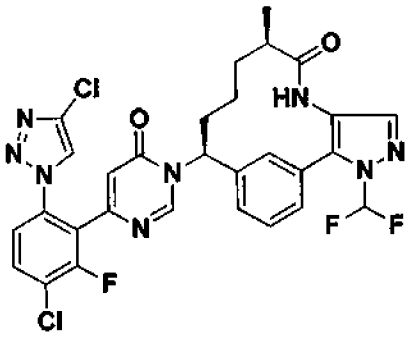


向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023 g, 0.075 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.037 g, 0.097 mmol)及DBU (0.017 ml, 0.112

mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.075 mmol)。在攪拌過夜後，濃縮粗混合物並藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化殘餘物，以產生呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11 mg, 22.4%)。MS(ESI) *m/z*: 625.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.01 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (td, J=6.6, 3.0 Hz, 1H), 2.32 (ddt, J=12.8, 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.12 min，純度= 98.0%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki=16nM.

實例109

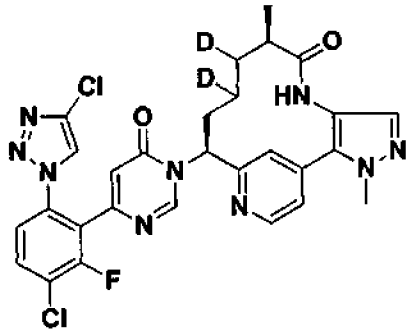
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.020 g, 0.060 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.030 g, 0.107 mmol)及DBU (0.014 ml, 0.090 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020 g, 0.060 mmol)。在2 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(7.5 mg, 19.1%)。MS(ESI) *m/z*: 643.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.49 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.85 (dd, J=12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.53 (td, J=6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A)：RT =10.18 min，純度=98.5%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5 nM。

實例110

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



110A. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

在N_2下向如在中間體32E中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(165 mg, 0.415 mmol)於CD_3OD (7 ml)中之溶液中添加Pd/C (44.2 mg, 0.042 mmol)且將所得溶液用N_2吹掃並再填充，然後用D_2 (3×)吹掃並再填充。將溶液在rt下在50 psi D_2下攪拌29 h。經由CELITE®，之後經由注射器過濾器過濾反應混合物。將濾液濃縮至乾燥並在真空下進一步乾燥，以產生呈淺棕色固體之N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯。MS(ESI) *m/z*: 402.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 4.77 (dd, J=11.0, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (t, J=5.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

110B. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

在rt下將CF_3COOD (0.230 ml, 2.99 mmol)添加至N-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.040 g, 0.100 mmol)於CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol)中之溶液中。在1 h後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH中並藉由通過兩個連續樹脂結合$NaHCO_3$柱(Stratospheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)游離鹼化並濃縮。(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮係以「原樣」繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 302.2 $(M+H)^+$。

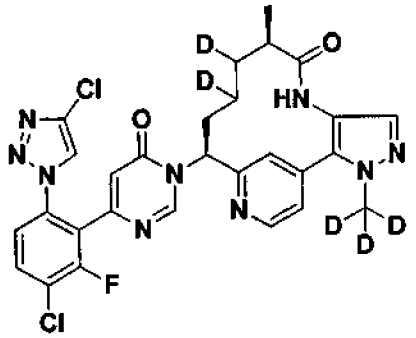
110C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.027 g, 0.083 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.041 g, 0.108 mmol)及DBU (0.019 ml, 0.124 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。在2 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-

1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(22 mg, 35.9%)。MS(ESI) *m/z*: 610.2 $(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.02 (dd, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.61 (t, J=6.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A)：RT = 7.94 min，純度= 99.3%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例111

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



111A. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

在N_2下向CD_3OD (7 ml)中之如在實例33E中所述製備之N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(153 mg, 0.382 mmol)添加Pd/C (0.0382 mmol)，所得溶液用N_2吹掃並再填充，然後用D_2 (3×)再填充，且在rt下在50 psi D_2下攪拌65 h。經由CELITE®，之後經由注射器過濾器過濾反應混合物。將濾液濃縮至乾燥並在真空下進一步乾燥，以產生呈淺棕色固體之N-[(9*R*,13*S*)-3-(^{2}H)甲基-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(143.4 mg, 88.2%)。MS(ESI) *m/z*: 405.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.61 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (t, J=5.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

111B. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

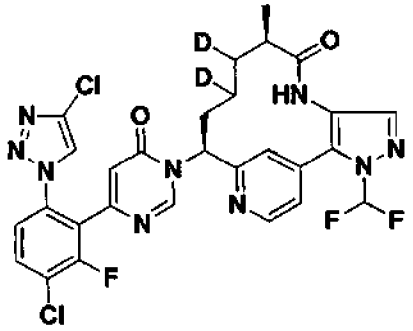
在rt下將CF_3COOD (0.229 ml, 2.97 mmol)添加至N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.040 g, 0.099 mmol)於CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol)中之溶液中。在1 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中且藉由通過兩個連續樹脂結合$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)游離鹼化並濃縮。產物(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮係以「原樣」繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 305.2 $(M+H)^+$。

111C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.027 g, 0.083 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.041 g, 0.108 mmol)及DBU (0.019 ml, 0.124 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.082 mmol)。在2 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN -20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(19.2 mg, 30.8%)。MS(ESI) *m/z*: 613.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 - 8.75 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.61 (t, J=6.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.90 min，純度= 99.1%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例112

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



112A. 製備N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯.

在N_2下向CD_3OD (7 ml)中之如在實例30E中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(180 mg, 0.415 mmol)添加Pd/C (0.0415 mmol)，將所得溶液用N_2吹掃並再填充且用D_2 (3×)再填充，然後在rt下在50 psi D_2下攪拌60 h。經由CELITE®，之後經由注射器過濾器過濾反應混合物。將濾液濃縮至乾燥並在真空下進一步乾燥，以產生呈淺棕色固體之N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(167 mg, 88.9%)。MS(ESI) *m/z*: 438.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 3.61 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.69 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.82

(m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 13H), 1.33 - 1.14 (m, 6H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

112B. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

在rt下將CF_3COOD (0.211 ml, 2.74 mmol)添加至N-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.040 g, 0.091 mmol)於CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol)中之溶液中。在1 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中且藉由通過兩個連續樹脂結合$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)游離鹼化並濃縮。產物(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮係以原樣繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 338.2 $(M+H)^+$。

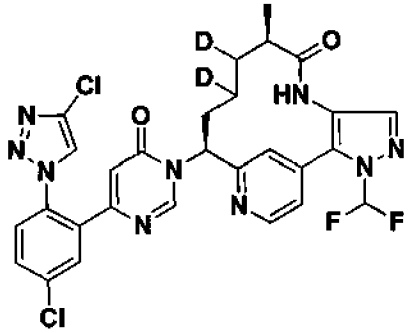
112C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。

向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.024 g, 0.074 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.037 g, 0.096 mmol)及DBU (0.017 ml, 0.111 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.074 mmol)。在2 h後，藉由反

相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(16.8 mg, 29.8%)。MS(ESI) *m/z*: 646.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 3H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (dd, J=12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.73 (五重峰，J=6.8 Hz, 1H), 2.31 (td, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (t, J=6.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.81 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6 nM。

實例113

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

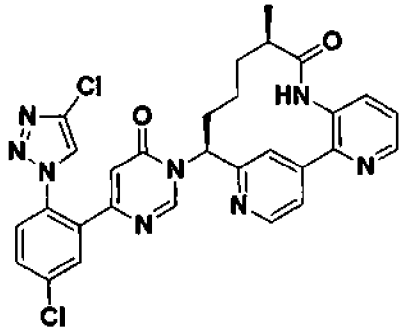


以與實例112中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023 g, 0.075

mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(20.4 mg, 36.3%)。MS(ESI) *m/z*: 628.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 5H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.39 (d, J=0.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, J=12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.32 (td, J=12.9, 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.59 (t, J=6.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.81 min，純度= 99.3%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 25 nM。

實例114

製備(10*R*, 14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽

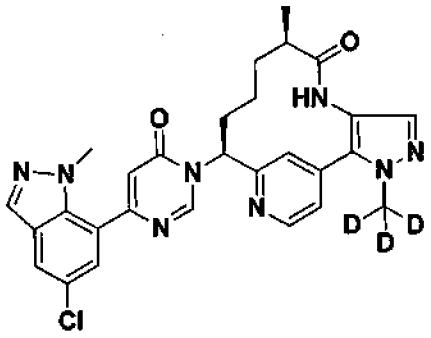


向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.021 g, 0.067 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶

(4 ml)中添加HATU (0.033 g, 0.088 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.101 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體38中所述製備之(10*R*, 14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.020 g, 0.067 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(10*R*, 14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽(3.7 mg, 6.72%)。MS(ESI) *m/z*: 587.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.09 (dd, J=12.8, 5.1 Hz, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.28 (t, J=12.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.60 min，純度= 99.0%；凝血因子XIa Ki = 3.3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 200 nM。

實例115

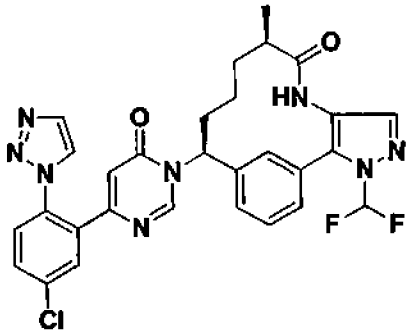
製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



向含有如在中間體22中所述製備之6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(0.017 g, 0.066 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.033 g, 0.086 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.099 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020 g, 0.066 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(7.2 mg, 16.3%)。MS(ESI) *m/z*: 587.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.10 (dd, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 2.76 (dd, J=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.51 -2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.85 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.41 min，純度= 100.0%.；凝血因子XIa Ki = 113 nM。

實例116

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

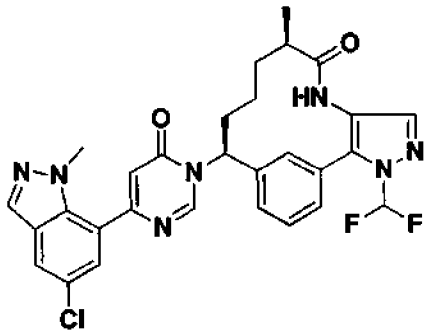


向含有如在中間體8中所述製備之6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.016 g, 0.060 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.030 g, 0.078 mmol)及DBU (0.014 ml, 0.090 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020 g, 0.060 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS(ESI) *m/z*: 591.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7.90 - 7.72 (m, 5H), 7.66 - 7.50 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.83 (dd, J=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H),

1.90 (dd, J=9.5, 5.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.82 min，純度= 98.4%；凝血因子XIa Ki = 0.72 nM，血漿激肽釋放素Ki=120nM.

實例117

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

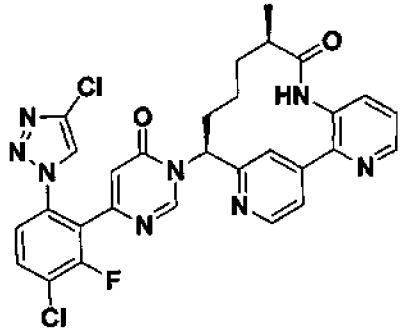


向含有如在中間體22中所述製備之6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(0.016 g, 0.060 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.030 g, 0.078 mmol)及DBU (0.014 ml, 0.090 mmol)。在30min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020 g, 0.060 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN -20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11 mg, 30.2%)。MS(ESI) *m/z*: 578.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ

8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.83 (dd, J=13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.56 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 90 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,800 nM。

實例118

製備(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮雙三氟乙酸鹽

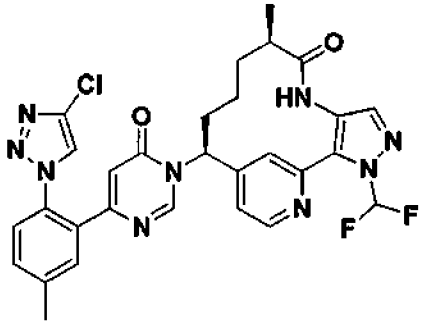


向含有如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.028 g, 0.084 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.042 g, 0.11 mmol)及DBU (0.019 ml, 0.127 mmol)。在30 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體39中所述製備之(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.025 g, 0.084 mmol)。在攪拌過夜後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN -80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以在濃縮及凍乾後產生呈白色固體之

(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽(13 mg, 17.6%)。MS(ESI) *m/z*: 611.2 $(M+H)^+$及613.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.08 (dd, J=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.35 -2.28 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.00 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A)：RT = 7.11 min，純度= 97.5%；凝血因子XIa Ki = 1.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 73 nM。

實例119

製備(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



119A. 製備4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺

在N_2氣氛下將2-溴-4-甲基苯胺(3 g, 16.12 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(6.14 g, 24.19 mmol)、KOAc (4.07 g, 41.4 mmol)添加至DMSO (9 mL)中，然後脫氣10 min。添加Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2加成物(0.395 g, 0.484

mmol)並將所得懸浮液在80℃下攪拌過夜。在DCM與水之間分配反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，然後藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化，以產生呈透明油之4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(3.52 g, 94%產率)，其在靜置時固化為白色固體。MS(ESI) *m/z*: 152.3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。^1H NMR (400MHZ, $CDCl_3$-d) δ 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 2.23 - 2.20 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 12H)。

119B. 製備2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺

向配備有回流冷凝器之含有DME (42.9 mL)、EtOH (5.36 mL)之RBF中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.55 g, 10.72 mmol)、4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(2.5 g, 10.72 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(5.36 mL, 10.72 mmol)。將混合物用Ar吹掃10 min，然後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.876 g, 1.072 mmol)並在90℃下加熱反應混合物。在2 h後，用水稀釋反應物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層並濃縮以產生棕色油。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化粗產物，以產生呈固體之2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺(670 mg, 29%)。MS(ESI) *m/z*: 216.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

119C. 製備4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶

向2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺(0.670 g, 3.11 mmol)於ACN (44.5 mL)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加亞硝酸異戊酯(0.63 mL, 4.67 mmol)，之後逐滴添加$TMSN_3$ (0.62 mL, 4.67 mmol)。在10 min後，移除冷浴，並使反應物升溫至rt。在4.5 h後，添加Cu_2O (0.045 g, 0.311 mmol)。在幾分鐘後，在rt下將3,3,3-三氟丙-1-炔(0.293 g, 3.11 mmol)氣體鼓泡至深綠色溶液中。在1 h後，用DCM稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由使用庚烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化粗產物，以產生呈固體之4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶(941 mg, 90%)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

119D. 製備6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

使4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶(0.941 g, 2.81 mmol)於AcOH (14.03 mL)及48% HBr水溶液(15.88 mL, 140 mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在3 h後，使反應物冷卻至rt並濃縮。將黃色膠溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。添加Et_2O (3 mL)，超音處理並過濾。用Et_2O (5 mL)清洗固體，抽吸風乾過夜，以提供呈淡黃色固體之6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.609 g, 67.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 322.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 12.90 (br. s., 1H), 8.06 (s,

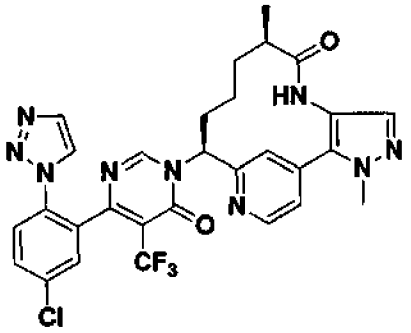
1H), 7.93 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 3H), 6.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

119E. 製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇及如在中間體37中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(13 mg, 23%)。MS(ESI) *m/z*: 640.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.31 - 8.10 (m, 3H), 8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.45 (d, J=0.9 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.56 (dd, J=13.4, 5.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.90 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 1.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 340 nM。

實例120

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

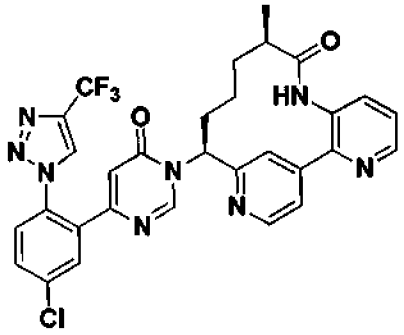


藉由將TFA (10 μL)溶解於DMSO (2.5 mL)來製備TFA/DMSO溶液。向含有如在實例133中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0084 g, 0.013 mmol)與$Zn(SO_2CF_3)_2$ (8.31 mg, 0.025 mmol)之混合物之單獨小瓶中添加DMSO (0.25 mL)。隨後，添加0.25 mL TFA/DMSO溶液，以產生透明黃色溶液。然後，添加70% *t*-BuOOH水溶液(5.21 μl, 0.038 mmol)。在2 h後，添加額外$Zn(SO_2CF_3)_2$ (16.6 mg, 0.050 mmol)。在30 min後，添加額外70% *t*-BuOOH水溶液(10.4 μl, 0.076 mmol)。在1 h後，終止反應。將MeOH (1.5 mL)添加至反應混合物並將其藉由反相層析純化，以提供呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.0024 g, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 624.4 $(M+H)^+$、626.4 $(M+2+H)^+$。藉由^{1}H NMR及^{19}F NMR觀察阻轉異構物之混合物。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.09 - 9.06 (m, 0.5H), 9.03 - 9.00 (m, 0.5H), 8.75 (d, *J*=5.0 Hz, 0.5H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 7.87 (br. s., 0.5H), 7.80 (br. s., 0.5H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.64 (d, *J*=2.2 Hz, 0.5H), 7.61 (d, *J*=2.2 Hz, 0.5H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.06 (s,

1.5H), 4.05 (s, 1.5H), 2.77 -2.68 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 3H), 0.68 - 0.55 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -60.90 (s, 1F), -60.94 (s, 1F)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.55 min，純度= 97.9%；凝血因子XIa Ki = 110 nM。

實例121

製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽

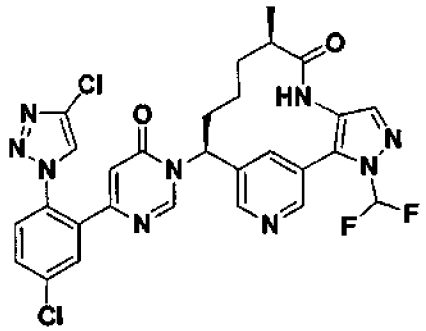


向含有如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.027 g, 0.078 mmol)於ACN (2 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.038 g, 0.101 mmol)及DBU (0.018 ml, 0.116 mmol)。在30 min後，在rt下添加ACN (1.0 ml)中之如在中間體39中所述製備之(10*R*,14*S*)-14-胺基-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.023 g, 0.078 mmol)。在4 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生呈白色固體之(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側

氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽(18 mg, 26.8%)。MS(ESI) *m/z*: 621.2 $(M+H)^+$及623.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, J=12.7, 4.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.13 (t, J=12.7 Hz, 1H), 1.91 (t, J=9.9 Hz, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 0.87 (d, J=7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.18 min，純度= 98.3%；凝血因子XIa Ki = 2.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 190 nM。

實例122

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

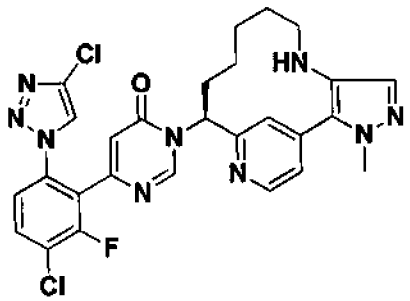


向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.046 mmol)於ACN (1 ml)中之懸浮液之小瓶(4 ml)中添加HATU (0.019 g, 0.051 mmol)及DBU (0.009 ml, 0.060 mmol)。在20 min後，在rt下添加DMF (1.0 ml)中之如在中間體43中所述

製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.0155 g, 0.046 mmol)。在3 h後，藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗混合物，以產生(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.7mg, 5.86%)。MS(ESI) *m/z*: 626 $(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.04 -1.95 (m, 1H), 1.79 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 4H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.52 min，純度= 100.0%；凝血因子XIa Ki = 0.16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 34 nM。

實例123

製備6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮



123A. 製備(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺

向如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二鹽酸鹽(45 mg, 0.121 mmol)於THF (3022 μl)中之溶液中添加BH_3.THF錯合物(1813 μl, 1.813 mmol)。密封反應物並在60℃下加熱4.5 h。添加MeOH，之後添加MeOH (2 ml)中之1.25 M HCl。密封混合物並在60℃下加熱1 h。再添加0.5 mL MeOH中之HCl並在60℃下加熱1 h，然後冷卻至rt過夜。再添加0.5 mL二噁烷中之4 N HCl並將溶液在65℃下加熱5 h。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於MeOH中，藉由反相製備型HPLC純化。在濃縮並通過$NaHCO_3$柱後，獲得呈無色油之(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺(28 mg, 81%)。MS(ESI) *m/z*: 286.5 $(M+H)^+$。

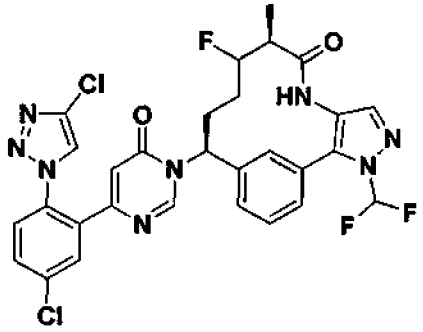
123B. 製備6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺(6.5 mg, 0.020 mmol)來製備6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮三氟乙酸鹽(12.5 mg, 30.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (s,

1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (dd, *J*=12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.97 (d, *J*=10.6 Hz,1H), 2.53 (br. s., 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.75 (m, 2H), 1.56 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.86 (d, 7=7.3 Hz, 3H), 0.75 - 0.40 (m, 1H)。MS(ESI) *m/z*: 594.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.97 min，純度= 99.1%；凝血因子XIa Ki = 2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 690 nM。

實例124

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



124A. 製備N-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-側氧基3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將$Fe_2(C_2O_4)_3$•$6H_2O$ (2.797 g, 5.78 mmol)添加至含有H_2O (30 ml)之RBF中。藉由水浴(50℃)使懸浮液升溫以幫助溶解。在3 h後，使透明黃色溶液冷卻至0℃並用Ar吹掃。在20 min後，添加ACN (5 ml)中之SELECTFLUOR® (2.048 g, 5.78 mmol)，之後逐滴添加ACN (10 ml)中之如在實例35D中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-

基]胺基甲酸第三丁基酯(0.500 g, 1.156 mmol)。在5 min後，經5 min時間以單獨兩份添加$NaBH_4$ (0.350 g, 9.25 mmol)。在15 min後，使反應混合物達到rt。在1 h後，用NH_4OH水溶液(28-30%；15 mL)淬滅反應混合物。在30 min後，過濾反應混合物並用EtOAc洗滌所收集固體。用鹽水洗滌合併有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生異構物之粗混合物。使用CHIRALPAK® IC, 21 × 250 mm, 5 μ，在75 ml/min、150巴、40℃下使用10%MeOH / 90% CO_2使該材料經受對掌性純化。先溶析之異構物指定為N-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(99.5% ee；38 mg, 7.26%)且第二溶析之異構物指定為N-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(99.5% ee；34 mg, 6.50%)。MS(ESI) *m/z*: 397 $(M-t\text{Bu})^+$。

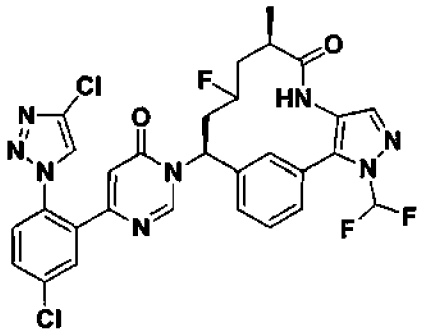
124B. (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

用HCl (4.0 M，於二噁烷中) (0.420 ml, 1.680 mmol)處理先溶析之異構物N-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.038 g, 0.084 mmol)。添加最小量之MeOH以幫助溶解。在2 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中並通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)。濃縮濾液並暫時取消游離鹼。單獨地向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-

三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.026 g, 0.084 mmol)於ACN (1.120 ml)中之白色懸浮液之燒瓶添加HATU (0.035 g, 0.092 mmol)及DBU (0.016 ml, 0.109 mmol)。在20 min後，添加DMF (1 mL)中之游離鹼並將所得懸浮液在rt下攪拌過夜。藉由反相層析(SunFire C18 5μ 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化反應混合物。釋放有機物之純淨部分且冷凍乾燥剩餘水性相，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.2 mg, 33.3%)。MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 5.38 -5.25 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.27 (ddt, J=12.9, 8.7, 4.2 Hz,1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.3 min，純度= 99.5%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 24 nM。

實例125

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

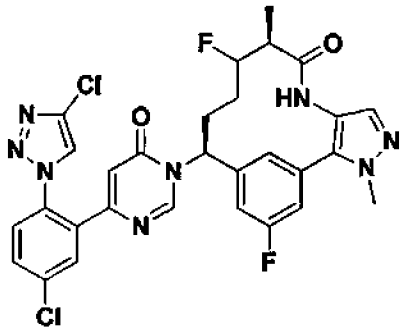


用HCl (4.0 M，於二噁烷中) (0.376 ml, 1.50 mmol)處理來自實例124A之第二溶析之異構物N-[((9*R*,13*S*))-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.034 g, 0.075 mmol)。添加最小量之MeOH以幫助溶解。在2 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中並通過$NaHCO_3$柱(Stratospheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)。濃縮濾液並暫時取消游離鹼。單獨地向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023 g, 0.075 mmol)於ACN (1.120 ml)中之白色懸浮液之燒瓶中添加HATU (0.031 g, 0.083 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.098 mmol)。在20 min後，添加DMF (1 mL)中之游離鹼並將所得懸浮液在rt下攪拌過夜。藉由反相層析(SunFire C18 5μ 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化反應混合物。濃縮純淨部分以移除大部分ACN且冷凍乾燥剩餘水性相，以產生呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (8.9 mg, 18.2%)。MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H),

7.70 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.44 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=13.1, 2.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：9.41 min，純度= 99.5%；凝血因子XIa Ki = 20 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,400 nM。

實例126

製備(9*S*, 13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



126A. 製備N-[(9*S*,13*S*)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸酯

將$Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (2.16 g, 4.46 mmol)添加至含有H_2O (30 ml)之RBF。藉由水浴(50℃)使懸浮液升溫以幫助溶解。在3 h後，使透明黃色溶液冷卻至0℃並用Ar吹掃。在20 min後，添加ACN (5 ml)中之SELECTFLUOR® (1.58 g, 4.46 mmol)，之後逐滴添加ACN (10 ml)中之如在中間體29D中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.370 g, 0.893 mmol)。在5 min後，以單獨兩份添

加經5 min時間$NaBH_4$ (0.270 g, 7.14 mmol)。在15 min後，使反應混合物升溫至rt。在1 h後，用28-30% NH_4OH水溶液(15 mL)淬滅反應混合物。在30 min後，過濾反應混合物，用EtOAc洗滌固體，用鹽水洗滌有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生異構物之粗混合物。使用CHIRALPAK® IC, 21 × 250 mm, 5 μ，在45 ml/min、150巴、40℃下使用10% EtOH / 90% CO_2使該材料經受對掌性純化。先溶析之異構物指定為N-[(9*S*,13*S*)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(99.5% ee；68 mg, 17.50%)且第二溶析之異構物指定為N-[(9*R*,13*S*)-11,16-二氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(99.5% ee；32 mg, 8.3%)。435 $(M+H)^+$。

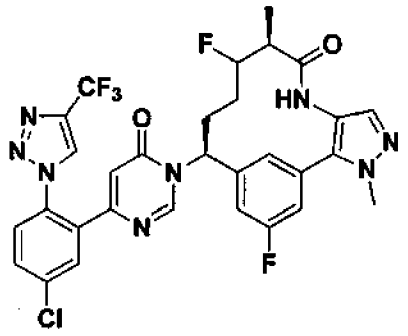
126B. 製備(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

用二噁烷中之4 M HCl (0.391 ml, 1.570 mmol)處理指定為N-[(9*S*,13*S*)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.034 g, 0.078 mmol)之先溶析之異構物。添加最小量之MeOH以幫助溶解。在2 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中並通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)。濃縮濾液並暫時取消游離鹼。單獨地向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.024 g, 0.078 mmol)於ACN (1.120 ml)中之

白色懸浮液之燒瓶中添加HATU (0.033 g, 0.086 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.102 mmol)。在20 min後，添加DMF (1 mL)中之游離鹼並將所得懸浮液在rt下攪拌過夜。藉由反相層析(SunFire C18 5μ 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O - 0.1% TFA)純化反應混合物。濃縮純淨部分以移除大部分ACN且冷凍乾燥剩餘水性相，以產生呈白色固體之(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.5 mg, 37.5%)。MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (s,1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (dt, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (dd, J=13.5, 4.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.16 (ddd, J=11.3, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.84 min，純度= 99.5%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 12 nM。

實例127

製備(9*S*, 13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

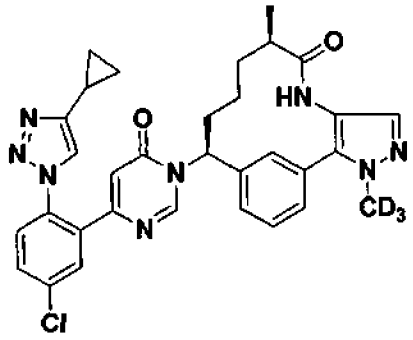


用HCl (4.0 M，於二噁烷中) (0.391 ml, 1.570 mmol)處理指定為如在實例126A中所述製備之N-[(9*S*,13*S*)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.034 g, 0.078 mmol)之先溶析之異構物。添加最小量之MeOH以幫助溶解。在2 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中並通過$NaHCO_3$柱(StratoSpheres SPE；500 mg, 0.90 mmol加載)。濃縮濾液並暫時取消游離鹼。單獨地向含有如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.027 g, 0.078 mmol)於ACN (1.120 ml)中之白色懸浮液之燒瓶中添加HATU (0.033 g, 0.086 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.102 mmol)。在20 min後，添加DMF (1 mL)中之游離鹼並將所得懸浮液在rt下攪拌過夜。藉由反相層析(SunFire C18 5μ 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：20% ACN - 80% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN - 20% H_2O-0.1% TFA)純化反應混合物。釋放有機物之純淨部分且冷凍乾燥剩餘水性相，以產生呈白色固體之(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(23 mg, 44.2%)。MS(ESI) *m/z*: 659.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 -7.78 (m, 1H), 7.76 -

7.71 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (dt, J=9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.15 (ddd, J=l 1.5, 7.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (tt, J=13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.23 (tt, J=13.0, 4.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.26 min，純度= 99.7%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 10 nM。

實例128

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

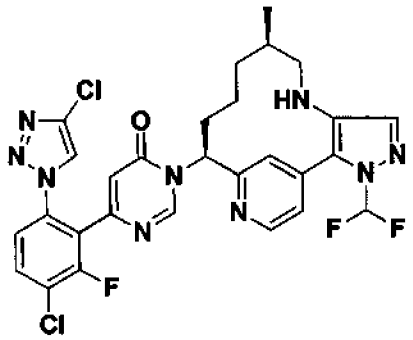


以與實例167中所述之程序類似之方式，使用如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5.35 mg, 0.018 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.68 mg, 15%產率)。MS(ESI) *m/z*: 598.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 -

7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (dd, *J*=13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.53 -2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.80 (m, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.78 - 0.69 (m, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.15 min，純度= 95.3%；凝血因子XIa Ki = 2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 280 nM

實例129

製備6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮

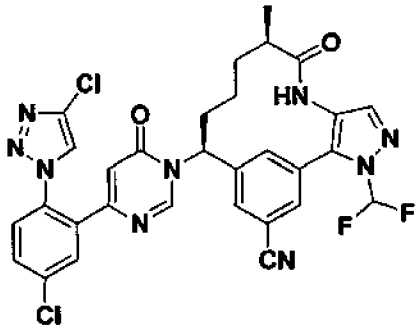


以與實例123中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.18 (dd, *J*=12.5, 5.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J*=1 1.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.19 -1.99 (m, 3H), 1.82 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.24 (m,

1H), 0.76 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.45 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 630.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.06 min，純度= 99.3%；凝血因子XIa Ki = 0.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 880 nM。

實例130

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈

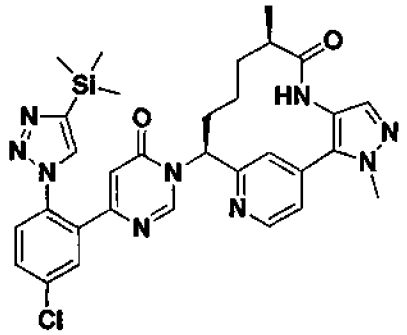


向冷卻至0℃之ACN (0.3 mL)中之實例84中闡述之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺(0.004 g, 5.98 nmol)中添加數滴吡啶，然後添加$POCl_3$ (0.91 mg, 5.98 μmol)。在2 h後，濃縮反應物並藉由製備型LCMS純化，以提供呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲醯胺(1.7 mg, 43%)。MS(ESI) *m/z*: 650.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 7.89 (t, *J*=2.9 Hz, 3H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.55 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 2H), 1.52

- 1.36 (m, 1H), 1.12 (br. s., 1H), 1.04 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT= 1.76 min.，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 0.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 29 nM。

實例131

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



131A. 製備6-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽

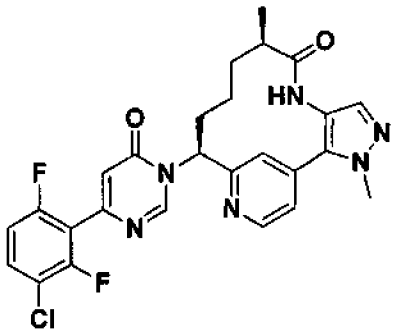
使如在中間體9中所述製備之4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(0.027 g, 0.075 mmol)於AcOH (0.75 ml)及48% HBr水溶液(0.42 ml, 3.75 mmol)中之透明黃色溶液升溫至65℃。在1.5 h後，濃縮反應物。添加MeOH並濃縮反應混合物。重複此步驟(2×)，以產生呈灰白色固體之6-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽與6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽之86:14混合物(0.0294 g, 92%產率)。MS(ESI) *m/z*: 346.0 $(M+H)^+$。

131B. 製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例128中所述之程序類似之方式，藉由使用6-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇氫溴酸鹽及如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0087 g, 16%產率)。MS(ESI) *m/z*: 628.4 $(M+H)^+$及630.5 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, 7=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.73 - 0.58 (m, 1H), 0.29 (m, 9H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.51 (br. s., 1F). 分析型HPLC (方法X)：RT = 6.62 min，純度= 93.5%；凝血因子XIa Ki = 29 nM，血漿激肽釋放素Ki = 760 nM。

實例132

製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。

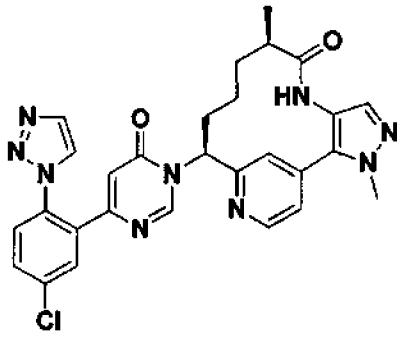


向含有如在中間體4中所述製備之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.013 g, 0.054 mmol)及HATU (0.027 g, 0.070 mmol)於ACN (0.54 ml)中之白色懸浮液之1打蘭瓶中添加DBU (0.012 ml, 0.081 mmol)。將所得鮮黃色溶液在rt下攪拌20 min。此溶液隨時間變為深黃色-橙色。然後添加如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，2 HCl (0.020 g, 0.054 mmol)及DBU (0.016 ml, 0.107 mmol)於DMF (0.54 ml)中之透明棕色溶液。在2.5 h後，終止反應。藉由反相層析純化產生呈灰白色固體之(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0152 g, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 525.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=9.1, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (td, *J*=9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.37 (tt, *J*=12.8, 4.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d,

7=6.9 Hz, 3H), 0.80 - 0.65 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77.53 (s), -114.79 (d, 7=4.3 Hz), -115.50 (d, *J*=4.3 Hz)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.37 min，純度= 99.7%；凝血因子XIa Ki = 33 nM，血漿激肽釋放素Ki = 290 nM。

實例133

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

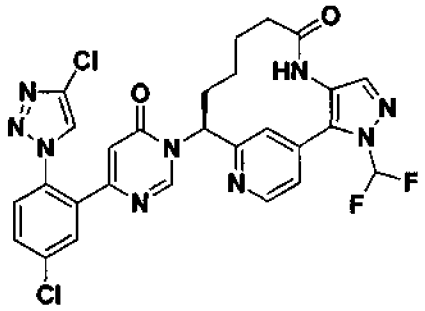


以與實例132中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體8中所述製備之6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.054 mmol)替代6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14 mg, 38%產率)。MS(ESI) *m/z*: 558.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, 7=5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.72 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51 -

1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.72 - 0.59 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77.37 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT =6.22 min，純度= 99.2%；凝血因子XIa Ki = 1.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 110 nM。

實例134

製備(13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



134A. 製備*N*-[(*1S*)-1-{4-[4-(丁-3-烯醯胺基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯

向如在中間體30C中所述製備之N-[(1S)-1-{4-[4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.608 g, 1.60 mmol)於EtOAc (10.1 ml)中之冷卻(-5℃)黃色溶液中添加丁-3-烯酸(0.14 ml, 1.60 mmol)及吡啶(0.26 ml, 3.21 mmol)。隨後，逐滴添加T3P® (50%，於EtOAc中，1.43 ml, 2.40 mmol)。使所得橙色溶液升溫至rt。在2 h後，用EtOAc稀釋反應物並用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生稱重0.702 g之黃色泡沫。藉由正相層析純化產生呈白色泡沫之*N*-[(1S)-1-{4-[4-(丁-3-烯醯胺基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.374 g,

52%產率)。MS(ESI) *m/z*: 448.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (t, *J*=58.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.92 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.80 (ddt, *J*=17.2, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 2H), 5.12 - 5.03 (m, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.08 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -93.82 (br. s)。

134B. 製備*N*-[(10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

用Ar (3×)吹掃*N*-[(*1S*)-1-{4-[4-(丁-3-烯醯胺基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.374 g, 0.836 mmol)於DCE (20.89 ml)中之溶液。向反應混合物中添加第二代格拉布觸媒(0.284 g, 0.334 mmol)。密封微波小瓶並將反應物在在微波中在115℃下加熱1 h。使反應物冷卻至rt並濃縮。藉由正相層析純化殘餘物，以產生呈棕色殘餘物之*N*-[(10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.106 g, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 420.1 $(M+H)^+$。

134C. 製備*N*-[(13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將*N*-[(10E,13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.105 g, 0.250 mmol)於EtOH (5.0 ml)中之透明橙棕色溶液用Ar吹掃數分鐘。隨後，添加10% Pd/C (0.027 g, 0.025 mmol)並將懸浮液用H_2氣加

壓至55 psi。在17 h後，添加CELITE®。經由耐綸過濾器過濾反應物，用EtOH溶析，以產生透明橙色溶液。濃縮濾液以產生透明橙色殘餘物。藉由反相層析純化，在用飽和$NaHCO_3$中和各部分及濃縮後產生白色固體。在EtOAc與水之間分配固體，並分離各層。用EtOAc萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈白色固體之*N*-[(13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.0518 g, 49%產率)。MS(ESI) *m/z*: 422.1 $(M+H)^+$。

134D. 製備(13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，雙鹽酸鹽

在rt下攪拌*N*-[(13*S*)-3-(二氟甲基)-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.0518 g, 0.123 mmol)於二噁烷中之4 M HCl (1.54 ml, 6.15 mmol)中之透明無色溶液。在5 min後，形成白色沈澱物。在1 h後，濃縮反應物，以產生呈灰白色固體之(13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，雙鹽酸鹽(0.0503 g, 104%產率)。MS(ESI) *m/z*: 322.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=60.0, 57.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.61 (dd, *J*=11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J*=12.6, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 0.84 - 0.73 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -89.17 (d, *J*=228.9 Hz, 1F), -98.00 (d, *J*=227.5 Hz, 1F)。

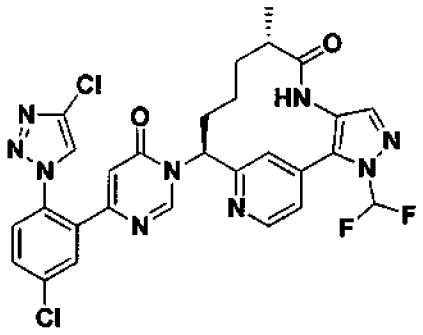
134E. 製備(13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向含有如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.016 g, 0.051 mmol)及HATU (0.025 g, 0.066 mmol)於ACN (0.51 ml)中之黃色懸浮液之1打蘭瓶中添加DBU (0.011 ml, 0.076 mmol)。將所得黃色-橙色溶液在rt下攪拌20 min。溶液隨時間變為深黃色-橙色。然後添加(13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，雙鹽酸鹽(0.020 g, 0.051 mmol)及DBU (0.015 ml, 0.101 mmol)於DMF (0.51 ml)中之透明黃色溶液。在rt下攪拌反應物。在3 h後，用飽和NH_4Cl淬滅反應。在EtOAc與水之間分配混合物，且分離各層。用EtOAc (2×)萃取水性層。合併有機層並用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生稱重0.040 g之透明黃色殘餘物。藉由反相層析純化產生呈白色固體之(13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0175 g, 47%產率)。MS(ESI) *m/z*: 612.2 $(M+H)^+$及614.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6, 60℃) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.89 (t, *J*=57.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J*=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.00 -

1.87 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -73.75 (br. s), -90.34 (d, *J*=227.4 Hz), -95.01 (d, *J*=228.9 Hz)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.78 min，純度= 99.8%.

實例135

製備(95,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.0^{2,6}]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



135A. 製備((1S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之3頸250 mL RBF中添加如在中間體30C中所述製備之(S)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.8 g, 4.74 mmol)及EtOAc (20 mL)之溶液。使溶液冷卻至-10℃並添加(±)-2-甲基丁-3-烯酸(0.475 g, 4.74 mmol)、吡啶(0.767 mL, 9.49 mmol)及T3P® (4.24 mL, 7.12 mmol)。移除冷卻浴並使溶液升溫至rt，然後攪拌20 h時間。添加水(15 mL)及EtOAc (15 mL)並將混合物攪拌30 min。分離有機相並用EtOAc (30 mL)萃取水性層。用鹽水(50 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化，產生外消旋((1*S*)-1-(4-(1-(二氟甲基)-

4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.7 g, 3.50 mmol, 74%產率)。MS(ESI) *m/z*: 462.4 $[M+H]^+$。

135B1. 製備N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯，及135B2. N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之500 mL 3頸RBF中添加((1S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.7 g, 3.68 mmol)於EtOAc (175 mL)中之溶液。將溶液用Ar噴射15 min。以一份添加第二代格拉布觸媒(0.782 g, 0.921 mmol)。將反應混合物加熱至回流並保持24 h。在冷卻至rt後，移除溶劑並藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相層析來純化殘餘物，以產生(分離非鏡像異構物)呈褐色固體之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.33 g, 0.75 mmol, 20%產率)及N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.34 g, 0.77 mmol, 21%產率)。兩種非鏡像異構物：MS(ESI) *m/z*: 434.3 $[M+H]^+$。

135C. 製備*N*-[(9*S*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

將Pd/C (0.082 g, 0.078 mmol)添加至含有N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.33 g, 0.775 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液之100 mL Parr氫化燒瓶中。將燒瓶用N_2吹掃並加壓至55 psi H_2，且將其攪拌5 h。經由CELITE®過濾反應物並濃縮，以產生呈褐色固體之*N*-[(9*S*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.3 g, 0.654 mmol, 84%產率)。MS(ESI) *m/z*: 436.3 $[M+H]^+$。

135D. 製備(9*S*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

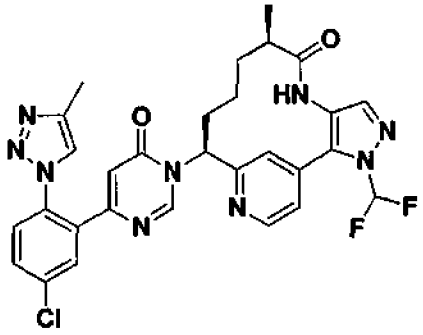
將二噁烷中之4 N HCl (5.00 mL, 20.0 mmol)添加至*N*-[(9*S*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.300 g, 0.689 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中. 將反應物在rt下攪拌1 h。濃縮反應物，以產生呈棕色固體之(9*S*, 13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮雙鹽酸鹽(0.24 g, 0.644 mmol, 93%產率)，然後將其溶解於MeOH (1 mL)中，以產生透明棕色溶液。將溶液添加至預清洗之AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡黃色濾液。濃縮提供呈淺黃色固體之(9*S*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.18 g, 94%)。MS(ESI) *m/z*: 336.3 $[M+H]^+$。

135E. 製備(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.221 g, 0.716 mmol)及(9*S*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021 g, 0.062 mmol)來製備(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.16 g, 0.205 mmol, 29%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (dd, *J*=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.41 -2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.93 - 0.81 (m, 1H)。MS(ESI) *m/z*: 626.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.03 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 1.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 35 nM。

實例136

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



136A. 製備4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸鹽

向如在中間體8A中所述製備之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.095 g, 0.403 mmol)於EtOH (5.0 ml)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中添加休尼格鹼(0.42 ml, 2.42 mmol)。在10 min後，逐滴添加*N'*-[(2E)-1,1-二氯丙-2-亞基]-4-甲苯-1-磺醯肼(0.242 g, 0.52 mmol)於ACN (3.3 ml)中之懸浮液。使所得橙色溶液升溫至rt。在23 h後，終止反應並濃縮，以產生深棕色油。藉由反相層析純化，在濃縮後產生呈透明黃色油之4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸鹽(0.0499 g, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 302.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J=22* Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, 7=8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.33 (d, *J*=0.8 Hz, 3H)。

136B. 製備6-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

使4-(5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶，TFA (0.0499 g, 0.12 mmol)於AcOH (1.20 ml)及48% HBr水溶液(0.68 ml, 6.00

mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在1 h後，使反應物冷卻至rt，然後濃縮，以產生黃色固體。將黃色固體懸浮於EtOAc中並添加飽和$NaHCO_3$。分離各層並用EtOAc (2×)萃取水性層。合併有機層並用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生稱重0.032 g之灰白色固體。將固體懸浮於EtOAc (1 mL)中並進行超音處理。藉由過濾收集固體，用EtOAc清洗，風乾，且在真空下乾燥，以產生呈灰白色固體之6-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.0144 g, 40%產率)。MS(ESI) *m/z*: 288.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, 7=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, 7=8.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)。

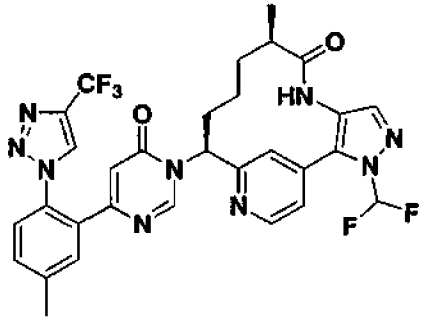
136C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及在中間體30中製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0070 g, 32%產率)。MS(ESI) *m/z*: 606.3 $(M+H)^+$及608.2 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, 7=5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, 7=0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, 7=2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (dd, 7=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (t, 7=60.0 Hz,

1H), 7.59 (d, 7=8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 6.18 (d, 7=0.8 Hz, 1H), 6.02 - 5.97 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, 7=6.9 Hz, 3H), 0.67 - 0.52 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -74.24 (s), -75.74 (s), -77.66 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.55 min，純度= 99.8%；凝血因子XIa Ki = 2.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 630 nM。

實例137

製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

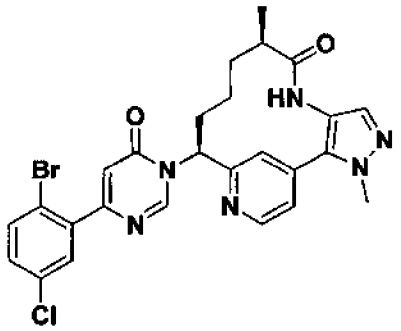


以與實例56類似之方式，使用如在實例119D中所述製備之6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11 mg, 24%)。MS(ESI) *m/z*: 640.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) d 8.85 - 8.74 (m, 3H), 7.84 -7.67 (m, 4H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.05 (dd, J=12.8, 4.4

Hz, 1H), 2.75 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.65 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.85 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 0.32 nM，血漿激肽釋放素Ki = 132 nM。

實例138

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

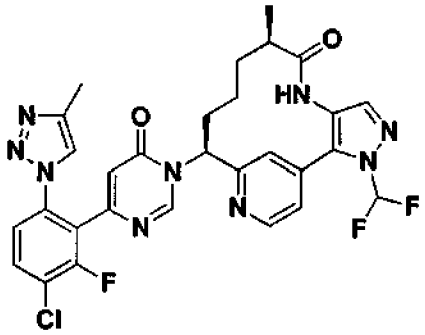


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體44中所述製備之6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇(143 mg, 0.501 mmol)替代如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8 mg, 0.067 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(160 mg, 46.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 567.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, *J=53* Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (dd, 7=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.05 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8

Hz, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.45 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 420 nM。

實例139

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

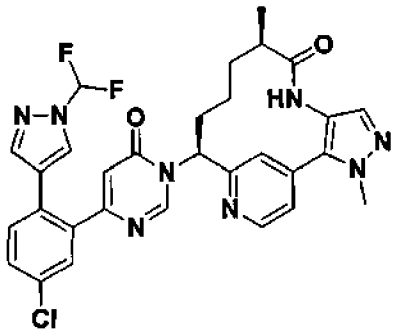


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用在實例137B中製備之6-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.0174 g, 62%產率)。MS(ESI) *m/z*: 624.3 $(M+H)^+$及626.2 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.65 (t, *J*=58.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.05 - 5.99 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.69 - 0.53 (m,

1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -74.25 (s), -75.75 (s), -115.22 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.54 min，純度= 99.8%；凝血因子XIa Ki = 0.63 nM，血漿激肽釋放素Ki = 119 nM。

實例140

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



140A. 製備4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

向可密封小瓶中添加4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.08 g, 0.267 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.072 g, 0.294 mmol)、3 M KH_2PO_4水溶液(0.27 ml, 0.81 mmol)及THF (2.67 ml)。將Ar鼓泡通過反應混合物數分鐘並添加(DtBPF)$PdCl_2$ (8.70 mg, 0.013 mmol)。密封小瓶且在90℃下加熱15 h。使反應物冷卻至rt，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化提供呈白色固體之4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05 g, 56%產率)。MS(ESI) *m/z*: 337.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

140B. 製備6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇

使4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05 g, 0.148 mmol)於HOAc (0.742 ml)及48% HBr水溶液(0.84 ml, 7.42 mmol)中之透明溶液升溫至65℃。在3 h後，使反應物冷卻至rt並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。添加Et_2O (3 ml)並對混合物超音處理。藉由過濾收集固體並用Et_2O (2 ml)清洗，風乾，以產生呈白色固體之6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.03 g, 63%產率)。MS(ESI) *m/z*: 323.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.27 (m, 5H), 6.40 (d, *J*=1.1 Hz, 1H)。

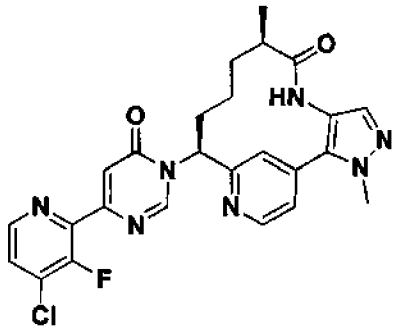
140C. 製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇(14.01 mg, 0.043 mmol)來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(10 mg, 32%產率)。MS(ESI) *m/z*: 605.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, 7=5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 7.25 (m, 7H), 6.42 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.18

min, 98.5%純度；凝血因子XIa Ki = 9 nM，血漿激肽釋放素Ki = 910 nM。

實例141

製備(9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



141A. 製備4-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)嘧啶

向RBF中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(3.15 g, 21.79 mmol)、1,1,1,2,2,2-六丁基二錫烷(10.92 mL, 21.79 mmol)、甲苯(50 mL)及$Pd(PPh_3)_4$ (1.259 g, 1.090 mmol)。用Ar吹掃反應物，然後在120℃下攪拌過夜。然後在EtOAc (30 ml)與水(25 ml)之間分配反應物。分離有機層，用飽和NaCl (20 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% EtOAc/Hex梯度)純化粗產物，以產生呈透明液體形式之4-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)嘧啶(200 mg, 0.501 mmol, 2.3%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, 7=1 .1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 6H), 1.36 - 1.32 (m, 6H), 1.20 -1.13 (m, 6H), 0.96 - 0.91 (m, 9H)；MS(ESI) *m/z*: 401.1 $(M+H)^+$。

141B. 製備4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸鹽

向密封管中添加2-溴-3-氟-4-甲基吡啶(25.7 mg, 0.135 mmol)、4-甲氧基-6-(三丁基錫烷基)嘧啶(45 mg, 0.113 mmol)、甲苯(1.5 mL)及Pd(PPh3)4 (13.03 mg, 0.011 mmol)。用Ar吹掃反應物，然後密封並在120℃下攪拌過夜。在EtOAc (25 ml)與水(20 ml)之間分配反應物。分離有機層，用飽和NaCl (10 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用製備型HPLC純化粗產物，以產生呈紫色鹽之4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸鹽(20 mg, 0.060 mmol, 53.2%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 4.23 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 220.1 $(M+H)^+$。

141C. 製備6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇

向RBF中添加4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶(20 mg, 0.060 mmol)、AcOH (0.5 mL)及HBr (0.34 mL, 3.00 mmol)。將反應物在85℃下攪拌45 min。然後添加甲苯(25 ml)並濃縮反應物。然後在EtOAc (25 ml)與飽和$NaHCO_3$ (25 ml)之間分配殘餘物。分離有機層，用水(15 ml)及飽和NaCl (15 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生呈油之6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇(10 mg, 0.049 mmol, 81%產率)。MS(ESI) *m/z*: 206.1 $(M+H)^+$。

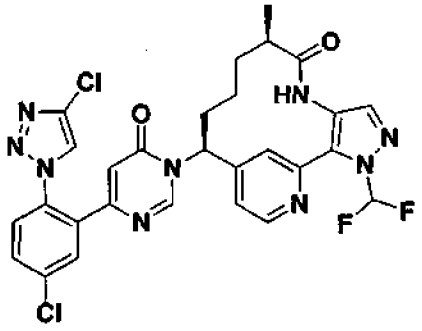
141D. 製備(9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇(15.3 mg, 0.053 mmol)及如在中間體32中所述製備之

(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(16mg, 0.053 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14 mg, 22 μmol, 41.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.76 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.56 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (d, 7=9.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 2.40 (br. s., 1H), 2.13 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.04 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.75 (br. s., 1H)；MS(ESI) *m/z*: 488.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.97 min，純度= 97.0%；凝血因子XIa Ki = 110 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,200 nM。

實例142

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

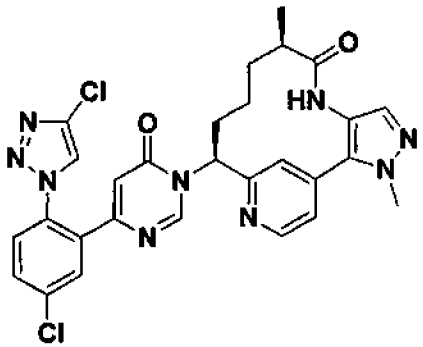


以與實例56類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及如在中間體37中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14.2 mg, 24%)。MS(ESI) *m/z*: 626.1 $(M+H)^+$及628.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.13 (m, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.54 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 0.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 90 nM。

實例143

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

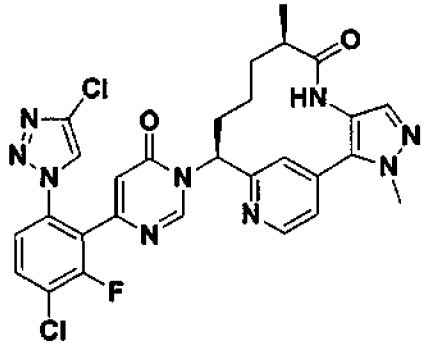


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體9中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(20 mg, 0.065 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基

-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(9.7 mg, 21%產率)。MS(ESI) *m/z*: 590.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, 7=2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.5, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, 7=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.74 - 0.61 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.54 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 0.17 nM，血漿激肽釋放素Ki = 20 nM。

實例144

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

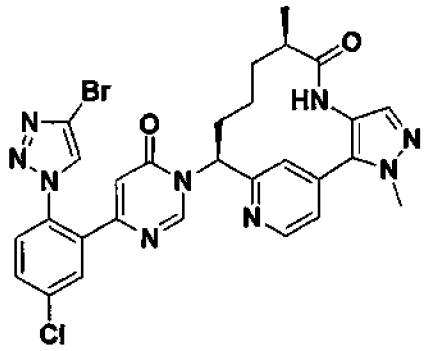


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(20 mg, 0.061 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(9.9 mg,

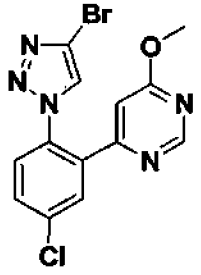
22%產率)。MS(ESI) *m/z*: 608.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.5, 7.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (t, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.67 (m., 1H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -76.98 (s), -115.06 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.58 min，純度= 98.5%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6 nM。

實例145

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

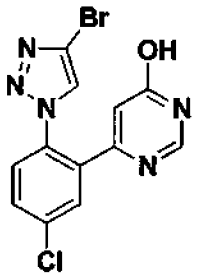


145A. 製備4-[5-氯-2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶



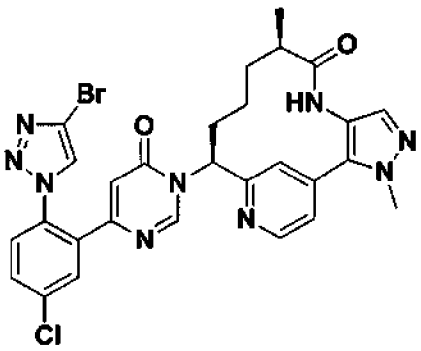
以與如在中間體9D中所述之針對製備4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶所述之程序類似之方式，藉由用NBS (346 mg, 1.945 mmol)替代NCS來製備4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-甲氧基嘧啶(114 mg, 56.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 368.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

145B. 製備6-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]嘧啶-4-醇



以與中間體9E中所述之程序類似之方式，藉由用4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-甲氧基嘧啶(114 mg, 0.311 mmol)替代4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶來製備6-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]嘧啶-4-醇(47 mg, 42.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 354.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H)。

145C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

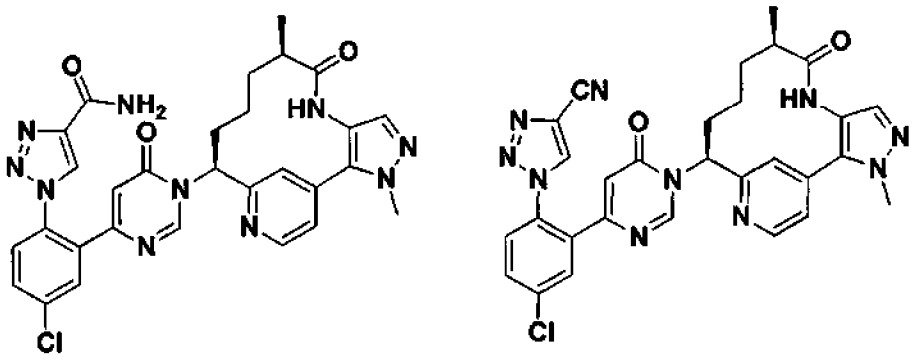


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]嘧啶-4-醇(23.6 mg, 0.067 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(18.7 mg, 36.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 636.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd, 7=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 -2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.77 - 0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.12 min，純度= 96.9%；凝血因子XIa Ki = 0.13 nM，血漿激肽釋放素Ki = 18 nM。

實例146及147

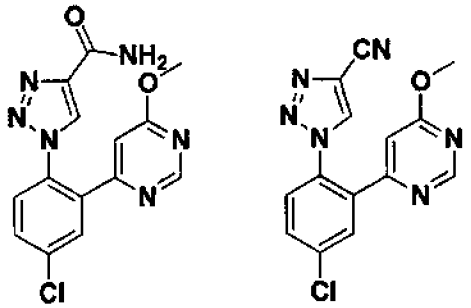
製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺三氟乙酸鹽及1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-

1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽



146A. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺，及

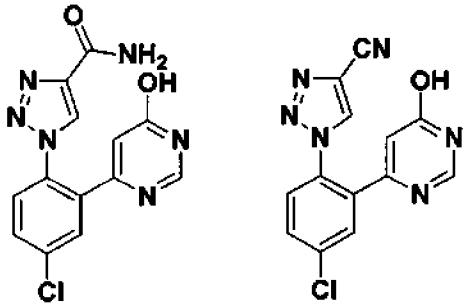
147A. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



在rt下向如在中間體18A中所述製備之1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(150 mg, 0.45 mmol)於DCM (1 mL)中之懸浮液中添加TFAA (0.3 mL, 2.12 mmol)並將反應物攪拌1 h。將反應物濃縮至乾燥，在飽和$NaHCO_3$與EtOAc之間分配，並分離各層。用EtOAc (2×)萃取水性層。濃縮合併有機層，然後藉由正相層析純化，以產生1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(80 mg, 53.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 331.3 $(M+H)^+$；及1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(60.5 mg, 21.3%產率)，其係以原樣用於下一步驟中，MS(ESI) *m/z*: 331.3。

146B. 製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺，及

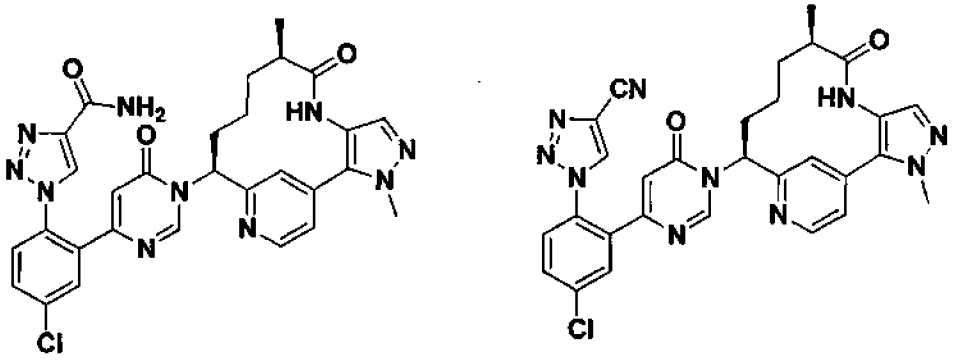
147B. 製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



向1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈與1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(60.5 mg, 0.194 mmol)於ACN (1 mL)中之1:1混合物之懸浮液中添加TMSI (12 μl, 0.88 mmol)，並將溶液在在50℃下加熱過夜。將反應物傾倒至10% $Na_2S_2O_3$水溶液中並用EtOAc (3×)萃取。將合併有機層濃縮至乾燥，然後懸浮於DCM中。過濾不溶性黃色固體，以產生1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺與1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(15 mg)之5:3混合物，其係以原樣用於下一步驟中。MS(ESI) *m/z*: 317.3、299.3 $(M+H)^+$。濃縮濾液，然後藉由正相層析純化，以產生呈黃色固體之1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(20 mg, 34.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 299.3。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H)。

146C. 製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺三氟乙酸鹽，及

147C. 製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽



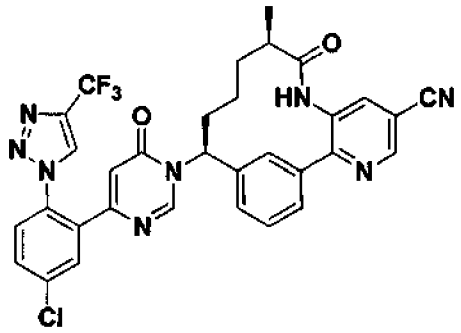
向含有1-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈與1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(15 mg, 0.050 mmol)於ACN (1 mL)中之混合物之閃爍小瓶中添加HATU (24.8 mg, 0.065 mmol)及DBU (11 µl, 0.075 mmol)。在20 min後，添加如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.4 mg, 0.061 mmol)於ACN (0.5 ml)及DMF (0.1 ml)中之溶液。將所得溶液在rt下攪拌2 h，然後藉由反相層析純化，以產生兩種產物。呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺三氟乙酸鹽(3.8 mg, 10.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 599.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 -7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.96 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.40

(m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.74 - 0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.06 min，純度= 98.4%；凝血因子XIa Ki = 0.44 nM，血漿激肽釋放素Ki = 99 nM。

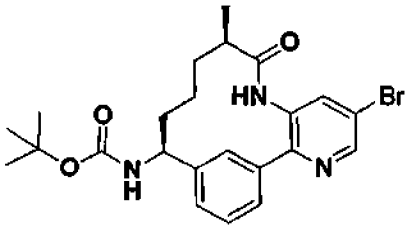
呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(1.7 mg, 4.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 581.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.08 min，純度= 99.2%；凝血因子XIa Ki = 0.11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 20 nM。

實例148

製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈



148A. 製備N-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

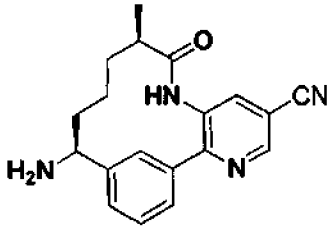


以與實例81C類似之方式用2,5-二溴吡啶-3-胺替代2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺來製備N-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.1 g, 49%產率，深色固體)。LCMS $(M+H)^+$ 474-476.08。

148B. 製備N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

向微波管中之*N*-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.1 g, 0.211 mmol)添加$Zn(CN)_2$ (0.037 g, 0.316 mmol)、Zn (4.13 mg, 0.063 mmol)及DMF (2.1 ml)。將混合物用Ar吹掃數分鐘。添加Pd(t-$Bu_3P)_2$ (10.77 mg, 0.021 mmol)。密封反應物並在80℃下加熱18 h。用水(10 ml)及EtOAc (30 ml)分配反應物。用EtOAc (2 × 10 ml)萃取水性層。用鹽水(10 mL)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由使用100% DCM至10% MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘餘物，以產生N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17 -六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 22.56%產率)。LCMS $(M+H)^+$ 421.3。

148C. 製備(10R, 14S)-14-胺基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈



將實例148B之N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.02 g, 0.048 mmol)去保護並以與實例81D類似之方式產生游離鹼，以提供呈褐色固體之(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈(13 mg, 85%)。LCMS $(M+H)^+$ 321.3。

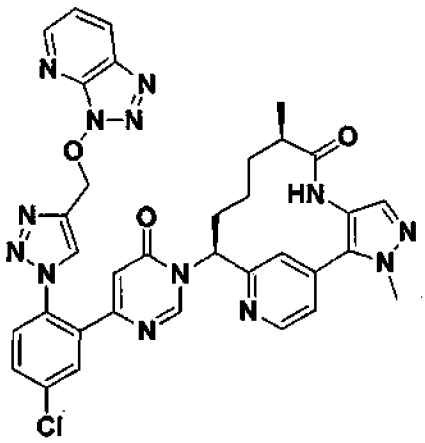
148D. 製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈

向小瓶中之中間體15中所述之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.041 mmol)及HATU (0.020 g, 0.053 mmol)中添加ACN (0.2 mL)中之DBU (9.17 µl, 0.061 mmol)。在30 min後，添加DMF (0.4 ml)中之(10R, 14S)-14-胺基-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈。在18 h後，用DMF稀釋反應物，過濾並濃縮。藉由反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 × 100 mm (10:90 ACN/H_2O至90:10 ACN/H_2O, 0.1% TFA) (20% B開始，14 min梯度)純化殘餘物，以提供呈白色固體之(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二

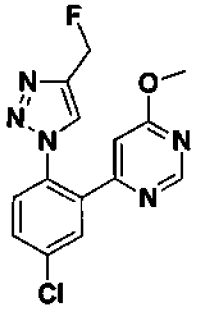
氫嘧啶-1-基)-10-甲基-9-側氧基-3,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈(4.9 mg, 14%)。MS(ESI) *m/z*: 645.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 - 8.94 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 -8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 5.81 (dd, *J*=12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.31 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.46 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 9.37 min，純度 = 90%；凝血因子XIa Ki = 1.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 120 nM。

實例149

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

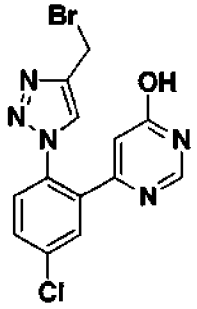


149A. 製備4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



向如在中間體16A中所述製備之{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(95 mg, 0.3 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加DAST (0.040 mL, 0.300 mmol)，且將反應物在rt下攪拌2 h。用水淬滅反應，並用DCM萃取。濃縮有機層並藉由正相層析純化，以產生呈透明油之4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(56 mg, 0.175 mmol, 58.4%產率)。MS(ESI) *m/z*: 320.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -208.23 (s)。

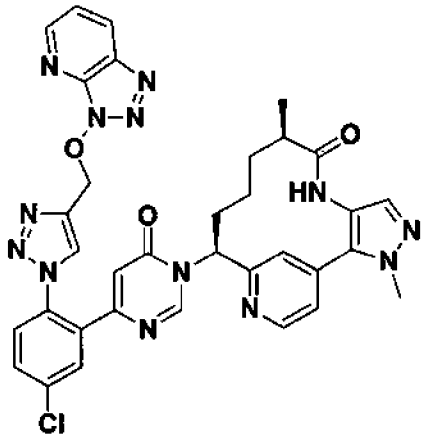
149B. 製備6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇.



將4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(56 mg, 0.175 mmol)於33% HBr及AcOH (0.5 ml, 4.14 mmol)中之溶液在85℃下加熱1 h。將反應物濃縮至一半體積，然後添加48% HBr水溶液(0.2 ml)並在85℃下加熱1 h。濃縮反應物，並在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配殘餘物。分離各層並用EtOAc (2×)萃取水性層。濃縮合併有機層並

藉由正相層析純化，以產生6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 368.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, 7=0.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=22 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.38 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H)。

149C. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

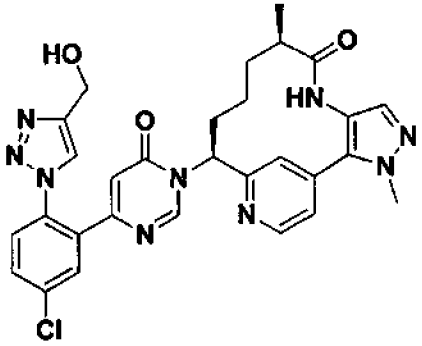


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇(12.3 mg, 0.033 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(12.1 mg, 42.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 704.24 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 2H), 8.66 - 8.60 (m, 2H), 8.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, *J*=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d,

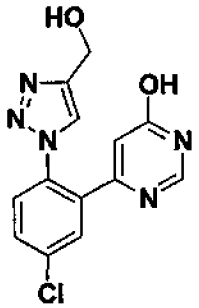
J=4.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 3.55 (m., 1H), 2.62 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.39 (m., 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.41 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 3.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 310 nM。

實例150

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



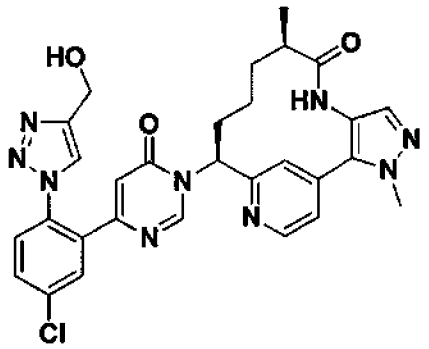
150A. 製備6-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



將如在中間體16A中所述製備之{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(65 mg, 0.205 mmol)於33% HBr及AcOH (0.6 ml, 4.97 mmol)中之溶液在85℃下加熱1 h。將反應物濃縮至一半體積，然後添加48% HBr水溶液(0.2 ml)並在85℃下加熱1 h。濃縮反應物，

並在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配殘餘物。分離各層並用EtOAc (2×)萃取水性層。濃縮合併有機層並藉由正相層析純化，以產生6-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(13 mg, 20.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 304.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H)。

150B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

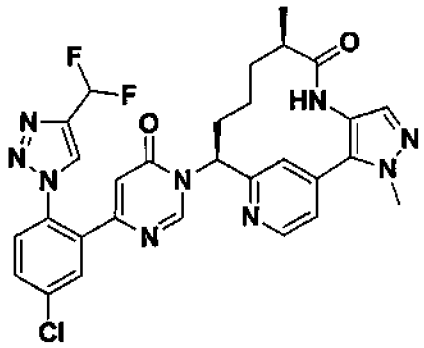


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-(4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(13.19 mg, 0.043 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.5 mg, 4.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 586.20 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.88 -

1.78 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.35 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.19 min，純度= 92%；凝血因子XIa Ki = 7.3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,400 nM。

實例151

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

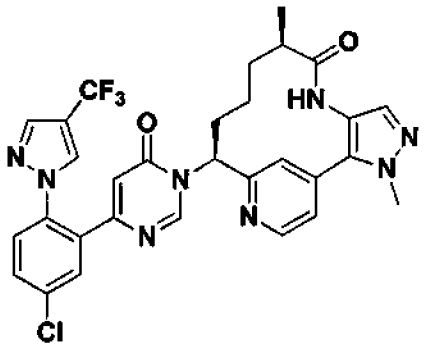


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體16中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(21.62 mg, 0.067 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(10 mg, 20.4%產率)。MS(ESI) *m/z*: 606.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.53 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (dd, 7=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14 - 6.84 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (qd, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.12 -1.92 (m,

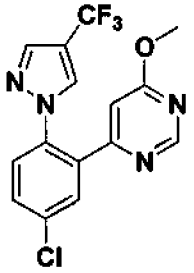
2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (ddd, *J*=14.6, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.76 (s), -114.46 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.81 min，純度= 98.7%；凝血因子XIa Ki = 0.27 nM，血漿激肽釋放素Ki = 54 nM。

實例152

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



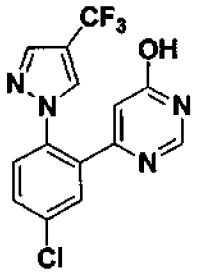
152A. 製備4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



向4-(三氟甲基)-1H-吡唑(34.2 mg, 0.251 mmol)於DMF (698 μl)中之溶液中以兩份添加NaH (12.57 mg, 0.314 mmol)，且將反應物在rt下攪拌30 min。添加如在中間體5A中所述製備之4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(50 mg, 0.210 mmol)，並將溶液在rt下攪拌2 h，然後在85℃下加熱過夜。用水及MeOH淬滅反應混合物，然後濃縮。藉由正相層析純化產生4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1 H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(60 mg, 32.3%

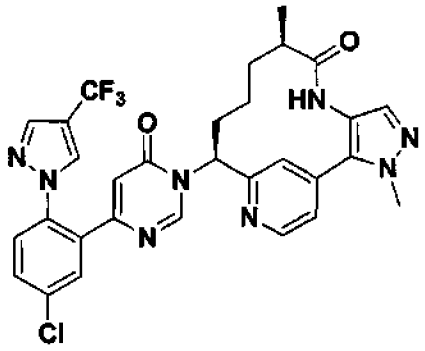
產率)。MS(ESI) *m/z*: 355.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 6.36 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 3H)。

152B. 製備6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇.



以與中間體9E中所述之程序類似之方式，藉由使用4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(60 mg, 0.169 mmol)來製備6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(23 mg, 25.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 341.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 6.27 (d, 7=0.9 Hz, 1H)。

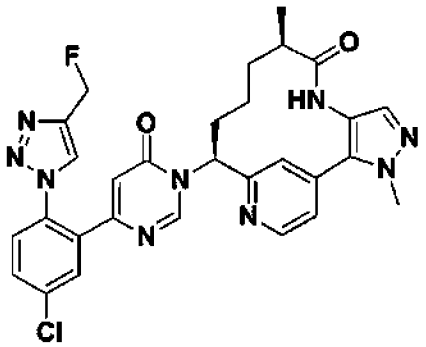
152C. 製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



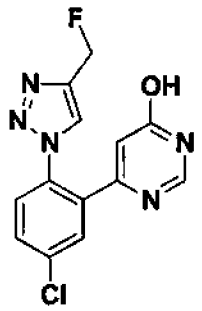
以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.76 mg, 0.067 mmol)來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(20 mg, 40.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 623.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.20 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (tt, *J*=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m,2H), 1.68- 1.53 (m, 1H), 1.47 (ddd, J=14.9, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -57.99 (s), -77.75 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.98 min，純度= 99.1%；凝血因子XIa Ki = 10 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,900 nM。

實例153

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

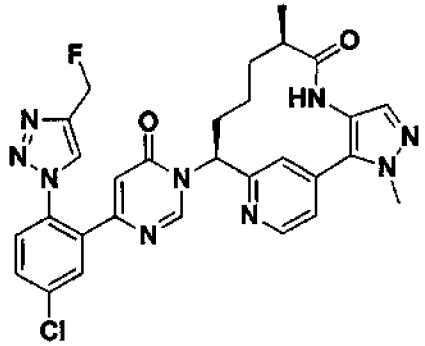


153A. 製備6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



用TMSI (75 μL, 0.55 mmol)處理如在實例149A中所述製備之4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(35 mg, 0.109 mmol)於ACN (1 mL)中之溶液並在50℃下加熱6 h。將反應物傾倒至10% $Na_2S_2O_3$水溶液中。添加飽和$NaHCO_3$並用EtOAc (2×)萃取混合物。用鹽水洗滌合併有機層，濃縮，並藉由正相層析純化，以產生6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(14 mg, 41.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 306.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (d, *J*=48.2 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -208.21 (s)。

153B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

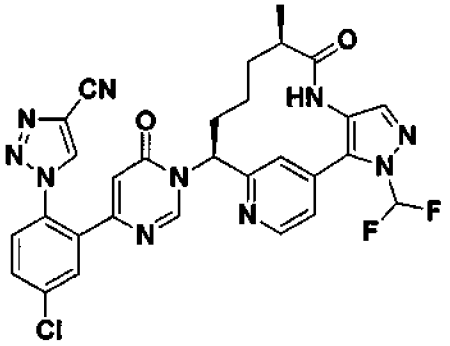


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(14 mg, 0.046 mmol)替代6-{5-氯

-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(12 mg, 37%產率)。MS(ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.96 (dd, 7=12.5, 4.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=48.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.74 (s), -207.90 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.01 min，純度= 98.5%；凝血因子XIa Ki = 1.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 150 nM。

實例154

製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽

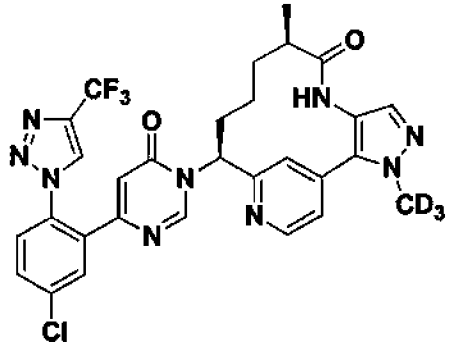


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體18中所述製備之1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(17.81

mg, 0.060 mmol)來製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(8 mg, 18%產率)。MS(ESI) *m/z*: 617.2 (M+H)。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 5H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.47 (d, 7=0.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, 7=12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 2H), 0.99 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.04 min，純度 = 99.0%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 17 nM。

實例155

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

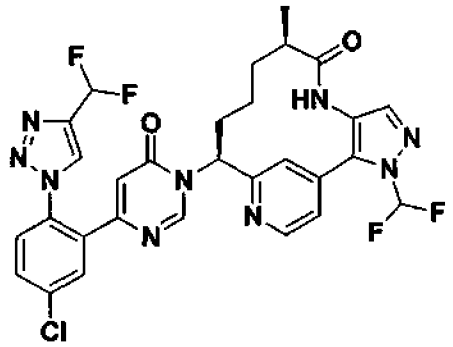


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.050 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11 mg, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 627.3 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 2H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, *J*=6.5, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.00 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.64 min，純度= 99.4%；凝血因子XIa Ki = 0.14 nM，血漿激肽釋放素 Ki = 33 nM。

實例156

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

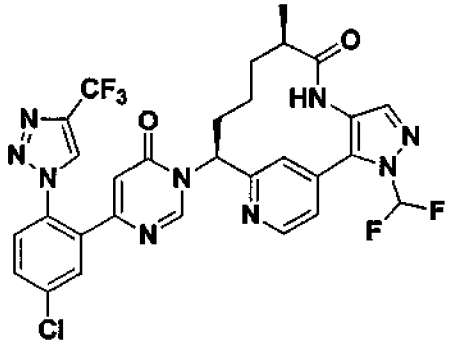


以與實例56中所述之程序類似之方式，使用如在中間體16中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(16.41 mg, 0.051 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(17 mg, 0.051 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲

基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(22 mg, 57%產率)。MS(ESI) *m/z*: 642.3 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 8.53 (t, 7=1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 5H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.99 (t, 7=54.4 Hz, 1H), 6.35 (d, 7=0.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.9, 4.7 Hz, 1H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.68 - 0.52 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.94 min，純度= 99.0%；凝血因子XIa Ki = 0.22 nM，血漿激肽釋放素Ki = 50 nM。

實例157

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

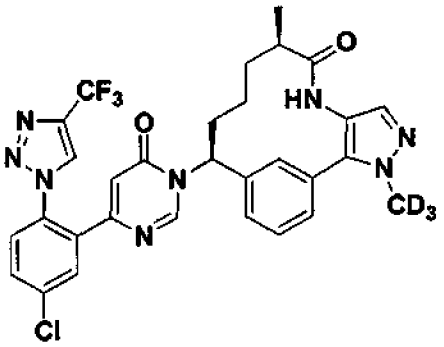


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(17 mg, 0.051 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(20 mg, 50%產率)。MS(ESI) *m/z*: 660.3 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, J=3.7 Hz, 2H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 5H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (td, *J*=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.51 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.74 min，純度 = 97.8%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 34 nM。

實例158

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

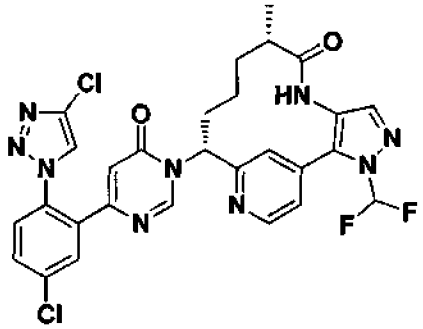


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體36中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(16 mg, 0.053 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(12 mg, 36%產率)。MS(ESI) *m/z*: 626.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76

(d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J=10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.13 -1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.06 min，純度= 99.2%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例159

製備(9*R*,13*S*)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



159A. 製備(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向RBF中添加4-氯吡啶甲醛(5.0 g, 35.3 mmol)、CH_2Cl_2 (100 mL)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.14 g, 42.4 mmol)及Cs_2CO_3 (34.5 g, 106 mmol)。將反應物在rt下攪拌過夜。經由CELITE®過濾反應物。濃縮濾液並使用ISCO系統(0-50% EtOAc/Hep梯度)純化殘餘物，以產生呈透明油之(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.36 g, 26.0 mmol, 73.6%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (dd,

J=5.3, 0.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 2.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)；MS(ESI) *m/z*: 245.1 $(M+H)^+$。

159B. 製備(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向RBF中添加(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.39 g, 26.1 mmol)、THF (40 mL)、3-溴丙-1-烯(3.39 mL, 39.2 mmol)及In (4.50 g, 39.2 mmol)。將反應物在60℃下攪拌過夜。然後在EtOAc (100 ml)與水(50 ml)之間分配反應物。分離有機層，用飽和NaCl (50 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hep梯度)純化殘餘物，以產生呈透明油之(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.67 g, 19.8 mmol, 76%產率)。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.41 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.71 (ddt, J=17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.77 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.48 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 9H)；MS(ESI) *m/z*: 287.1 $(M+H)^+$。

159C. 製備(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.67 g, 19.77 mmol)、MeOH (100 mL)及二噁烷中之4 N HCl (24.71 mL, 99 mmol)。將反應物在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應物，以產生白色固體。向此固體中添加CH_2Cl_2 (100 mL)、Et_3N (5.51 mL, 39.5 mmol)及$(Boc)_2O$ (5.51 mL, 23.72 mmol)。將反應物在rt下攪拌過夜。用CH_2Cl_2 (100 ml)稀釋反應物並用水(100 ml)及飽和NaCl (100 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-50%

EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈透明油之(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.92 g, 17.40 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=5.2, 1.9 Hz, 1H), 5.80 - 5.60 (m, 1H), 5.49 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.81 (d, *J=6A* Hz, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 9H)；MS(ESI) *m/z*: 283.1 $(M+H)^+$。

159D. 製備(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.54 g, 15.56 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.507 g, 1.415 mmol)、K_2CO_3 (5.87 g, 42.4 mmol)、特戊酸(0.433 g, 4.24 mmol)及二噁烷(50 mL)。將反應混合物用Ar吹掃5 min。向此混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (0.159 g, 0.707 mmol)並將反應物在100℃下加熱4 h。然後用水(200 mL)及EtOAc (200 mL)分配反應物。分離有機層並用水(200 mL)及飽和NaCl (200 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生粗產物，然後使用ISCO系統(0-60% EtOAc/Hex梯度)純化該粗產物，以產生呈黃色油之(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.12 g, 10.06 mmol, 71.1%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 6.96 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.59 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.67 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.46 (br. s., 9H)；MS(ESI) *m/z*: 410.1 $(M+H)^+$。

159E. 製備(*R*)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向圓底燒瓶中添加(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.12 g, 10.06 mmol)、Zn (2.63 g, 40.3 mmol)、MeOH (40 mL)及AcOH (4 mL)。將反應物在40℃下加熱10 min。然後使反應物冷卻至rt並在EtOAc (100 ml)與飽和$NaHCO_3$ (100 ml)之間分配。分離有機層，用水(100 ml)及飽和NaCl (100 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-30% MeOH/CH_2Cl_2梯度)純化殘餘物，以產生呈黃色油之(*R*)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.37 g, 8.88 mmol, 88%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 - 8.68 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.59 (br. s., 1H), 5.10 (s, 1H), 5.07 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 2.66 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 9H)；MS(ESI) *m/z*: 380.1 $(M+H)^+$。

159F. 製備((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加(*R*)-(1-(4-(4-胺基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.37 g, 8.88 mmol)、EtOAc (20 mL)、2-甲基丁-3-烯酸(0.889 g, 8.88 mmol)及吡啶(1.44 mL, 17.76 mmol)。在冰浴中冷卻溶液並添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(7.93 mL, 13.32 mmol)。將反應物在0℃下攪拌2 h。然後在EtOAc (100 ml)與飽和$NaHCO_3$ (100 ml)之間分配反應物。分

離有機層，用水(100 ml)及鹽水(100 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。使用ISCO系統(0-80% EtOAc/Hex梯度)純化殘餘物，以產生呈黃色油之((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.33 g, 7.22 mmol, 81%產率)。其係2種非鏡像異構物之混合物。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 5.15 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.33 (dd, *J*=7.0, 4.5 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 462.2 $(M+H)^+$。

159G及159H. 製備N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯，及N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向RBF中添加((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯醯胺基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.33 g, 7.22 mmol)及EtOAc。將第二代格拉布觸媒(1.531 g, 1.804 mmol)添加至反應物。使反應物在Ar下回流2天。濃縮反應物。使用ISCO系統(0-100% EtOAc/Hex梯度，然後100% EtOAc)純化殘餘物。分離兩種非鏡像異構物。首先自管柱流出之化合物係159G，即N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(490 mg, 1.13 mmol, 15.7%產率)。^{1}H

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.87 (s, 1H), 6.41 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J=15.2, 11.0, 4.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.70 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.03 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 434.1 $(M+H)^+$。其次自管柱流出之化合物係159H，即N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(460 mg, 1.06 mmol, 14.7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 6 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.28 (br. s., 1H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 9H), 1.37 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)；MS(ESI) *m/z*: 434.1 $(M+H)^+$。

159I. 製備N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向3頸RBF中添加N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(485 mg, 1.119 mmol)、EtOH (35 mL)及PtO_2 (127 mg, 0.559 mmol)。將反應物在H_2氣囊下攪拌1 h。謹慎地經由CELITE®過濾反應物並濃縮濾液。使用ISCO系統(0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度)純化殘餘物，以產生呈米色固體之N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(370 mg, 0.850 mmol, 76%產率)。^{1}H NMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (m, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.62 (td, *J*=6.5, 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.31 - 1.17 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.41 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z*: 436.1 $(M+H)^+$。

159J. 製備(9S, 13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向RBF中添加N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(370 mg, 0.850 mmol)、二噁烷(1 mL)、MeOH (1 mL)及4 N HCl (6.37 mL, 25.5 mmol)。將反應物在rt下攪拌1 h。濃縮反應物，以產生呈HCl鹽之產物。將此HCl鹽溶解於MeOH中並將其添加至預清洗之AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡棕色濾液。濃縮提供呈淺棕色固體之(9S,13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(285 mg, 0.850 mmol, 100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。

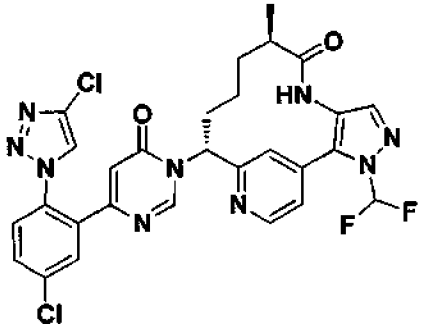
159K. 製備(9*S*,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(331 mg,

0.850 mmol)及(9S,13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(285 mg, 0.850 mmol)來製備(9*S*,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(230 mg, 360 μmol, 42.3%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, 7=12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.73 (td, *J*=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.31 (tt, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.64 (br. s., 1H)；MS(ESI) *m/z*: 626.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.96 min，純度= 95.0%；凝血因子XIa Ki = 14 nM，血漿激肽釋放素Ki = 880 nM。

實例160

製備(9R, 13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



160A. 製備N-[(9R, 13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯

向3頸RBF中添加N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(450 mg, 1.038 mmol)、EtOH (35 mL)及PtO_2 (118 mg, 0.519 mmol)。將反應物在H_2氣囊下攪拌1 h。謹慎地經由CELITE®過濾反應物並濃縮濾液。使用ISCO系統(0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度)純化殘餘物，以產生呈米色固體之N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.689 mmol, 66.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.30 (m, *J*=4.2 Hz, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.90 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 11H), 1.27 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, *J*=11.2 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z*: 436.1 $(M+H)^+$。

160B. 製備(9R,13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

向RBF中添加N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.689 mmol)、二噁烷(1 mL)、MeOH (1 mL)及4 N HCl (6.37 mL, 25.5 mmol)。將反應物在rt下攪拌1 h。濃縮反應物，以產生呈HCl鹽之產物。將此HCl鹽溶解於MeOH中並將其添加至預清洗之

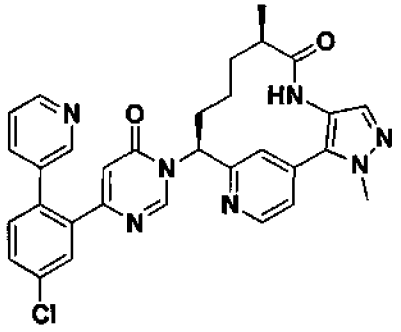
AGILENT® Stratospheres SPE PL-HCO_3 MP樹脂柱。重力過濾，用MeOH溶析，產生透明淡棕色濾液。濃縮提供呈淺棕色固體之(9R,13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(220 mg, 0.656 mmol, 95%產率)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。

160C. 製備(9R,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(255 mg, 0.656 mmol)及(9R,13R)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(225 mg, 0.656 mmol)來製備(9*R*,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(140 mg, 219 μmol, 33.4%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 -2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.27 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)；MS(ESI) *m/z*: 626.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.37 min，純度= 97.0%；凝血因子XIa Ki = 18 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,200 nM。

實例161

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

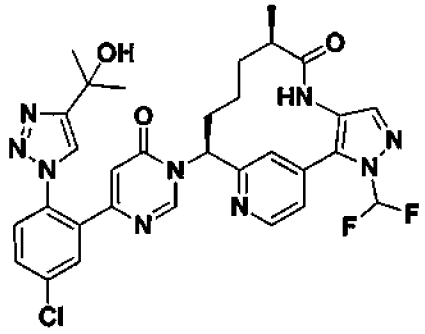


在微波小瓶中添加在實例138中製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.035 mmol)、吡啶-3-基硼酸(4.76 mg, 0.039 mmol)、3 M K_3PO_4水溶液(0.035 ml, 0.106 mmol)及THF (1 ml)。將Ar鼓泡通過反應物數分鐘，然後添加(DtBPF)$PdCl_2$ (1.15 mg, 1.761 μmol)。將反應混合物在150℃下微波處理1 h，冷卻至rt，並濃縮。藉由反相層析純化提供呈黃色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.21 mg, 12%產率)。MS(ESI) *m/z*: 566.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.79 - 8.68 (m, 4H), 8.34 (dt, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.52 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.63 -1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.00

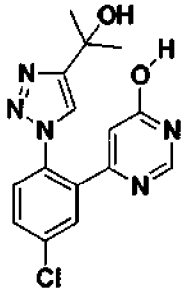
(d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.77 - 0.61 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 4.22 min, 99.8%純度；凝血因子XIa Ki = 100 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,700 nM。

實例162

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



162A. 製備6-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



藉由在Cu_2O (0.05 g)存在下縮合由6-(2-疊氮基-5-氯苯基)嘧啶-4-醇(0.9 g, 3.44 mmol)及2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.289 g, 3.44 mmol)組成之ACN (5 ml)溶液來製備6-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇。在以己烷:EtOAc作為溶析劑進行ISCO矽膠層析後，獲得呈油之產物(0.5 g)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.37 -7.32 (m, 1H), 6.76 - 6.72

(m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 1.52 (s, 6H)。然後將油溶解於AcOH (1 ml)中並向其添加48% HBr水溶液(0.5 ml)，然後密封反應物。將反應混合物在80℃下加熱2 h，然後濃縮至樹膠狀固體並添加水(10 ml)。沈澱出固體且藉由傾析溶液來收集。用水將固體洗滌數次並將殘餘物溶解於MeOH中且濃縮 溶液，以產生呈泡沫之6-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.15 g, 13%)。LCMS *m/z* = 332.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.51-11.06 (m, 1H), 8.33 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 -7.29 (m, 1H), 6.87 - 6.68 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 2.12 (s, 6H)。

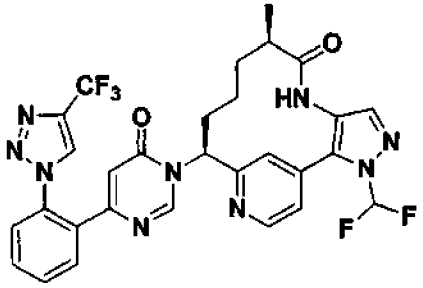
162B. 製備(9*R*,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.01 g, 0.030 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.010 g, 0.030 mmol)來製備呈固體之(9*R*,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4.2 mg, 21%產率)。MS *m/z* = 651.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 - 9.40 (m, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.61

(m, 1H), 7.46 -7.40 (m, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.35 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 4H), 2.07 -1.79 (m, 1H), 1.56 - 1.26 (m, 1H), 0.93 - 0.79 (d, 3H), 0.44 - 0.24 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.75 min，純度= 97%；凝血因子XIa Ki = 1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 230 nM。

實例163

製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-側氧基-4-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

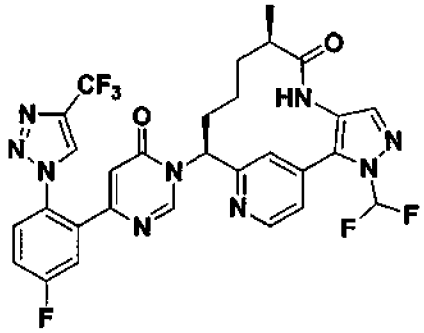


經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012 g, 0.04 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.013 g, 0.04 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-側氧基-4-(2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.6 mg, 6.2%產率)。LCMS *m/z* = 626.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 - 9.42 (m, 1H), 9.20 - 9.15 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.42 -

6.36 (m, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.52 -1.28 (m, 2H), 0.91 - 0.82 (d, 3H), 0.49 - 0.19 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.65 min，純度= 96%；凝血因子XIa Ki = 10 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,900 nM。

實例164

製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

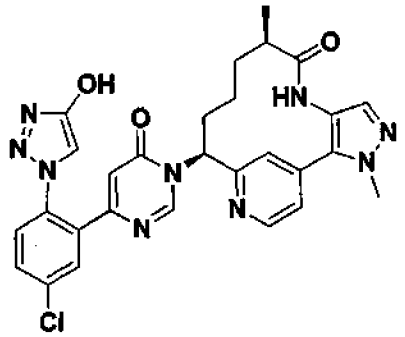


經由使用實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.05 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.05 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8 mg, 26%產率)。LCMS *m/z* = 644.2 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 - 8.72 (m, 3H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H),

2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.08 -1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (d, 3H), 0.79 - 0.54 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.22 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,100 nM。

實例165

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



165A. 製備6-(5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

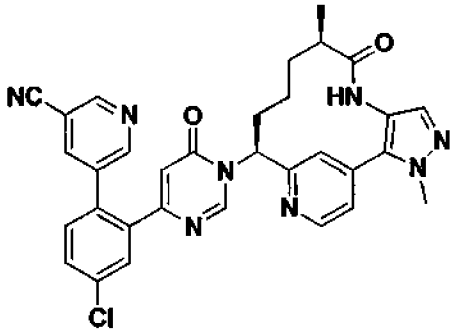
向6-(5-氯-2-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽(0.027 g, 0.068 mmol)於DCM (1 ml)中之溶液中添加$AlCl_3$ (0.090 g, 0.68 mmol)。將反應物在100℃下微波處理10 min，冷卻至rt。之後在乾冰/丙酮浴中冷卻反應物，並緩慢添加MeOH (1 ml)。使反應物升溫至rt並攪拌反應物直至形成溶液為止。添加1 N HCl (1 ml)並將所得混合物濃縮至乾燥。藉由反相層析純化提供呈白色固體之6-(5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.012 g, 61.2%產率)。MS(ESI) *m/z*: 290.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J=2A* Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.27 (d, J=0.7 Hz, 1H)。

165B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。

以與實例162中所述之程序類似之方式，使用如在中間體32中所述製備之6-(5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.012 g, 0.041 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012 g, 0.041 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-羥基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.42 mg, 4.9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 572.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.22 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.75 -0.61 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.12 min, 97.7%純度；凝血因子XIa Ki = 13 nM，血漿激肽釋放素Ki = 750 nM。

實例166

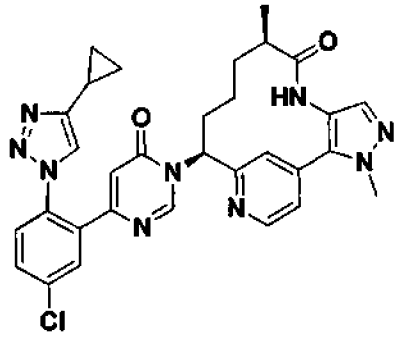
製備5-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈.



以與實例161中所述之程序類似之方式，藉由用(5-氰基吡啶-3-基)硼酸(5.73 mg, 0.039 mmol)替代吡啶-3-基硼酸(4.76 mg, 0.039 mmol)來製備5-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈，2三氟乙酸鹽(1.5 mg, 5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 591.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 6.43 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.00 - 5.94 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.75 -0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.86 min, 99.5%純度；凝血因子XIa Ki = 58 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6,500 nM。

實例167

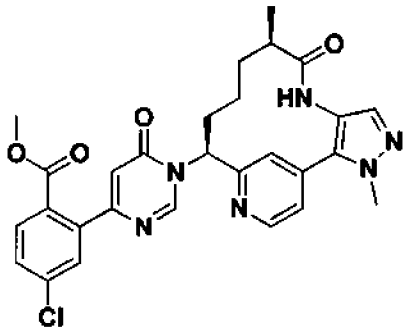
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例162中所述之程序類似之方式，使用如在中間體13中所述製備之6-(5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽(0.022 g, 0.057 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.017 g, 0.057 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.96 mg, 9.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 596.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.72- 7.67 (m,2H), 7.59 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.17 (d, J=0.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 5H), 0.81 -0.58 (m, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.43 min, 98.0%純度；凝血因子XIa Ki = 3.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 210 nM。

實例168

製備4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸甲基酯



168A. 製備4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯，及

168B. 製備4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸

將4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.067 g, 0.466 mmol)及(5-氯-2-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(0.1 g, 0.466 mmol)於ACN (1.8 ml)中之懸浮液用Ar吹掃數分鐘，然後添加2 M Na_2CO_3水溶液(0.47 ml, 0.94 mmol)，之後添加$Pd(Ph_3P)_4$ (0.027 g, 0.023 mmol)。將小瓶封蓋並在130℃下微波處理0.5 h，然後冷卻至rt。用EtOAc稀釋反應物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化提供呈無色油之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯(0.086 g, 66%產率)。MS(ESI) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$。用1 N HCl中和來自該處理之水性層，以提供白色混濁懸浮液。過濾混合物，並用水清洗固體且風乾，以提供呈白色固體之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸(0.026 g, 21%產率)。MS(ESI) *m/z*: 265.0 $(M+H)^+$。

168C. 製備4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯

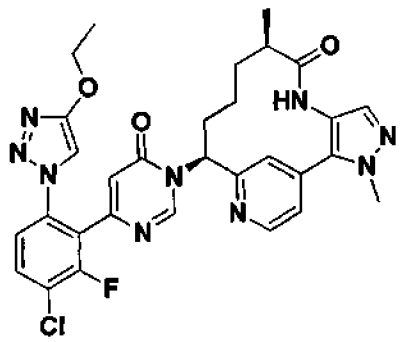
以與實例140B中所述之程序類似之方式，藉由用4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯(0.086 g, 0.309 mmol)替代4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯(0.046 g, 56%產率)。MS(ESI) *m/z*: 265.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 6.57 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

168D. 製備4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸甲基酯三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在實例168C中所述製備之4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯甲酸甲基酯(0.046 g, 0.174 mmol)來製備4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]苯甲酸甲基酯三氟乙酸鹽(0.067 g, 58%產率)。MS(ESI) *m/z*: 547.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (dd, ,7=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.66 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.69 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 27 nM，血漿激肽釋放素Ki = 650 nM。

實例169

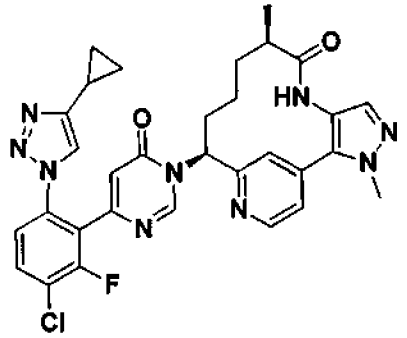
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例162中所述之程序類似之方式，使用6-(3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇，氫溴酸鹽(0.030 g, 0.072 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.072 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(22 mg, 41.7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 618.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (t, 7=7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 0.77 -0.59 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.75 (s), -115.15 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.32 min, 99.7%純度；凝血因子XIa Ki = 0.88 nM，血漿激肽釋放素Ki = 95 nM。

實例170

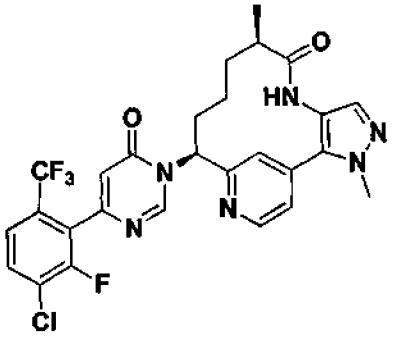
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例160中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體14中所述製備之6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.021 g, 0.063 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.022 g, 0.063 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.02 g, 42.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 614.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.00 (dd, 7=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.67 - 1.39 (m, 2H), 1.05 - 0.90 (m, 5H), 0.77 - 0.60 (m, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.75 (s), -115.19 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.35 min, 99.2%純度；凝血因子XIa Ki = 0.93 nM，血漿激肽釋放素Ki = 95 nM。

實例171

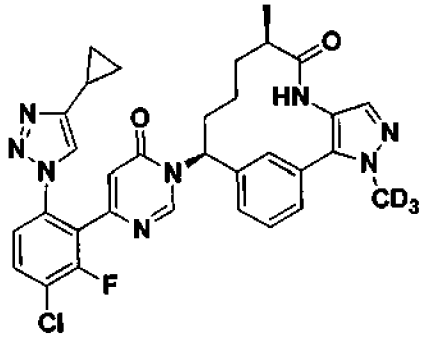
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例162中所述之程序類似之方式，使用6-(3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽(0.021 g, 0.057 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.057 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.016 g, 40.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 575.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.08 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.81 - 0.64 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -59.04 (s), -77.76 (s), -115.37 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.30 min, 99.3%純度；凝血因子XIa Ki = 12 nM，血漿激肽釋放素Ki = 190 nM。

實例172

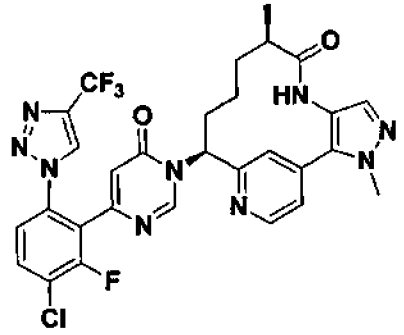
製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體14中所述製備之6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.013 g, 0.040 mmol)及如在中間體36中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012 g, 0.040 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5.4 mg, 22.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 616.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.82 (dd, *J*=12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 -1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.26 - 1.10 (m, 4H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.73 - 0.63 (m, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.18 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 0.36 nM，血漿激肽釋放素Ki = 45 nM。

實例173

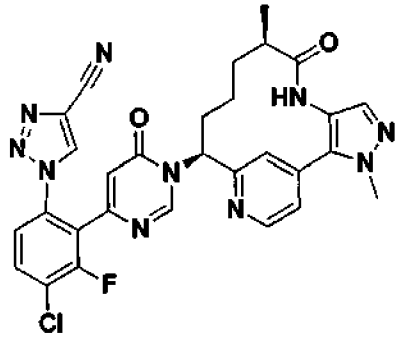
製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體11中所述製備之6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.018 g, 0.050 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9*R*,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.050 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0215 g, 56.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 642.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, 7=8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.74 -2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.75 - 0.58 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62.57 (s), -77.74 (s), -114.95 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.64 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 0.11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 13 nM。

實例174

製備1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽

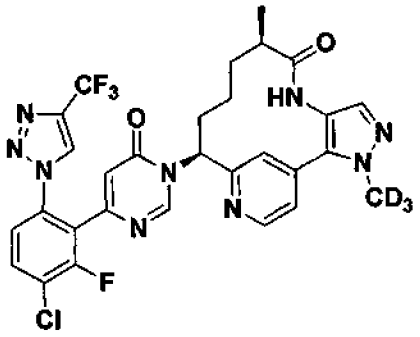


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體12中所述製備之1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.02 g, 0.063 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.019 g, 0.063 mmol)來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[123.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4J4,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(0.0105 g, 0.015 mmol, 23.13%產率)。MS(ESI) *m/z*: 599.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, 7=8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=12.4, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.60 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.72 (s), -114.94 (s)。分析型

HPLC (方法A)：RT = 7.85 min, 99.2%純度；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6 nM。

實例175

製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

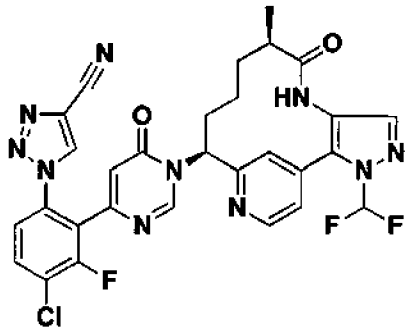


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體11中所述製備之6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.019 g, 0.053 mmol)及如在中間體33中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.016 g, 0.053 mmol)來製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.018 g, 44.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 645.3 $(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.40 (m,

2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.60 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62.59 (s), -77.76 (s), -114.95 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.44 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 0.11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 12 nM。

實例176

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽

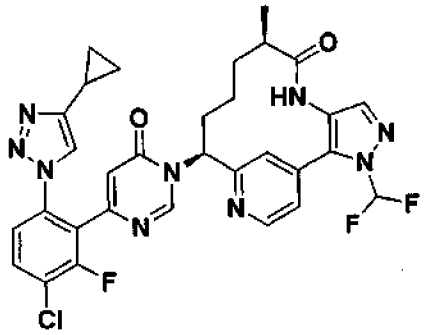


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體12中所述製備之1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(18.89 mg, 0.060 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.060 mmol)來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(9 mg, 20.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 635.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=132.7, 4.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m,

1H), 2.10 -1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.73 - 0.55 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.28 (s), -90.87 - -92.15 (m), -96.05 - -97.42 (m), -114.86 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.02 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 7 nM。

實例177

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

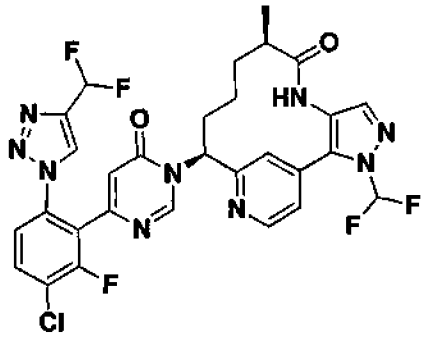


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體14中所述製備之6-(3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.045 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.045 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(7.07 mg, 20.6%產率)。MS(ESI) *m/z*: 650.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.47 (m, 7H), 6.50 (s, 1H), 6.04 (dd, J=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.66

(m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.66 - 1.41 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 5H), 0.73 - 0.50 (m, 3H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.68 (s), -90.26 - -91.77 (m), -95.81 - -97.73 (m), -115.24 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.74 min, 99.8%純度；凝血因子XIa Ki = 0.50 nM，血漿激肽釋放素Ki = 120 nM。

實例178

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

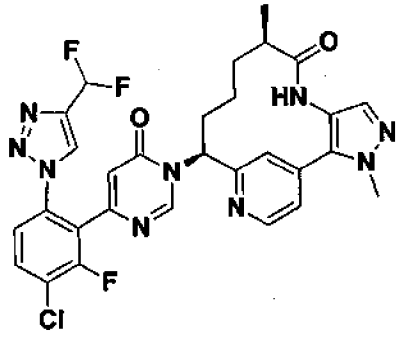


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體21中所述製備之6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.015 g, 0.045 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.045 mmol)來製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.016 g, 46.0%產率)。MS(ESI) *m/z*: 660.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 8.52 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H),

7.80 - 7.48 (m, 5H), 6.96 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.02 (dd, J=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.65- 1.40 (m,2H), 0.99 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69-0.52 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.73 (s), -90.24 - -92.35 (m), -95.39 - -97.64 (m), -114.57 (d, *J*=10.3 Hz), -115.06 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.91 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 16 nM。

實例179

製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

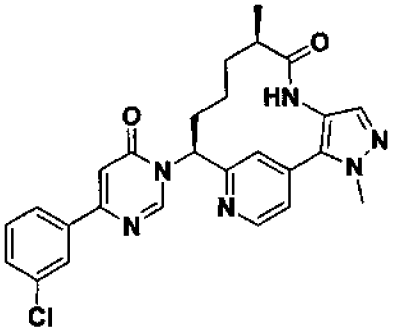


以與實例160中所述之程序類似之方式，使用如在中間體21中所述製備之6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.016 g, 0.047 mmol)及如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.014 g, 0.047 mmol)來製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.015 g, 43.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 624.5 $(M+H)^+$。^{1}H

NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=*5.l* Hz, 1H), 8.52 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.59 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.74 (s), -114.52 (d, *J*=8.0 Hz), -115.03 (s)。分析型HPLC（方法A）：RT = 7.79 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 0.14 nM，血漿激肽釋放素Ki = 16 nM。

實例180

製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

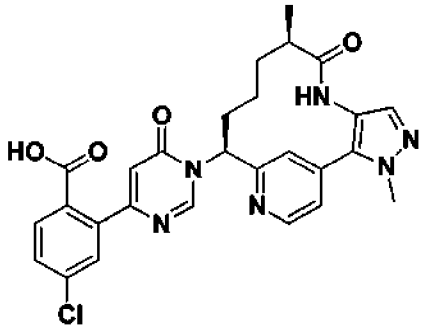


以與實例161中所述之程序類似之方式，藉由用4-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6,7-三氧雜-1-硼雜雙環[2.2.2]辛烷-1-負離子鋰鹽(8.41 mg, 0.039 mmol)替代吡啶-3-基硼酸(4.76 mg, 0.039 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.35 mg, 15%產率)。MS(ESI) *m/z*: 489.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 4H),

6.93 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.15 -2.02 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.81 -0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.33 min, 99.0%純度；凝血因子XIa Ki = 360 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6,800 nM。

實例181

製備4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸

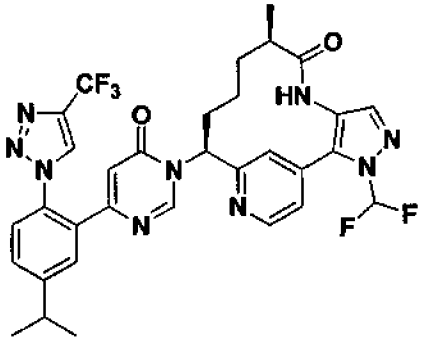


在0℃下向如在實例168中所述製備之4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸甲基酯三氟乙酸鹽(0.02 g, 0.030 mmol)於DCM (0.5 ml)中之溶液添加BBr_3 (0.029 ml, 0.30 mmol)。反應物變為黃色懸浮液。在10 min後，移除冷浴，且在rt下攪拌反應物。在18 h後，使反應物冷卻至0℃並用MeOH謹慎地淬滅。使反應物升溫至rt，然後濃縮。藉由反相層析純化提供呈白色固體之4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸三氟乙酸鹽(0.011 g, 56%產率)。MS(ESI) *m/z*: 533.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR

(400MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, 7=5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.07 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 5.54 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 500 nM。

實例182

製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-側氧基-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



182A. 製備4-異丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺

以與實例119A類似之方式，自2-溴-4-異丙基苯胺開始製備4-異丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(1.21 g, 99%)。MS(ESI) *m/z*: 180 ($M-C_6H_{10}+H)^+$。

182B. 製備4-異丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

以與實例119B類似之方式，使用4-異丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺來製備4-異丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(511 mg, 46%)。MS(ESI) *m/z*: 244.1 $(M+H)^+$。

182C. 製備4-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

以與實例119C類似之方式，使用4-異丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺來製備4-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(522 mg, 68%)。MS(ESI) *m/z*: 364.1 $(M+H)^+$。

182D. 製備6-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

以與實例119D類似之方式，使用4-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備6-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(459 mg, 91%)。MS(ESI) *m/z*: 350.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.53 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 1.38 -1.30 (m,6H)。

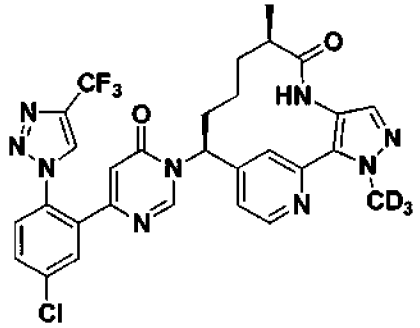
182E. 製備(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-側氧基-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(21 mg, 0.060 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.060 mmol)來製備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-側氧基-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，三氟乙酸鹽(1.6 mg,

3.4%)。MS(ESI) *m/z*: 668.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.43 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.90 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.09 (dt, J=13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 2.29 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.9 Hz, 5H), 0.87 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.37 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 2.00 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 500 nM。

實例183

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

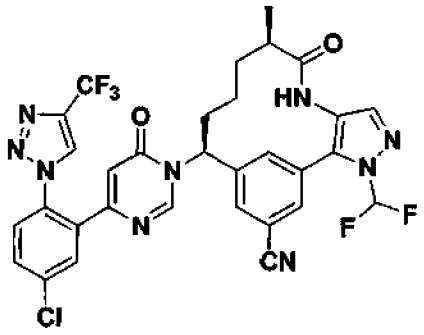


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體15中所述之6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.188 g, 0.549 mmol)及如在中間體34中所述之(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.166 g, 0.549 mmol)來製備呈白色固體之(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-

1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.068 g, 18.7%)。MS(ESI) *m/z*: 627.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*=12.4, 3.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.64 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.04 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 0.15 nM，血漿激肽釋放素Ki=18nM.

實例184

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈

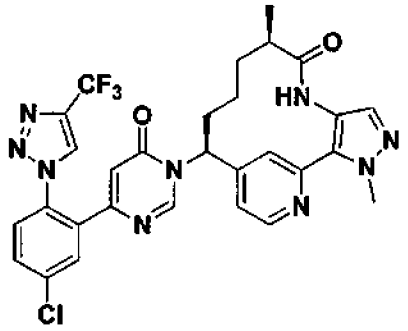


以與如在實例130中所述之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈類似之方式，藉由用如在中間體15中所述之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇替代6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇來製備呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈(8 mg, 13.5%)。LCMS(ESI) *m/z*: 684.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHZ, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.73 - 7.43 (m, 2H), 6.48 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J*=13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.88 (dt, *J*=7.2, 3.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.20 (br. s., 1H), 1.13 (d, 7=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 9.31 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 0.10 nM，血漿激肽釋放素Ki = 15 nM。

實例185

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

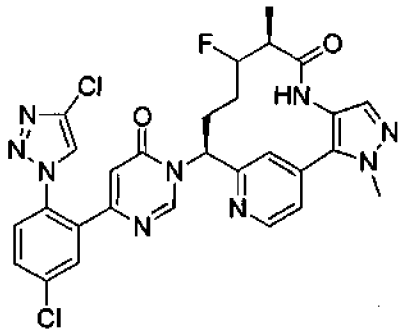


以與實例56類似之方式，使用如在中間體15中所述之6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.308 g, 0.902 mmol)及如在中間體42中所述之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.27 g, 0.902 mmol)來製備呈白色固體之(9R,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-

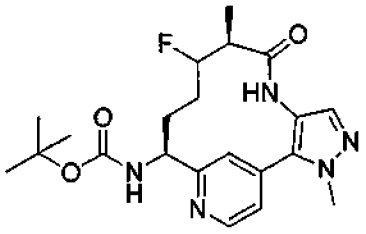
1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮雜三環 [12.3.1.$0^{2,6}$] 十八 -1(18),2(6),4,14,16- 五烯 -8- 酮 (0.16 g, 27%)。LCMS(ESI) *m/z*: 624.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.71 (d, 7=5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H),7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.40 (d, 7=11.9 Hz, 1H), 2.11 (dd, 7=13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.00 (dd, J=14.0, 3.6 Hz, 1H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型 HPLC (方法A) RT = 8.07 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 0.14 nM，血漿激肽釋放素Ki = 18 nM。

實例186

製備(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

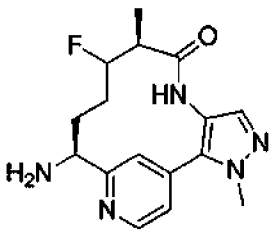


186A. 製備N-[(9*S*,13*S*)-10-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



將$Fe_2(C_2O_4)_3•6H_2O$ (1.910 g, 3.95 mmol)溶解於水(75 mL)中，然後用Ar (3×)吹掃。添加SELECTFLUOR® (1398 mg, 3.95 mmol)，之後添加ACN (75 mL)中之如在中間體32E中所述製備之N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(523 mg, 1.32 mmol)。逐份添加$NaBH_4$ (398 mg, 10.53 mmol)並將溶液在rt下攪拌1 h。用30% NH_4OH水溶液(40 ml)淬滅反應混合物，用500 ml DCM中之10% MeOH萃取。用鹽水洗滌合併有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由反相層析純化殘餘物，以產生呈固體之N-[(9*S*, 13*S*)-10-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯與N-[(9R,13S)-11-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯之混合物(130 mg)。用對掌性反相層析進一步純化，產生呈白色固體之N-[(9*S*,13*S*)-10-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(59 mg, 10%產率)之單一異構物。

186B. 製備(9*S*,13*S*)-13-胺基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



向N-[(9S,13S)-10-氟-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(96 mg, 0.230 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.709 mL, 9.20 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌2 h，然後濃縮，以產生呈淺黃色固體之(9*S*,13*S*)-13-胺基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，然後將其溶解於MeOH中，通過PL-HCO_3 MP SPE 500 mg/6 ml管，並用MeOH清洗，濃縮濾液，以產生(9S,13S)-13-胺基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(72 mg, 99%產率)。MS(ESI) *m/z*: 318.08 $(M+H)^+$。

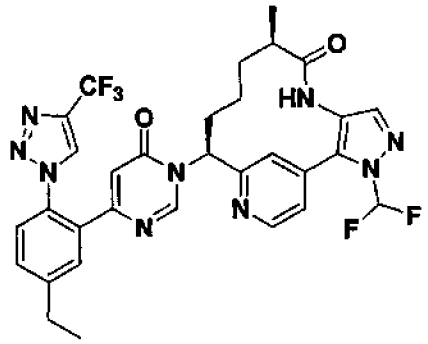
186C. 製備(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例184中所述之程序類似之方式，藉由用(9S,13S)-13-胺基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮替代甲基(10R, 14S)-14-胺基-10-甲基-9-側氧基-8,16-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-甲酸酯來製備((9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮)三氟乙酸鹽(7.7 mg, 39%

產率)。MS(ESI) *m/z*: 608.08 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.39 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J*=12.1, 5.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 1H), 1.00 (d, 7=6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.51 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.33 min，純度= > 97%；凝血因子XIa Ki = 0.37 nM，血漿激肽釋放素Ki = 30 nM。

實例187

製備(9R,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



187A. 製備4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺

以與實例119A類似之方式，自2-溴-4-乙基苯胺開始製備4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(0.638 g, 52%)。MS(ESI) *m/z*: 166.0 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 1.38 -1.33 (m, 12H), 1.27 (s, 2H), 1.21 - 1.16 (m, 3H)。

187B. 製備4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

以與實例119B類似之方式，使用4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺來製備4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(611 mg, 60%)。MS(ESI) *m/z*: 230.1 $(M+H)^+$。

187C. 製備4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

以與實例119C類似之方式，使用4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺來製備4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(430 mg, 46%)。MS(ESI) *m/z*: 350.1 $(M+H)^+$。

187D. 製備6-(5-異丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

以與實例119D類似之方式，使用4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備6-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(345 mg, 84%)。MS(ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.80 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 2.83 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

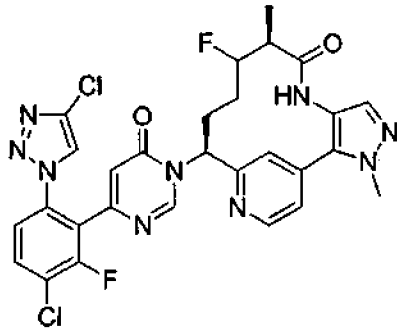
187E. 製備(9R,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(21 mg, 0.060 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.060 mmol)來製

備(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.9 mg, 2.0%)。MS(ESI) *m/z*: 654.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.78 - 8.65 (m, 2H), 8.09 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.72 -7.65 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.79 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (t, J=12.5 Hz, 1H), 2.09 -2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.47 (dt, J=12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.23 (m, 4H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.36 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.896 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 110 nM。

實例188

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

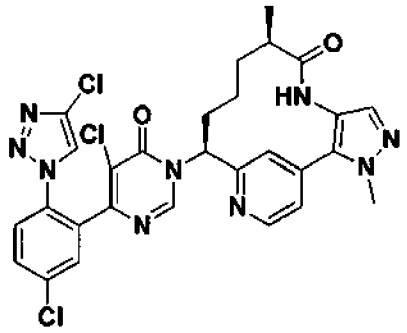


以與實例186中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體10中所述製備之6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇替代6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇來製備(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-

基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(9.33 mg, 32%產率)。MS(ESI) *m/z*: 626.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, J=11.8, 6.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.52 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A)：RT = 8.41 min，純度= > 99%；凝血因子XIa Ki = 0.15 nM，血漿激肽釋放素Ki = 19 nM。

實例189

製備(9*R*,13*S*)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



189A. 製備5-氯-6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇.

向如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(100 mg, 0.325 mmol)於ACN (3.24 mL)中之溶液中添加Palau'chlor (82 mg, 0.389 mmol)。將反應物在60℃下攪拌4 h，然後使反應物冷卻至rt並濃縮。藉由使用EtOAc/Hex之正相層析純化，產生稱重0.135 g之白色固體。藉由反相層析純化，產生白色固體。在飽和$NaHCO_3$

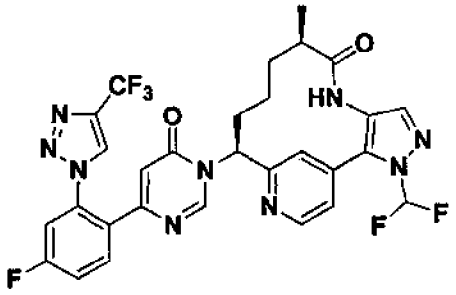
與EtOAc之間分配固體並分離各層。用EtOAc萃取水性層。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生呈米色固體之5-氯-6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(63 mg, 57%)。MS(ESI) *m/z*: 342 $(M+H)^+$、344.1 $(M+2+H)^+$及346.0 $(M+4+H)^+$。^1H NMR (400MHZ, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H)。

189B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用5-氯-6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0071 g, 23%)。MS(ESI) *m/z*: 624 $(M+H)^+$、626.3 $(M+2+H)^+$及628.2 $(M+4+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.62 -2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 0.81 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.45 - 0.29 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.03 min，純度= 99.5%；凝血因子XIa Ki = 0.46 nM，血漿激肽釋放素 Ki = 29 nM。

實例190

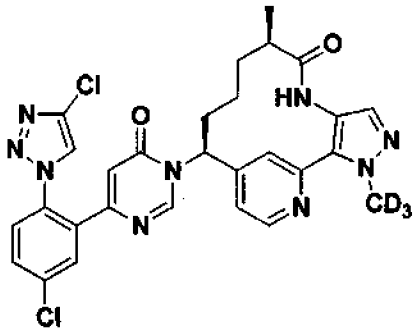
製備(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.006 g, 0.018 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.006 g, 0.018 mmol)來製備呈固體之(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.72 mg, 6%產率)。LCMS *m/z* = 644.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.75 -7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 4H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.64 - 1.36 (d, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.75 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 110 nM。

實例191

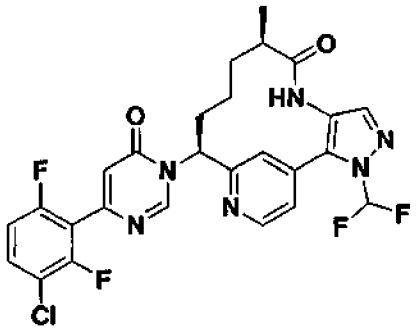
製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例56類似之方式，使用如在中間體9中所述之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.024 g, 0.079 mmol)及如在中間體34中所述之(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.024 g, 0.079 mmol)來製備呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.8 mg, 18.4%)。LCMS(ESI) *m/z*: 593.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.77 (dd, *J*=12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J=9.5, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A) RT = 7.77 min，純度= 96%；凝血因子XIa Ki = 0.19 nM，血漿激肽釋放素Ki = 22 nM。

實例192

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



192A. 製備6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇

在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配如在中間體4中所述製備之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇氫溴酸鹽。分離各層並用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以產生白色固體。將固體懸浮於Et_2O中並進行超音處理。藉由過濾收集固體，用Et_2O清洗，且在真空下乾燥，以產生呈白色固體之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$及245.0 $(M+2+H)^+$。

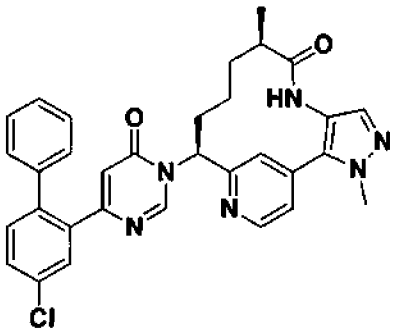
192B. 製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體30中所述製備之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(10.8 mg, 0.045 mmol)及(9*R*,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.045 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-

五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0092 g, 30%)。MS(ESI) *m/z*: 561.1 $(M+H)^+$及563.1 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2.25H), 7.67 -7.60 (m, 1.5H), 7.56 - 7.52 (m, 1.25H), 7.14 (dt, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.11 -6.04 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.73 - 0.60 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -114.75 (d, *J*=4.3 Hz), -115.47 (d, 7=4.3 Hz), -77.66 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.38 min，純度 = 99.7%；凝血因子XIa Ki = 30 nM，血漿激肽釋放素Ki = 670 nM。

實例193

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

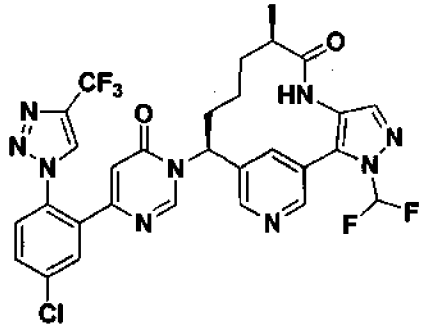


以與實例161中所述之程序類似之方式，藉由用苯基酮酸(4.72 mg, 0.039 mmol)替代吡啶-3-基酮酸(4.76 mg, 0.039 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5 mg, 21%產率)。MS(ESI) *m/z*: 565.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.71 (d,

7=2.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, 7=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.00 (d, 7=6.9 Hz, 3H), 0.74 - 0.59 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 12.43 min, 98.2%純度；凝血因子XIa Ki = 160 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,700 nM。

實例194

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

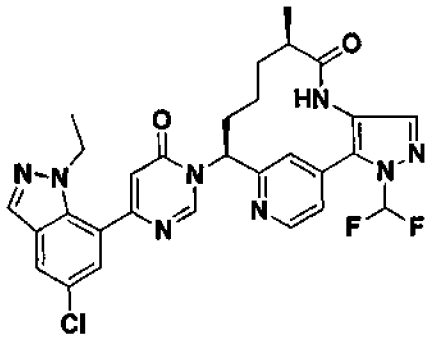


以與實例56類似之方式，使用如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇及如在中間體43中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5 mg, 4.9%)。MS(ESI) *m/z*: 660.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz,甲醇-d_4) δ 8.84 (d, J=0.7 Hz, 1H),

8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 6.50 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.64 -1.57 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.10 min，純度= 90%；凝血因子XIa Ki = 0.13 nM，血漿激肽釋放素Ki = 66 nM。

實例195

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



195A. 製備6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

以與中間體22類似之方式用EtI替代MeI來製備6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 275.1 $(M+H)^+$及277.1 $(M+2+H)^+$。

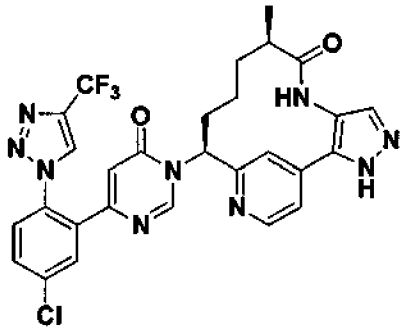
195B. 製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-

3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，三氟乙酸鹽(10.8 mg, 25%)。MS(ESI) *m/z*: 593.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.67 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.69 min，純度= >99%；凝血因子XIa Ki = 110 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8,400 nM。

實例196

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



196A. 製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體15中所述製備之6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.452 g, 1.323 mmol)及如在中間體19中所述製備之(9R,13S)-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.550 g, 1.323 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(760 mg, 0.975 mmol, 74%產率)。MS(ESI) *m/z*: 740.6 $[M+H]^+$.

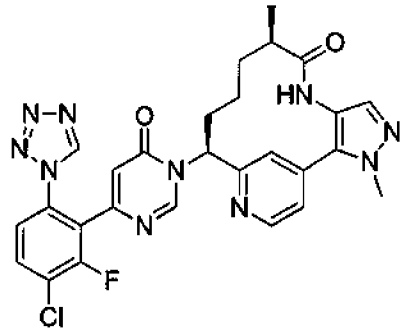
196B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(760 mg, 1.027 mmol)於DCM (4.0 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應混合物並藉由製備型HPLC純化來純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(480 mg, 92%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (br. s., 1H), 7.24 - 6.98 (m, 1H), 6.48 (s,

1H), 5.97 (br. s., 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 1H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.59 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 610.1 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.57 min，純度= 97.0%；凝血因子XIa Ki = 1.9 nM，血漿激肽釋放素Ki = 205 nM。

實例197

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

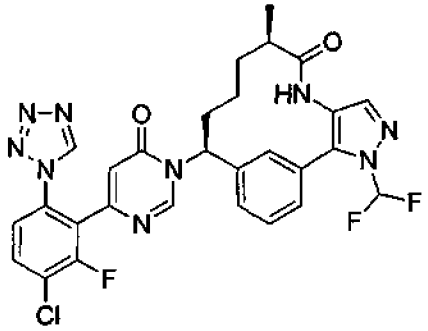


以與實例196中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體32中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(6.9 mg, 16%產率)。MS(ESI) *m/z*: 575.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.46 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.53 (br. s., 1H), 6.70 (br. s, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 3H), 2.71 (br. s., 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.46 (br. s.,

1H), 1.03 (br. s., 3H), 0.77 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.71 min，純度= > 99%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例198

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

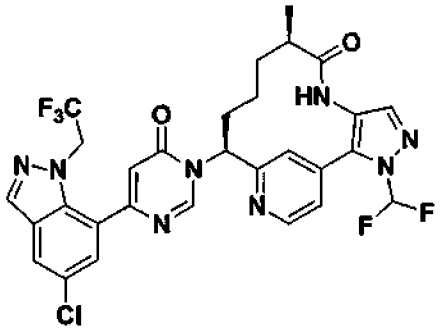


以與實例196中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(9.7 mg, 33%產率)。MS(ESI) *m/z*: 610.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.46 (m, 4H), 7.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.40 -2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz,

3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.62 min，純度= > 99%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4 nM。

實例199

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



199A. 製備6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

以與中間體22類似之方式，用2-溴-1,1,1-三氟乙烷替代MeI來製備6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(25 mg, 62%)。MS(ESI) *m/z*: 329 $(M+H)^+$及331 $(M+2+H)^+$。

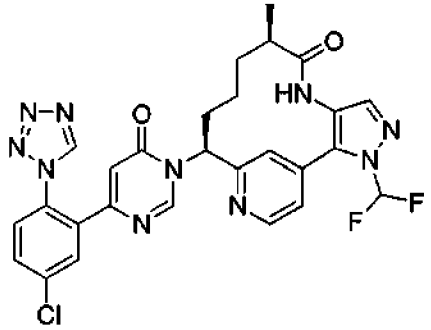
199B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14.5 mg,

25%)。MS(ESI) *m/z*: 647.2 $(M+H)^+$ 及 649.2 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_30D) δ 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.08 (t, J=12.4 Hz, 2H), 1.64 -1.51 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.68 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.21 min，純度= >99%；凝血因子XIa Ki = 57nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,500 nM。

實例200

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

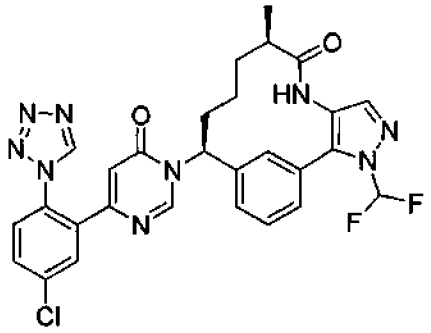


以與實例198中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體20中所述製備之6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇替代6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(22.1 mg, 44%產率)。MS(ESI) *m/z*: 593.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.38 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 2H), 7.84 (d,

J=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.42 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.88 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.60 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.93 min，純度= > 99%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 10 nM。

實例201

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

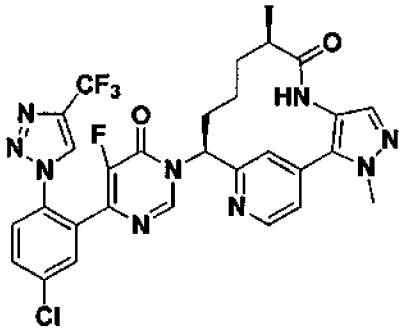


以與實例200中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體35中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮替代(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.5 mg, 40%產率)。MS(ESI) *m/z*: 592.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.42 (m, 7H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H),- 6.51 (s, 1H), 5.76 (dd, J=12.8, 3.1 Hz,

1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.50 min，純度= > 99%；凝血因子XIa Ki = 0.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 6 nM。

實例202

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



202A. 製備6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇

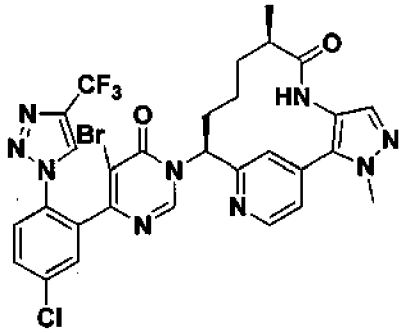
向6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(100 mg, 0.325 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加SELECTFLUOR® (115 mg, 0.325 mmol)。將混合物在rt下攪拌1.5 h，然後添加DMF (0.5 ml)以溶解混合物。將反應物在85℃下加熱過夜。使用反相層析純化反應混合物。在濃縮純淨部分後，在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配殘餘物並分離各層。用EtOAc (2×)萃取水性層。經$MgSO_4$乾燥合併有機層，過濾並濃縮，以產生呈灰白色泡沫之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇(13 mg, 12.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 326.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1H)。

202B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3 mg, 10%產率)。MS(ESI) *m/z*: 608.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 - 8.68 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.68 (m., 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.46 (s), -147.07 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.43 min，純度= 93%；凝血因子XIa Ki = 0.12 nM，血漿激肽釋放素Ki=13nM.

實例203

製備(9*R*,13*S*)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



203A. 製備6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇

向6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(100 mg, 0.325 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加NBS (63.5 mg, 0.357 mmol)。將混合物在rt下攪拌1.5 h。在DCM與水之間分配反應物，且分離各層。用DCM (2×)萃取水性層。濃縮合併有機層，然後在正相層析上純化，以產生呈白色泡沫之5-溴-6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(117 mg, 93%產率)。MS(ESI) *m/z*: 388.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)。

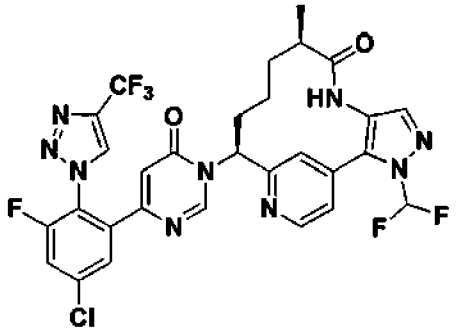
203B. 製備(9*R*,13*S*)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在實例203A中所述製備之5-溴-6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4 mg, 13%產率)。MS(ESI) *m/z*: 670.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.57 - 7.45 (m, 2H),

5.99 (dd, 7=12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.14 -2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.12 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 4.6 nM，血漿激肽釋放素 Ki = 220 nM。

實例204

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-3-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



204A. 製備6-(5-氯-3-氟-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

以與中間體15類似之方式，自2-溴-4-氯-6-氟苯胺而非2-溴-4-氯苯胺開始製備6-(5-氯-3-氟-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 360.0 $(M+H)^+$。

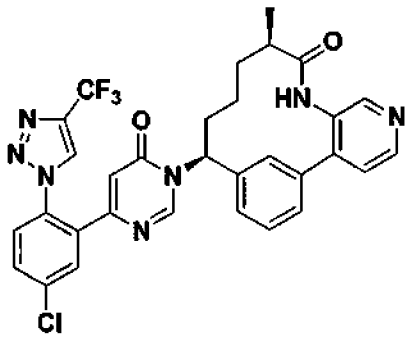
204B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-3-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-3-氟-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13*S*)-

13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-3-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(25 mg, 23.4%)。MS(ESI) *m/z*: 575.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 5H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (td, J=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.14 (tt, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.98 -1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.30 (m, 2H), 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.51 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.04 min，純度= 99.5%；凝血因子XIa Ki = 6.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,700 nM。

實例205

製備(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

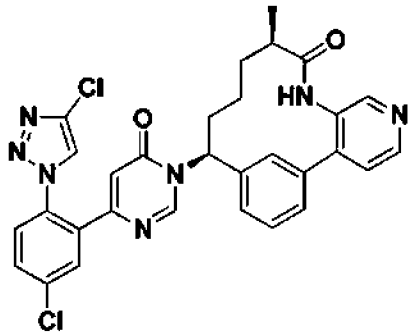


根據實例46中所述之程序，藉由使用如在實例15B中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇、如在中間體38中所述製備之(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]

十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮及中間體38B中之4-溴吡啶-3-胺來製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(0.0076 g, 36%)。MS(ESI) *m/z*: 620.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.82 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.49 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J*=13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.63 - 1.30 (m, 3H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.87 min，純度= 90%；凝血因子XIa Ki = 0.11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 11 nM。

實例206

製備(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

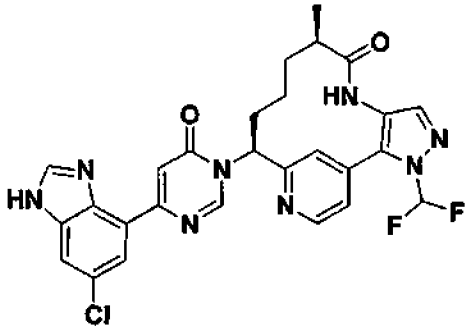


根據實例205中所述之程序，藉由使用如在中間體9E中所述製備之6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇來製備(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-

9-酮三氟乙酸鹽(0.0062 g, 31%)。MS(ESI) *m/z*: 586.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.75 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 -7.61 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (dd, J=13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.17 (d, J=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.26 min，純度= 90%；凝血因子XIa Ki = 0.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 17 nM。

實例207

製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



207A. 製備6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑.

將4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑(0.600 g, 2.59 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.790 g, 3.11 mmol)、KOAc (0.763 g, 7.78 mmol)添加至二噁烷(10.9 mL)。在將Ar鼓泡通過溶液2 min後，添加Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$錯合物(0.106 g, 0.130 mmol)並將混合物在110℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt，且在

EtOAc與水之間分配。分離有機相並用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，以產生粗深色固體產物，其繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 197.0 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。

207B. 製備6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

將DME (20.74 mL)、EtOH (2.59 mL)中之4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.562 g, 3.89 mmol)、6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(0.722 g, 2.59 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.549 g, 5.18 mmol)用Ar吹掃數分鐘。然後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.212 g, 0.259 mmol)並加熱至90℃。在2 h後，使反應物冷卻至rt，用水稀釋並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以產生棕色油。藉由使用EtOAc及MeOH作為溶析劑之正相層析純化粗材料，以產生6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(148 mg, 22%)。MS(ESI) *m/z*: 261.1 $(M+H)^+$及263.1 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

207C. 製備6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇

向6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(0.148 g, 0.568 mmol)於AcOH (2.88 ml)中之透明溶液中添加63% HBr水溶液(0.548 ml, 4.54 mmol)並將反應混合物加熱至80℃。在1 h後，使溶液冷卻至rt，用EtOAc (10 ml)稀釋，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 ml)淬滅。用EtOAc (3 × 10 ml)萃取水性層。用鹽水(10 ml)洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將粗產物與石油醚一起研磨，過濾，且在真空下乾燥，以產生呈米色固體之6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇。MS(ESI)

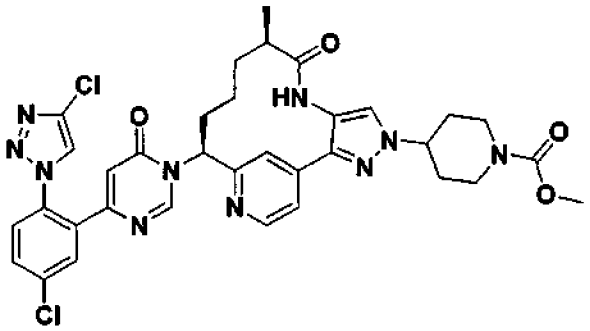
m/z: 247 $(M+H)^+$及249 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 2H)。

207D. 製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.7 mg, 0.77%)。MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=17.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J=l 1.0 Hz, 1H), 2.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 4H), 1.40 (br. s., 1H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.20 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 120 nM。

實例208

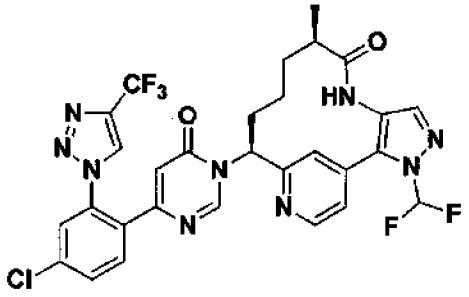
製備4-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]六氫吡啶-1-甲酸甲基酯



將如在實例328中所述製備之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.015 g, 0.023 mmol)、氯甲酸甲基酯(2.2 mg, 0.023 mmol)及Et_3N(0.016 mL, 0.114 mmol)溶解於THF (1 mL)中且在rt下攪拌3 h，然後濃縮。藉由反相層析純化殘餘物，以產生呈白色固體之4-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]六氫吡啶-1-甲酸甲基酯(10 mg, 61%)。MS(ESI) *m/z*: 717.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, *J=2A* Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 6.40 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.40 min，純度=99%；凝血因子XIa Ki = 7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 460 nM。

實例209

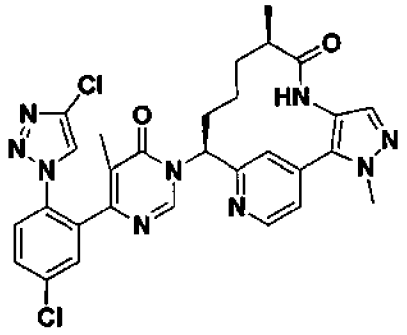
製備(9R,13S)-13-(4-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.01 g, 0.028 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.01 g, 0.028 mmol)來製備呈固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4 mg, 20%產率)。LCMS *m/z* = 660.2(M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 - 8.80 (m, 2H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 6.49 - 6.46 (s, 1H), 6.08 - 5.99 (m, 1H), 2.78 -2.68 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 4H), 1.05 - 0.96 (d, 3H), 0.74 - 0.54 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) RT = 8.77 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 48 nM。

實例210

製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



210A. 製備4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺

以與中間體9B中所述之程序類似之方式，藉由用4-氯-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(200 mg, 1.261 mmol)替代4-氯-6-甲氧基嘧啶來製備4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺(230 mg, 73%產率)。MS(ESI) *m/z*: 250.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 4.06 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 12H)。

210B. 製備4-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶

以與中間體9C中所述之程序類似之方式，藉由用4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺(230 mg, 0.921 mmol)替代4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺來製備4-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(70 mg, 20%產率)。MS(ESI) *m/z*: 374.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 0.04-0.05 (m, 9H)。

210C. 製備4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶

以與中間體9D中所述之程序類似之方式，藉由用4-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(70 mg, 0.187 mmol)替代4-{5-氯-2-[4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶來製備4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(29 mg, 46%產率)。MS(ESI) *m/z*: 336.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

210D. 製備6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

以與中間體9E中所述之程序類似之方式，藉由用4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(29 mg, 0.086 mmol)替代4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶來製備6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(10 mg, 36%產率)。MS(ESI) *m/z*: 322.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, ,7=0.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=2.1, 0.6 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H)。

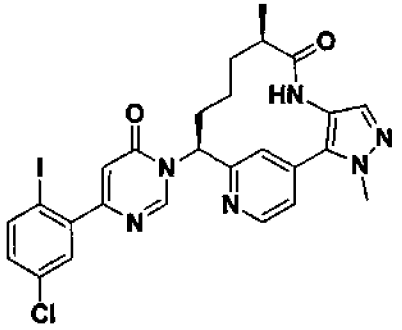
210E. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(0.010 g, 0.031 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧

基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(8.8 mg, 37%產率)。MS(ESI) *m/z*: 604.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 - 8.70 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.95 (dd, 7=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.77 (m., 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT = 7.79 min，純度=93%；凝血因子XIa Ki = 3.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 240 nM。

實例211

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



211A. 製備4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

將如在中間體8A中所述製備之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2 g, 8.49 mmol)於ACN (56.6 ml)中之溶液冷卻至0℃，然後添加*p*-TsOH•H_2O (4.04 g, 21.22 mmol)。緩慢添加$NaNO_2$ (1.171 g, 16.97 mmol)及NaI (3.18 g, 21.22 mmol)於水(28.3 ml)中之溶液且反應物變為深棕色溶液。在幾分鐘後，反應物變混濁。將反應物在0℃下攪拌1 h，然後使反應物升溫至rt。在18 h後，用飽和$NaHCO_3$淬滅反應並用EtOAc萃取。用飽和

$Na_2S_2O_3$水溶液、鹽水洗滌有機層，經$Na_2S_2O_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生固體。藉由正相層析純化提供呈白色固體之4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.13 g, 72%產率)。MS(ESI) *m/z*: 347.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) d 8.87 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, 7=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=\A Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)。

211B. 製備6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇

以與實例140B中所述之程序類似之方式，藉由用4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.25 g, 0.721 mmol)替代4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶來製備6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇(0.24 g, 100%產率)，且反應時間為在85℃下1 h。MS(ESI) *m/z*: 333.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, 7=0.9 Hz, 1H)。

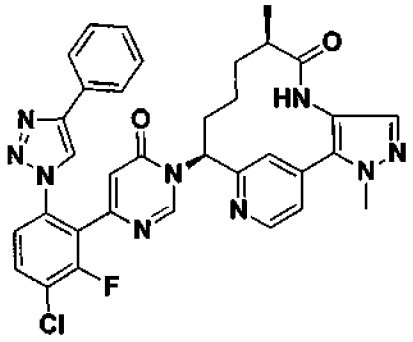
211C. 製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇(100 mg, 0.301 mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(125 mg, 68%產率)。MS(ESI) *m/z*: 615.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, 7=5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (s,

1H), 7.54 (dd, 7=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.51 -7.49 (m,2H), 7.21 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (dd, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.71 min, 99.6%純度；凝血因子XIa Ki = 12 nM，血漿激肽釋放素Ki = 140 nM。

實例212

製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

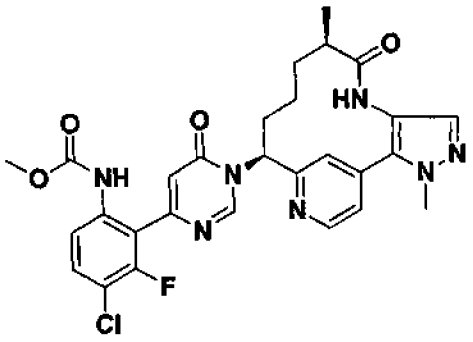


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(9 mg, 0.024 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(7.3 mg, 0.024 mmol)來製備(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3 mg, 19%產率)。LCMS *m/z* 650.3(M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 - 8.77 (m, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m,

3H), 7.66 -7.62 (dd, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 5.98-5.94(m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (d, 3H), 0.86 - 0.67 (m, 1H)；凝血因子XIa Ki = 0.81 nM，血漿激肽釋放素Ki = 28 nM。

實例213

製備N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)胺基甲酸酯三氟乙酸鹽



213A. 製備N-[4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]胺基甲酸酯

將4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.024 g, 0.095 mmol)溶解於DCM (5 ml)中。向此溶液中依序添加TEA (1 mL)及氯甲酸甲基酯(8.94 mg, 0.095 mmol)，且在rt下攪拌溶液。在2 h後，在真空中將反應物濃縮為油並用稀HCl (5 mL)淬滅。用EtOAc (2 × 25 mL)萃取有機物，經$MgSO_4$乾燥並蒸發為油。LCMS *m/z* 312.1(M+H)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.30-10.24 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。將粗產物置於小瓶中並溶解於AcOH (1 mL)中，且向其添加48% HBr (0.1

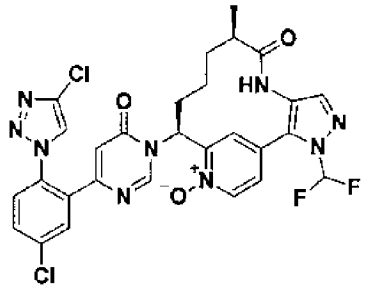
mL)並在80℃下加熱直至反應完成為止。濃縮反應混合物並用水(25 mL)淬滅，用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。乾燥並蒸發合併有機層，以產生呈白色膜之N-[4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]胺基甲酸酯(13 mg)。LCMS *m/z* 299.1(M+H)。

213B. 製備N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)胺基甲酸酯

根據實例56中所述之程序，藉由使用N-[4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]胺基甲酸酯(13 mg, 0.044 mmol)、(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.044 mmol)來製備N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)胺基甲酸酯(1.1 mg, 4.21%產率)。LCMS *m/z* 580.1 (M+H)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 -9.34 (m, 1H), 9.24 - 9.21 (m, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.99 - 5.87 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 3H), 3.65 -3.59 (m, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.30 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 3H), 0.56 - 0.36 (m, 1H)。正交RT. 1.605 min；純度97%；凝血因子XIa Ki = 110 nM。

實例214

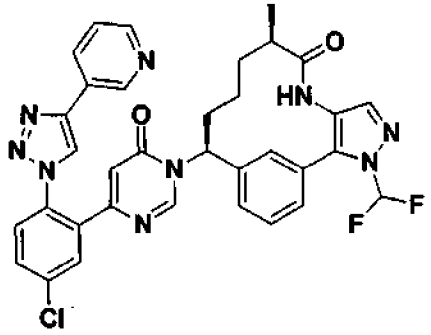
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎓-15-醇鹽



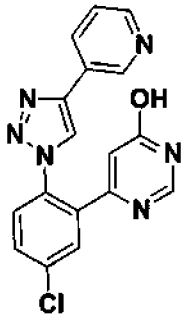
將如在實例88中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮溶解於EtOAc (2 mL)中並在rt下添加m-CPBA (0.021 g, 0.120 mmol)。在攪拌過夜後，濃縮反應物並藉由反相層析純化，以產生呈白色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎓-15-醇鹽(11 mg, 15%)。MS(ESI) *m/z*: 642.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, 7=6.7 Hz, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 3H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.49 - 5.31 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.06 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.45 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.35 nM，血漿激肽釋放素Ki = 74 nM。

實例215

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



215A. 製備6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



將4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.1 g, 0.424 mmol)溶解於ACN (5 mL)中並冷卻至0℃。向此溶液中添加異戊腈(0.075 g, 0.636 mmol)，之後添加$TMSN_3$ (0.073 g, 0.636 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌0.5 h，然後使其升溫至rt並攪拌過夜。向溶液中添加Cu_2O (6.1 mg, 0.042 mmol)，之後添加3-乙炔基吡啶(0.044 g, 0.424 mmol)並在rt下攪拌。反應物在約2 min內變為乳灰色至透明。在1 h後，濃縮反應物並經由使用己烷/EtOAc作為溶析劑之12 g矽膠ISCO管柱直接純化，以產生呈橙黃色液體之6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.069 g)。LCMS *m/z* 355.1 (M+H)。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (s, 5H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 3H)。將產物溶解於AcOH (1 mL)中並添加

48% HBr水溶液(0.2 mL)，密封並在80℃下加熱2 h。濃縮反應物且用飽和$NaHCO_3$ (25 mL)淬滅，並用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。合併有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以提供呈油之6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.011 g, 7%產率)。LCMS *m/z* 351.1 (M+H)。

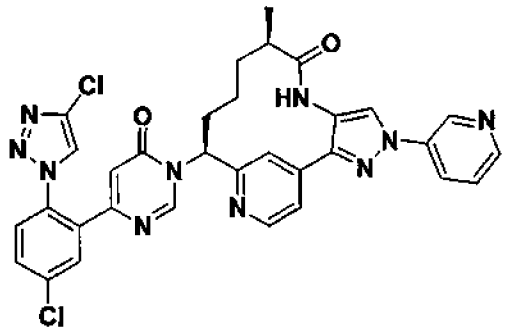
215B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

根據實例56中所述之程序，藉由使用6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(12 mg, 0.034 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11 mg, 0.034 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.5 mg, 14.1%)。LCMS *m/z* 668.1 (M+H)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 - 9.41 (m, 1H), 9.13 - 9.09 (m, 1H), 9.02 -8.97 (m, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 4H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.28 -1.06 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (d, 3H), 0.50 - 0.31 (m, 1H)。

正交RT. 1.652；純度> 92%；凝血因子XIa Ki = 0.48 nM，血漿激肽釋放素Ki = 75 nM。

實例216

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

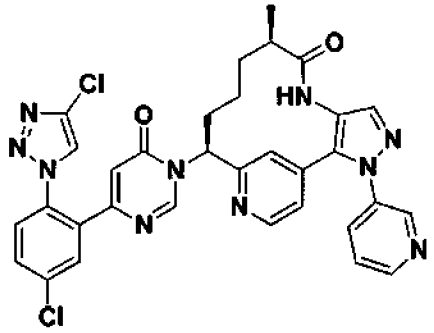


將如在實例101中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.09 g, 0.156 mmol)、(1*R*, 2*R*)-*N1*,*N2*-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.022 g, 0.156 mmol)、Cs_2CO_3 (0.102 g, 0.312 mmol)及3-碘吡啶(0.032 g, 0.156 mmol)添加至5 mL微波小瓶中。添加DMF (2 mL)並用Ar (3×)吹掃小瓶。添加CuI (2 mg, 10.50 nmol)，用微波小瓶蓋密封小瓶，並將反應物在微波反應器中在120 ℃下加熱30 min。然後藉由反相層析純化反應物，以產生呈褐色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(52 mg, 42%產率)。MS(ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.34 - 9.21 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.02 -

7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.26 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.69 min，純度= 97.5%；凝血因子XIa Ki = 0.57 nM，血漿激肽釋放素Ki=10 nM。

實例217

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

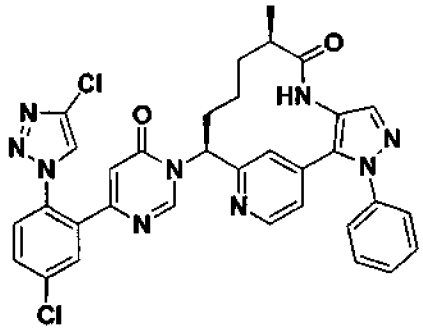


自生成實例216之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮之反應合成(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽作為次要產物(24 mg, 19%產率)。MS(ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.27 - 9.27 (m, 1H), 9.30 - 9.21 (m, 1H), 8.63 (s, 6H), 8.39 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.95 -7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H),

7.71 - 7.65 (m, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 5H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.45 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 74 nM，血漿激肽釋放素Ki = 600 nM。

實例218

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



218A. 製備4-硝基-1-苯基-1H-吡唑

向3頸燒瓶中添加4-硝基-1H-吡唑(3.0 g, 26.5 mmol)、苯基硼酸(5.18 g, 42.4 mmol)、NaOH (1.061 g, 26.5 mmol)、$CuCl_2$ (0.357 g, 2.65 mmol)及MeOH (25 mL)。然後使上述反應混合物在用空氣鼓泡通過的同時回流過夜。然後在真空下移除溶劑並藉由矽膠層析純化粗產物，以產生呈白色固體之4-硝基-1-苯基-1H-吡唑(3.5 g, 17.58 mmol, 66%產率)。MS(ESI) *m/z*: 190.1 $[M+H]^+$。

218B. 製備(*S*)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向N_2沖洗之500 mL RBF中添加如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.5 g, 8.84 mmol)、4-硝基-1-苯基-1H-吡唑(1.67 g, 8.84 mmol)及二噁烷(50 mL)。將溶液用N_2鼓泡5 min並添加$Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0.442 mmol)、二(金剛烷-1-基)(丁基)膦(0.317 g, 0.884 mmol)、K_2CO_3 (3.67 g, 26.5 mmol)及PvOH (0.271 g, 0.265 mmol)。將反應混合物用N_2鼓泡5 min，然後加熱至100℃並保持3 h。添加水(200 mL)。用EtOAc (2 x 200 mL)萃取反應混合物。用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由用己烷/EtOAc梯度溶析之正相層析純化，產生呈淡黃色油之(*S*)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 6.54 mmol, 74%產率)。MS(ESI) *m/z*: 436.5 $[M+H]^+$。

218C. 製備(9R,13S)-13-胺基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與中間體30中所述類似之方式，藉由使用(*S*)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯來製備(9R,13S)-13-胺基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。(0.11 g, 0.34 mmol, 90%產率)。MS(ESI) *m/z*: 362.5 $[M+H]^+$。

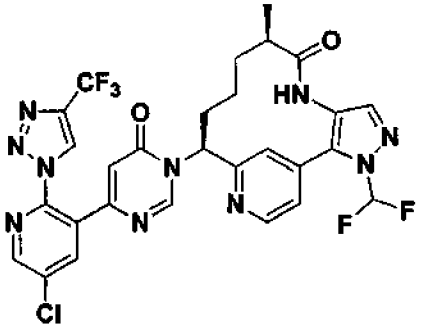
218D. (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.028 g,

0.091 mmol)及(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.033 g, 0.091 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.024 g, 0.030 mmol, 33%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 5H), 6.66 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.76 (td, *J*=6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.55- 1.39 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.65 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 652.6 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.41 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 83 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,700 nM。

實例219

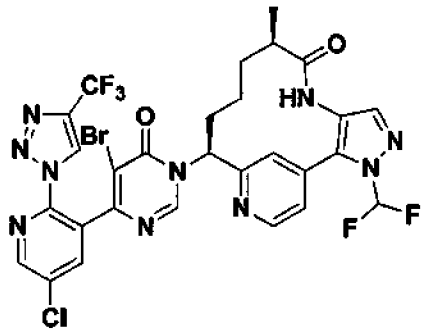
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.04 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.014 g, 0.04 mmol)來製備呈固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4 mg, 3%產率)。MS *m/z* = 661.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.30 - 9.27 (m, 1H), 9.08 - 9.03 (m, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.14 - 6.00 (m, 1H), 2.81 -2.68 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (d, 3H), 0.75 - 0.55 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) RT = 11.3 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 35 nM，血漿激肽釋放素Ki = 7,200 nM。

實例220

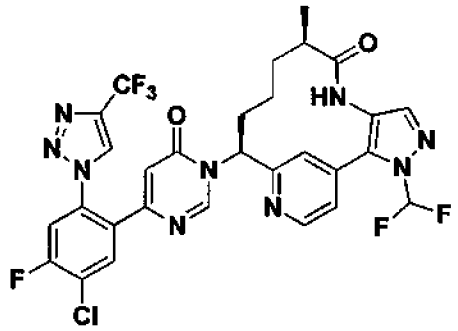
製備(9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合含有5-溴-6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.04 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.014 g, 0.04 mmol)分離作為實例219之副產物之呈固體之(9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3 mg, 9%產率)。MS *m/z* = 740.4$(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A) RT = 12.2 min，純度= 93%；凝血因子XIa Ki = 250 nM，血漿激肽釋放素Ki = 7,000 nM。

實例221

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

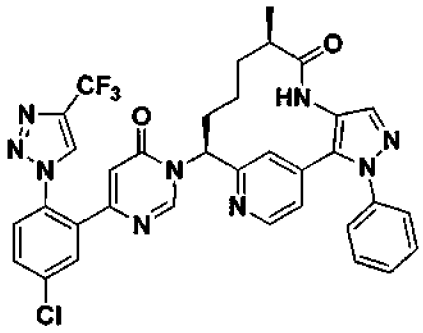


經由使用如先前所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.013 g, 0.036 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.012 g, 0.036 mmol)來

製備呈固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4 mg, 15%產率)。MS *m/z* = 678.1 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.09 - 5.96 (m, 1H), 4.07 -3.99 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H)；凝血因子XIa Ki = 4.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,300 nM。

實例222

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

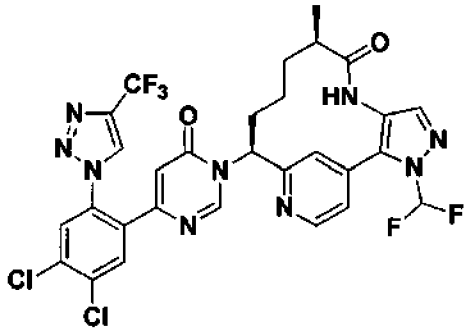


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.031 g, 0.091 mmol)及如在實例218C中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.033 g, 0.091 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3-苯

基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4.5 mg, 0.005 mmol, 6%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 5H), *6.66* (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.76 (td, *J=6.6,* 3.1 Hz, 1H), 2.27 (tt, *J*=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 686.6 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.03 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 48 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,700 nM。

實例223

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

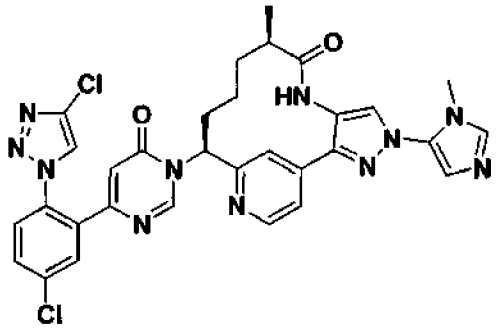


經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012 g, 0.03 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.011 g, 0.03 mmol)來製

備呈固體之(9R,13S)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5 mg, 22%產率)。MS *m/z* = 694.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.88 - 8.83 (m, 2H), 8.75 - 8.71 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.47 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.08 - 6.00 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (d, 3H), 0.71 - 0.53 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) RT = 13.3 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,500 nM。

實例224

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

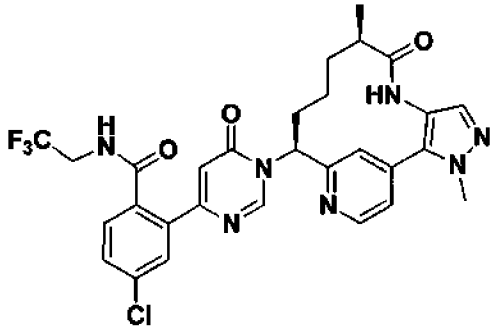


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘-1-甲基-1*H*-咪唑來製備呈桃色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(21 mg, 18%)。MS(ESI) *m/z*: 656.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.06

- 9.01 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 6.17 -6.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 5.81 min，純度= 91%；凝血因子XIa Ki = 4.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 220 nM。

實例225

製備4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺



225A. 製備4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

向RBF中添加如在實例168B中所述製備之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸(0.374 g, 1.413 mmol)、EtOAc (7.07 ml)、2,2,2-$CF_3CH_2NH_2$ (0.14 g, 1.413 mmol)及吡啶(0.229 ml, 2.83 mmol)。在MeOH/冰浴中冷卻溶液並添加EtOAc (1.26 ml, 2.120 mmol)中之50%w/w 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷-2,4,6-三氧化物。使反應物升溫至rt。在18 h後，用EtOAc稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾並濃縮。添加DCM (約10 ml)及數滴MeOH，以提供黃色懸浮液。過濾出固體，並藉由正相層析純化濾液，以提供呈白色固體之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(0.155 g, 32%產率)。MS(ESI) *m/z*: 346.4 $(M+H)^+$。

225B. 製備4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(0.05 g, 0.145 mmol)於ACN (0.96 ml)中之溶液中添加TMSI (0.118 ml, 0.868 mmol)。將反應物加熱至50℃。在6 h後，使反應物冷卻至rt，傾倒至10% $Na_2S_2O_3$水溶液中，並用EtOAc (3×)萃取。用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化提供呈白色固體之4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(0.02 g, 42%產率)。MS(ESI) *m/z*: 332.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 3.98 (q, *J*=9.5 Hz, 2H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -73.22 (s)。

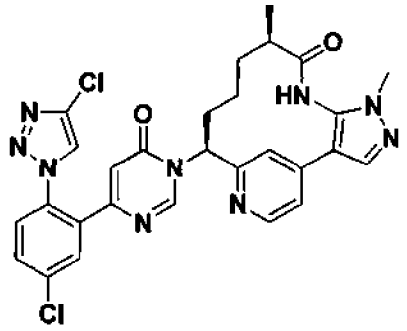
225C. 製備4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(0.02 g, 0.060 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-

三氟乙基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽(4.8 mg, 11%產率)。MS(ESI) *m/z*: 614.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.72 -7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.05 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H)。^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -73.10 (s), -77.67 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.78 min, 98.2%純度；凝血因子XIa Ki = 23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,400 nM。

實例226

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮



226A. 製備N-[(1S)-1-[4-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯

在微波小瓶中添加(*S*)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸(500 mg, 1.712 mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(301 mg, 1.712 mmol)、(DtBPF)$PdCl_2$ (55.8 mg, 0.086 mmol)、3 M K_3PO_4 (1.712 mL, 5.13 mmol)及THF (18 mL)。將反應混合物用Ar (3×)吹掃，然後在130℃下在微波中加熱30 min。然後將反應混合物冷卻至rt，用EtOAc稀

釋並用鹽水(2 × 15 mL)洗滌。然後使粗產物經受矽膠層析，以產生N-[(1S)-1-[4-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯(0.5 g, 1.383 mmol, 81%產率)。MS(ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$。

226B. 製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮

以與中間體32中所述之程序類似之方式，藉由用N-[(1S)-1-[4-(5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸酯替代中間體32C，且繼續進行如在中間體32之製備中所述之序列之其餘部分來製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮(83 mg, 0.263 mmol, 88%產率)。

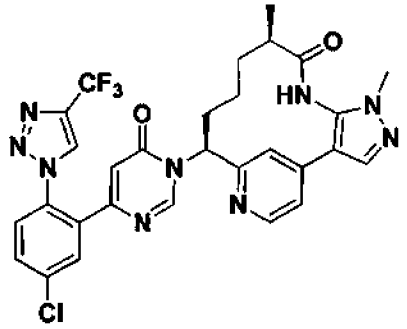
226C. 製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體9中所述製備之6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(28.8 mg, 0.094 mmol)及(9*R*,13*S*)-13-胺基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮(28.0 mg, 0.094 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(24 mg, 0.032 mmol, 34%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 3.82 (s,

3H), 2.88 (d, *J*=18.3 Hz, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.29 - 2.07 (m, 2H), 1.76 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 3H), 1.00 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 590.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.04 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 106 nM。

實例227

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮

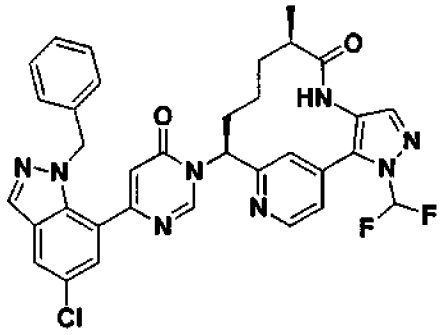


以與實例226中所述之程序類似之方式，藉由用如在中間體15中所述製備之6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(32.0 mg, 0.094 mmol)替代6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(21 mg, 0.027 mmol, 29%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 2H), 8.02 (br. s., 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 3.79 (s, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.26 - 1.07 (m, 3H), 0.99 (br. s., 1H)。MS(ESI)

m/z: 624.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC（方法A）：RT = 7.83 min，純度=>95.0%；凝血因子XIa Ki = 97 nM。

實例228

製備(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



228A. 製備6-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

以與中間體22類似之方式，藉由用BnBr替代MeI來製備6-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(32 mg, 32%)。MS(ESI) *m/z:* 337 $(M+H)^+$及339 $(M+2+H)^+$。

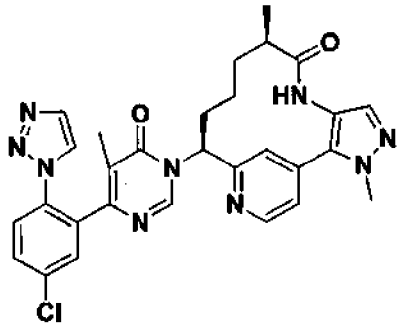
228B. 製備(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4 mg, 9.7%)。MS(ESI) *m/z:*

655 $(M+H)^+$及657 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (400MHz,甲醇-d_4) d 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, J=13.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 6.05 - 5.94 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.65 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.40 -2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.56 - 1.33 (m, 3H), 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.53 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.76 min，純度= >95%；凝血因子XIa Ki = 110 nM。

實例229

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



229A. 製備6-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

以與中間體18C中所述之程序類似之方式，藉由用4-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(0.110 g, 0.294 mmol)替代1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈來製備6-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(53 mg, 50%產率)。MS(ESI) *m/z*: 560.4 $(M+H)^+$。

229B. 製備6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

在rt下向6-(5-氯-2-(4-(三甲基矽基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(53 mg, 0.147 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加THF中之1 M TBAF (0.162 mL, 0.162 mmol)。在3 h後，濃縮溶液且在EtOAc與水之間分配並分離各層。用EtOAc (2×)萃取水性層。濃縮合併有機層，然後藉由正相層析純化，以產生呈橙色玻璃之6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(14 mg, 33%產率)。MS(ESI) *m/z*: 288.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H)。

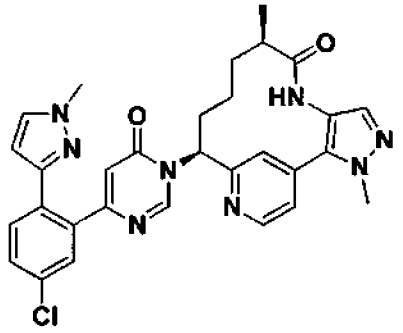
229C. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(0.014 g, 0.049 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(13 mg, 37%產率)。MS(ESI) *m/z*: 570.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 3H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.93 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (ddt, *J*=12.6, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.53 -1.39 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz,

3H), 0.79 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.51 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 63 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,200 nM。

實例230

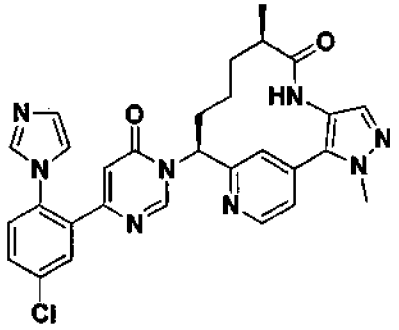
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(7.61 mg, 0.037 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.14 mg, 7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 569.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 -7.42 (m, 2H), 6.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 - 5.92 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.34 min, 98.4% 純度；凝血因子XIa Ki = 800 nM。

實例231

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

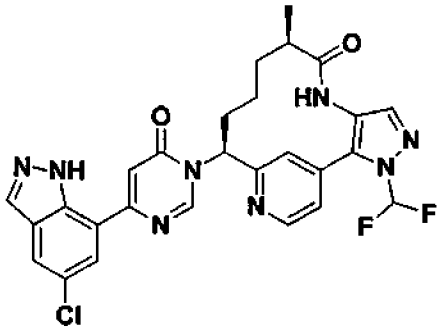


向1H-咪唑(8.86 mg, 0.130 mmol)及如在實例211中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.02 g, 0.033 mmol)於DMSO (1 ml)中之溶液中添加CuI (0.62 mg, 3.25 μmol)、L-脯胺酸(0.75 mg, 6.51 μmol)及K_2CO_3 (0.013 g, 0.098 mmol)。將反應物在80℃下加熱3 h並冷卻至rt。藉由反相層析純化提供呈黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11 mg, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 555.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.77 - 8.67 (m, 2H), 7.92 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.54 -7.48 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.63 (m, 1H)。分析型HPLC

(方法A)：RT = 4.41 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,100 nM。

實例232

製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



232A. 製備6-(5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

以與實例207C類似之方式，自7-溴-5-氯-1H-吲唑而非4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑開始製備6-(5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(13.8 mg, 17%)。MS(ESI) *m/z:* 247 $(M+H)^+$及249 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=0.7 Hz, 1H)。

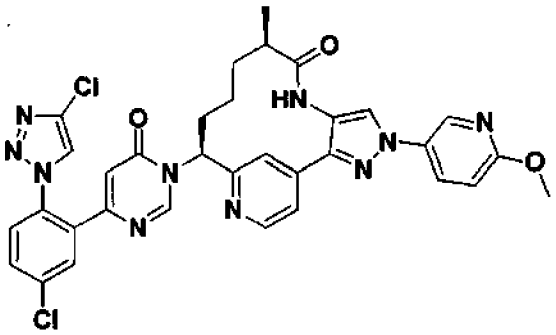
232B. 製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇如在中間體30中所述製備之及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲唑-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-

(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5 mg, 13%)。MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$及567 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 13.40 (br.s., 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.93 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.35 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 11.43 min，純度= >95%；凝血因子XIa Ki = 110 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,300 nM。

實例233

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

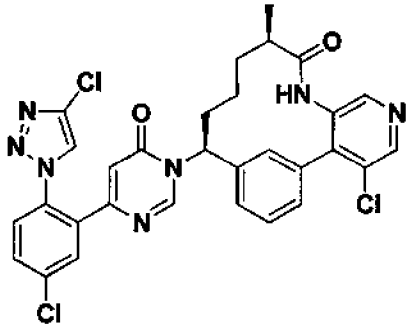


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘-2-甲氧基吡啶來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮，以產生呈棕色固體之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二

氫嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(12 mg, 23%)。MS(ESI) *m/z*: 683.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 - 8.69 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 2H), 8.36 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.41 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.13 - 6.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.08 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 1.1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 16 nM。

實例234

製備(10R,14S)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

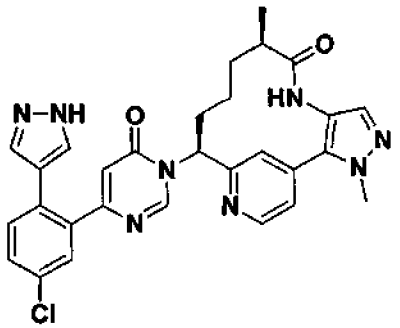


根據在實例206中所述之程序，藉由使用如在中間體38中所述製備之(10R,14S)-14-胺基-3-氯-10-甲基-5,8-二氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，藉由用中間體38B中之4-溴-5-氯吡啶-3-胺替代2-溴吡啶-3-胺來製備(10*R*,14*S*)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮雜

三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(0.0069 g, 44%)。MS(ESI) *m/z*: 620.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD, 60 ℃) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 - 8.60 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 4H), 7.73 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 1H), 1.47 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.45 - 1.23 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.14 min，純度> 99%；凝血因子XIa Ki = 0.29 nM，血漿激肽釋放素Ki = 80 nM。

實例235

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

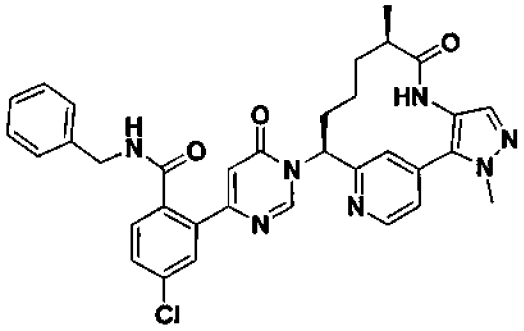


以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(14.35 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.97 mg, 14%產率)。MS(ESI)

m/z: 555.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.50 min, 99.7%純度；凝血因子XIa Ki = 14 nM，血漿激肽釋放素Ki = 550 nM。

實例236

製備N-苄基-4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲醯胺

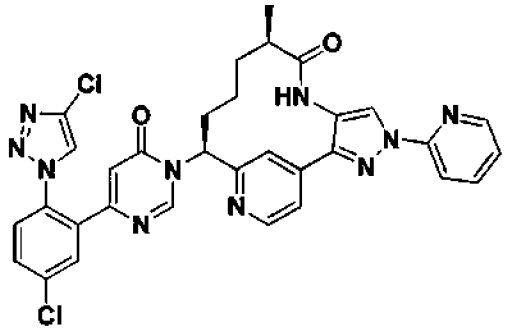


向苯基甲胺(0.081 ml, 0.741 mmol)於DCE (1.48 ml)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加己烷o中之2.0 M $Al(Me)_3$ (0.36 ml, 0.72 mmol)。在反應混合物上方形成白色氣體捲流。在溶液中觀察到氣體逸出。將所得透明溶液在0℃下攪拌15 min，然後升溫至rt並保持2 h。隨後添加如在實例168中所述製備之4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲酸甲基酯(0.049 g, 0.074 mmol)於DCE (1 ml)中之溶液並將所得透明黃色反應物加熱至40℃。在5 h後，使反應物冷卻至rt並將反應物添加至DCM/飽和羅謝爾鹽(Rochelle's salt)之劇烈攪拌的冷(0℃)懸浮

液中。將雙相混合物攪拌10-15 min，然後分離各層。用DCM萃取水性層。用1.0 N HCl、鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由反相層析純化提供呈黃色固體之N-苄基-4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯甲醯胺三氟乙酸鹽(6 mg, 11%產率)。MS(ESI) *m/z*: 622.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.77 - 0.59 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.27 min, 97.9%純度；凝血因子XIa Ki = 23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,600 nM。

實例237

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

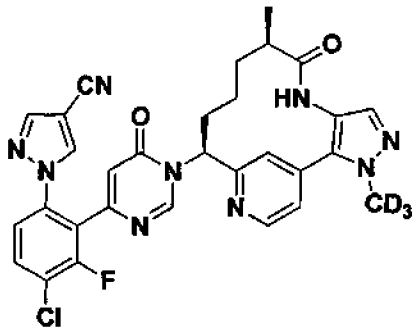


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用2-碘吡啶來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二

氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(44 mg, 47%)。MS(ESI) *m/z*: 653.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 - 9.54 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.73 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.12 -8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12 - 5.95 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.65 - 0.40 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.75 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 150 nM。

實例238

製備1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈



238A. 製備4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

在0℃下向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2 g, 7.88 mmol)於CH_3CN (90 ml)中之懸浮液中添加*p*TsOH•H_2O (3.75 g, 19.71 mmol)，之後逐滴添加$NaNO_2$ (1.088 g, 15.77 mmol)及NaI (2.95 g, 19.71 mmol)於水(22.5 ml)中之溶液。使反應物升溫至rt並攪拌過夜。用飽和$NaHO_3$淬滅反應物並用EtOAc萃取。用飽和$Na_2S_2O_3$、鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化產生呈黏稠黃色油之4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.18 g, 76%產率)。MS(ESI) *m/z*: 365.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.5, 7.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。

238B. 製備6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇

向4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.22 g, 0.603 mmol)於ACN (6.03 ml)中之懸浮液中添加TMSI (0.411 ml, 3.02 mmol)。將所得透明黃色溶液加熱至50℃且保持15 h。添加額外TMSI (0.4 ml)並將反應物在50℃下加熱7 h。將反應物傾倒至10% $Na_2S_2O_3$及飽和$NaHO_3$中，用EtOAc (2×)及DCM與MeOH之混合物萃取。合併有機層並濃縮。藉由正相層析純化產生呈黃色玻璃之6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇(190 mg, 90%產率)。MS(ESI) *m/z*: 351.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=8.6, 7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H)。

238C. 製備1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

向1H-吡唑-4-甲腈(50.5 mg, 0.542 mmol)、K_3PO_4 (233 mg, 1.084 mmol)及6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇(190 mg, 0.542 mmol)於二噁烷(0.24 mL)中之懸浮液中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(38.6

mg, 0.271 mmol)。然後用Ar吹掃小瓶，添加CuI (5.16 mg, 0.027 mmol)，並密封小瓶。在80℃下加熱反應混合物。在16 h後，使反應物冷卻至rt，過濾並濃縮濾液。藉由反相層析純化產生呈灰白色固體之1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(74 mg, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 316.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHZ, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.7, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (t, *J*=1.1 Hz, 1H)。

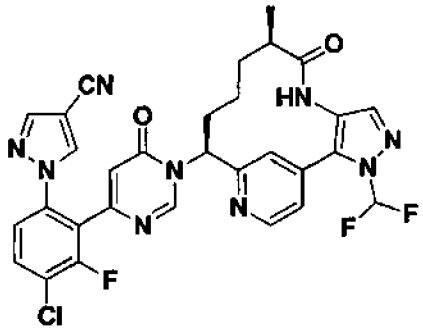
238D. 製備1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈，三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(10 mg, 0.032 mmol)及如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(9.58mg, 0.032 mmol)來製備1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(9.5 mg, 41%產率)。MS(ESI) *m/z*: 601.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, J=13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.70 (dt, J=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.72 (m., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.58

min，純度= 98.5%；凝血因子XIa Ki = 2.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,500 nM。

實例239

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

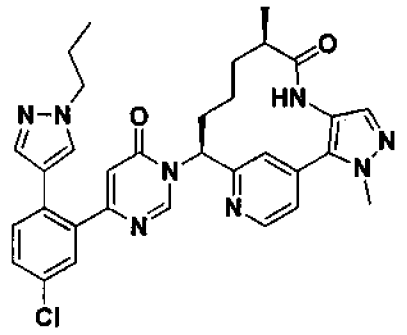


以與實例238中所述之程序類似之方式，藉由用如在實例30G中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.62 mg, 0.032 mmol)替代如在中間體33中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3-($^{2}H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈。MS(ESI) *m/z*: 634.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 1.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.31 (t, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.67

(m., 1H)。分析型HPLC (方法A)：SunFire, RT = 8.75 min, 98.8%純度；凝血因子XIa Ki = 1.0 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,100 nM。

實例240

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

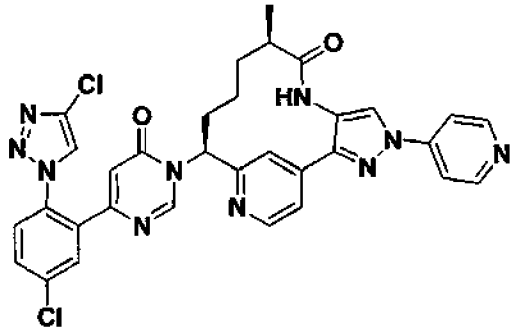


以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(11.52 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14.3 mg, 62%產率)。MS(ESI) *m/z*: 597.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (sxt, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.12

min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 35 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,800 nM。

實例241

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

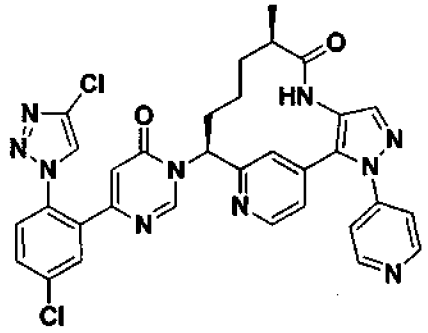


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用4-碘吡啶來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(29 mg, 30%產率)。MS(ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.01 - 5.87 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.22 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 0.87 (d, J=7.0 Hz,

3H), 0.59 - 0.36 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.42 min，純度= 98%；凝血因子XIa Ki = 0.58 nM，血漿激肽釋放素Ki = 20 nM。

實例242

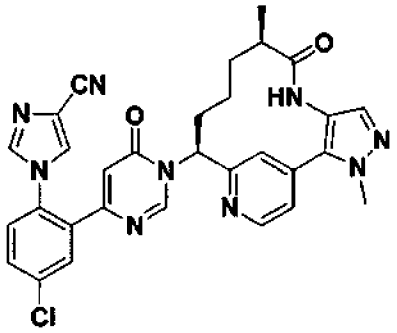
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



自生成實例241之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮之反應合成(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮作為次要產物(2 mg, 2.4%)。MS(ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.65 (br. s,, 3H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.88 - 7.66 (m, 5H), 6.41 (br. s., 1H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.45 (br. s., 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.10 -2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.67 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 4H), 1.21 (br. s., 4H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.37 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 22 nM，血漿激肽釋放素Ki = 470 nM。

實例243

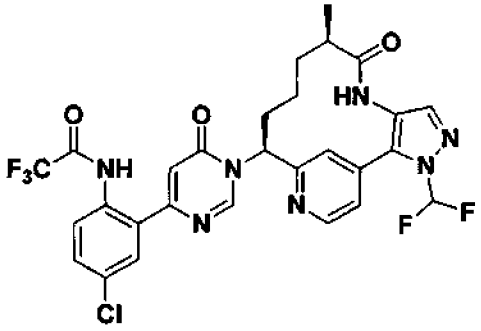
製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈



以與實例231中所述之程序類似之方式，藉由用1H-咪唑-4-甲腈(0.012 g, 0.130 mmol)替代1H-咪唑來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(9.7 mg, 37%產率)。MS(ESI) *m/z*: 580.20 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.11 (t, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.34 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B)：RT = 8.12 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 53 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,400 nM。

實例244

製備N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

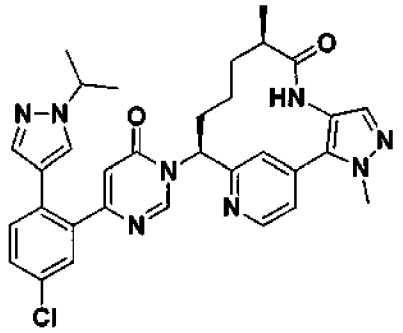


以與實例56中所述之程序類似之方式，使用如在中間體1中所述製備之*N*-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.19 g, 0.60 mmol)及如在中間體30中所述製備之(9*R*,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.20 g, 0.60 mmol)來製備*N*-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺，以產生呈白色粉末之*N*-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(222 mg, 58%)。MS(ESI) *m/z*: 636.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 -7.69 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.38- 1.24 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 1H), 0.70 (d,

J=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 10.89 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 3.9 nM，血漿激肽釋放素Ki = 260 nM。

實例245

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

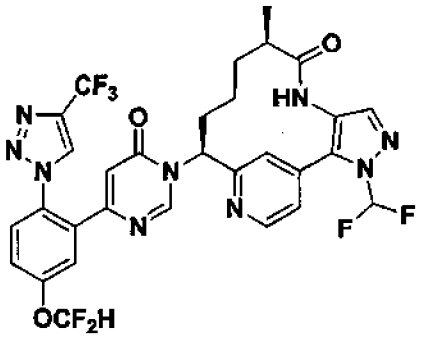


以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(11.52 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(15.5 mg, 67%產率)。MS(ESI) *m/z*: 597.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.46 (spt, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.37 (m, 8H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.64 (m, 1H)。分析型HPLC

(方法A)：RT = 8.07 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 44 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,600 nM。

實例246

製備(9R,13S)-13-{4-[5-(二氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

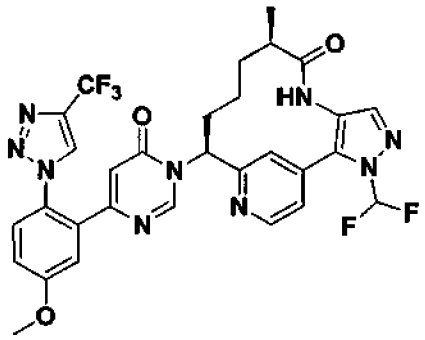


經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-[5-(二氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]嘧啶-4-醇(0.012 g, 0.03 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.011 g, 0.03 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-13-{4-[5-(二氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13 mg, 60%產率)。MS *m/z* = 692.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 -7.41 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.24 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.19 (m,

1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.8 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki= 110 nM.

實例247

製備(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

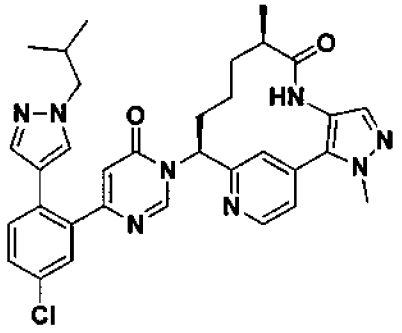


經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012 g, 0.03 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012 g, 0.03 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12 mg, 50%產率)。MS *m/z* = 656.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 - 9.12 (m, 1H), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.05 -7.00 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.29 - 1.00 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (d,

3H), 0.20 - 0.04 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.72 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 7.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,400 nM。

實例248

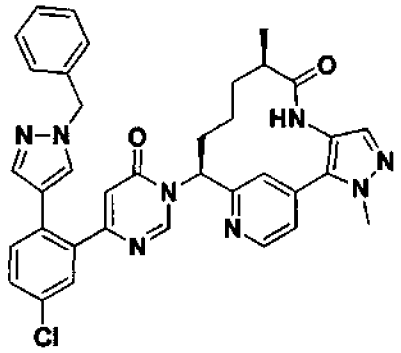
製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(12.20 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9R,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(7.6 mg, 32%產率)。MS(ESI) *m/z*: 611.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.34 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.83 - 0.63 (m, 7H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.63 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 73 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8,900 nM。

實例249

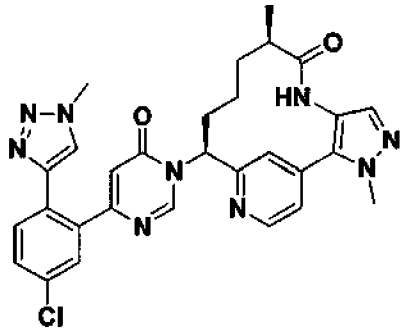
製備(9R,13S)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(13.86 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.68 mg, 11%產率)。MS(ESI) *m/z*: 645.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 6H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 6.36 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.90 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 100 nM。

實例250

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



250A. 製備4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基嘧啶

將含有如在實例211中所述製備之4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.520 g, 1.50 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.087 g, 0.075 mmol)之火焰乾燥之燒瓶用Ar吹掃數分鐘。隨後，添加脫氣THF (7.50 ml)及三丁基錫烷基乙炔(0.651 ml, 2.25 mmol)。在rt下攪拌所得透明酒紅色(burgundy)溶液。在15 h後，用EtOAc稀釋深紫色反應物並用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生紫色固體。藉由使用0-10% EtOAc/Hex之正相層析純化，產生呈灰白色固體之4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.176 g, 48%)。MS(ESI) *m/z*: 244.9 $(M+H)^+$。

250B. 製備4-(5-氯-2-{1-[(三甲基矽基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)-6-甲氧基嘧啶

在60℃下攪拌含有$TMSN_3$ (0.091 ml, 0.61 mmol)、4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.050 g, 0.20 mmol)、抗壞血酸鈉(8.10 mg, 0.041 mmol)及$CuSO_4$ (3.26 mg, 0.020 mmol)之混合物之密封小瓶。在2 h後，將深黑色反應物冷卻至rt。用EtOAc (15 mL)稀釋混合物，並用水(3×)、鹽水洗滌混濁溶液，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生0.110 g呈黑色

油之粗產物。藉由使用0-40% EtOAc/Hex之正相層析純化，產生呈黃色殘餘物之4-(5-氯-2-{1-[(三甲基矽基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.0191 g, 25%)。MS(ESI) *m/z*: 374.0 $(M+H)^+$。

250C. 製備4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

向4-(5-氯-2-(1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.019 g, 0.051 mmol)於THF (0.508 ml)及水(1.831 µl, 0.102 mmol)中之冷卻(0℃)透明黃色溶液中逐滴添加THF中之1.0 M TBAF (0.061 ml, 0.061 mmol)。將反應物在0℃下攪拌1 h，然後升溫至rt。在2 h後，添加額外THF中之1.0 M TBAF (0.061 ml, 0.061 mmol)。在51 h後，添加額外THF中之1.0 M TBAF (0.51 ml, 0.51 mmol)。在44 h後，用EtOAc稀釋反應物並用飽和NH_4Cl、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈黃色殘餘物之4-(5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.015 g, 98%)。MS(ESI) *m/z*: 302.0 $(M+H)^+$。

250D. 製備6-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-醇

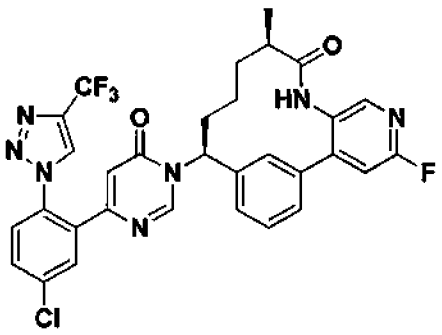
使4-(5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.015 g, 0.050 mmol)於AcOH (0.50 ml)及48% HBr水溶液(0.28 ml, 2.486 mmol)中之透明黃色溶液升溫至85℃。在1 h後，使反應物冷卻至rt，然後濃縮，以產生棕色固體。將棕色固體懸浮於EtOAc中並過濾，以產生灰白色固體。藉由反相層析純化，在用飽和$NaHCO_3$進行游離鹼化後產生呈白色固體之6-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.0090 g, 63%)。MS(ESI) *m/z*: 288.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。

250E. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]嘧啶-4-醇替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0055 g, 25%)。MS(ESI) *m/z:* 570.1 $(M+H)^+$ 及 572.0 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.55 -1.43 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.30 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 11 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,000 nM。

實例251

製備(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



251A. 製備N-(6-氟-4-碘吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯

將BuLi (11.31 ml, 28.3 mmol)逐滴添加至(6-氟吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(2 g, 9.42 mmol)及TMEDA (4.27 ml, 28.3 mmol)於Et_2O (47.1 ml)中之攪拌冷卻(-78℃)溶液中。使混合物升溫至-10℃並攪拌2 h。使混合物再冷卻至-78℃並逐滴添加I_2 (4.90 g, 19.32 mmol)於Et_2O (25 mL)中之冷卻(-10℃)溶液。使混合物升溫至rt並攪拌2天。添加飽和NH_4Cl水溶液並用Et_2O及EtOAc萃取混合物。用$Na_2S_2O_3$、鹽水洗滌合併有機部分，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油，將其藉由正相層析純化，以產生N-(6-氟-4-碘吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.859 g, 27%產率)。MS(ESI) *m/z*: 338.9 $(M+H)^+$。

251B. 製備6-氟-4-碘吡啶-3-胺

向N-(6-氟-4-碘吡啶-3-基)胺基甲酸酯(400 mg, 1.183 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (4.56 mL, 59.2 mmol)。將反應物在rt下攪拌1 h。濃縮產生呈淺黃色固體之6-氟-4-碘吡啶-3-胺.三氟乙酸鹽(551 mg, 100%)。MS(ESI) *m/z*: 238.9 $(M+H)^+$。

251C. 製備(10R, 14S)-14-胺基-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮

以與中間體39中所述之程序類似之方式，藉由用6-氟-4-碘吡啶-3-胺替代2-溴吡啶-3-胺來製備(10R,14S)-14-胺基-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜

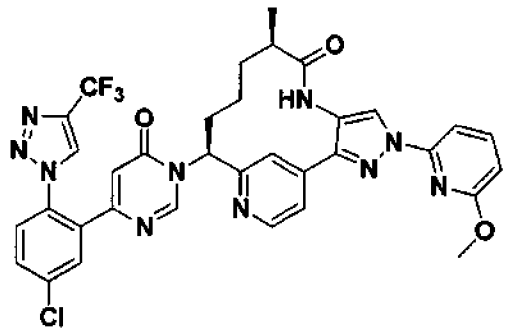
三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮。MS(ESI) *m/z*: 315.4 $(M+H)^+$。

251D. 製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用(10R,14S)-14-胺基-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮(8.8 mg, 0.028 mmol)來製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(7.3 mg, 33.7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, J=12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.37 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.57 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z*: 639.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.64 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.53 nM，血漿激肽釋放素Ki = 71 nM。

實例252

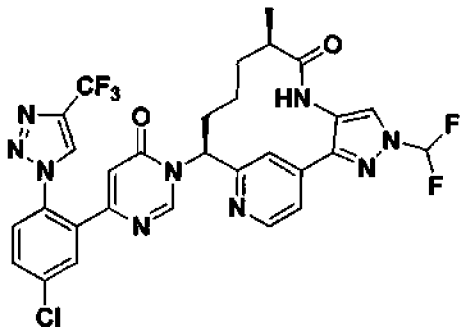
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用2-碘-6-甲氧基吡啶(31 mg, 0.131 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.04 g, 0.066 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(9.5 mg, 17%)。MS(ESI) *m/z*: 717.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.71 (d, J=15.6 Hz, 2H), 8.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 3H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.95 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.57 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法C)：RT = 2.07 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 23 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,100 nM。

實例253

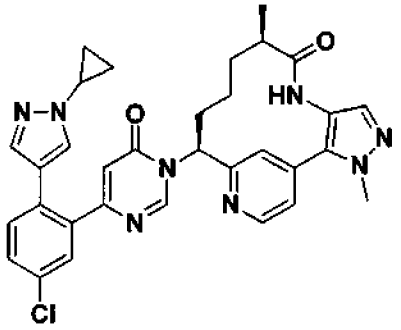
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



將如在實例196中所述製備之(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.033 mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(50 mg, 0.33 mmol)、CS_2CO_3 (0.021 g, 0.066 mmol)及DMF (2 mL)添加至5 mL微波小瓶中。將反應物在微波中加熱至130℃並保持30 min。將混合物濃縮至乾燥並藉由反相層析純化殘餘物，以產生(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(2 mg, 8%)。MS(ESI) *m/z*: 660.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.92 - 7.68 (m, 4H), 7.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.12 - 5.90 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.24 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.61 - 0.38 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.82 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 360 nM。

實例254

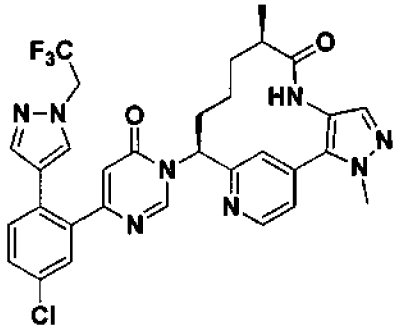
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(11.42 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(10 mg, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 595.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, *J*=1.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.35 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 7H), 0.79 - 0.64 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.82 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,700 nM。

實例255

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



255A. 製備4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

在rt下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(100 mg, 0.515 mmol)於DMF (1 ml)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (252 mg, 0.773 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(0.144 ml, 1.031 mmol)。在在100℃下攪拌2 h後，將反應混合物蒸發至乾燥，在EtOAc與水之間分配，並分離各層。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮，以提供4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(0.111 g, 78%產率)。MS(ESI) *m/z*: 277.4 $(M+H)^+$。

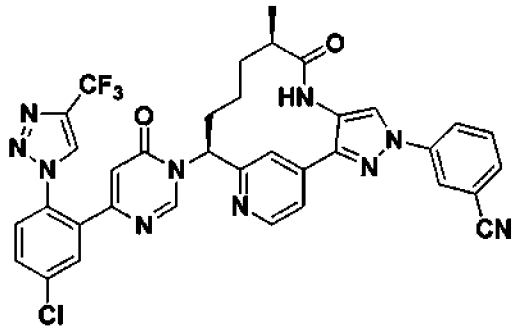
255B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例49中所述之程序類似之方式，藉由用如在實例255A中所述製備之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(13.47 mg, 0.049 mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-

1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(10.6 mg, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 637.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.26 min, 99.5%純度；凝血因子XIa Ki = 52 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,500 nM。

實例256

製備3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]苯甲腈

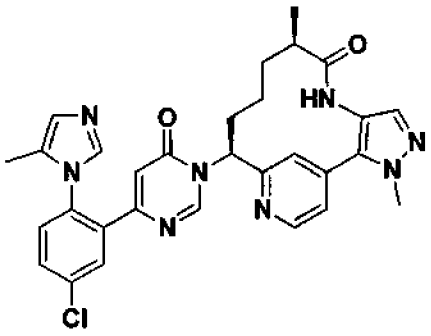


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用3-碘代苯甲腈(3.97 mg, 0.017 mmol)來製備3-[(9*R*,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]苯甲腈三氟乙酸鹽，以產生3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]苯甲腈三氟乙酸鹽(4.5 mg, 33%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.69 (m, 4H), 7.63 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.54 (s, 1H), 2.24 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 677.1 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.91 min，純度= 100.0%；凝血因子XIa Ki = 2.0 nM，血漿激肽釋放素Ki = 30 nM。

實例257

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

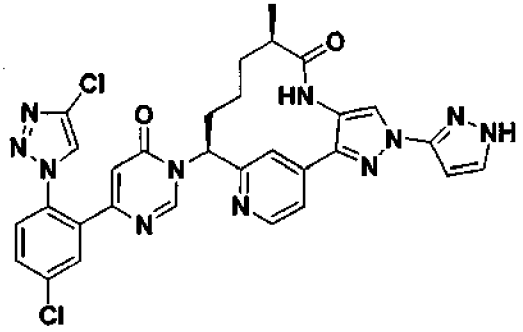


以與實例231中所述之程序類似之方式，藉由用4-甲基-1H-咪唑(10.68 mg, 0.130 mmol)替代1H-咪唑來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.3 mg, 9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 569.20 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (br. s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67

(d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 6.41 (br. s., 1H), 5.86 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.50 - 0.37 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.49 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 7,500 nM。

實例258

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

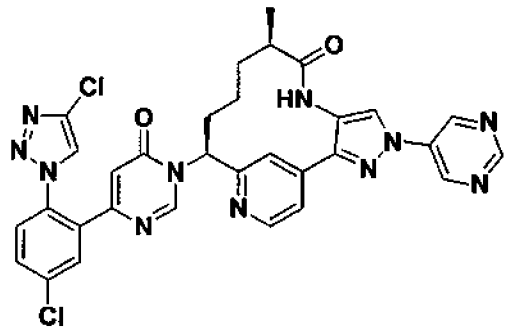


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑(18.9 mg, 0.043 mmol)且之後使用DCM中之50% TFA及Et_3SiH作為清除劑去保護來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4.8 mg, 3.2

μmol, 6%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.93 (d, *J=2.1* Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.30 -7.02 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=10.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.56 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 642.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.51 min，純度= 100.0%；凝血因子XIa Ki = 0.29 nM，血漿激肽釋放素 Ki = 18 nM。

實例259

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

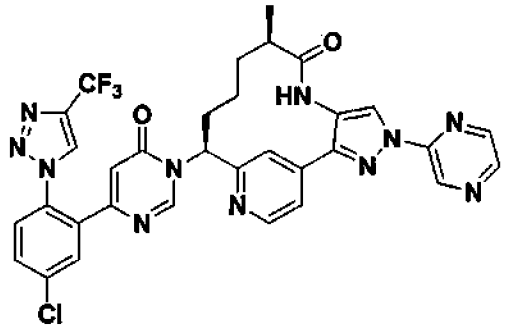


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘嘧啶(21.4 mg, 0.104 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八

-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(15 mg, 36%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.58 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 3H), 8.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.37 -2.23 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.99 - 0.91 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.56 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 654.6 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.96 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 0.63 nM，血漿激肽釋放素Ki = 17 nM。

實例260

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

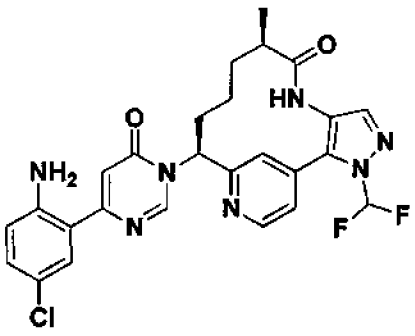


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用2-碘吡嗪(6.75 mg, 0.033 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20.0 mg, 0.033 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-

3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(9.0 mg, 34%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.63 - 8.56 (m, 2H), 7.95 (d, *J*=16.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.27 - 6.98 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.03 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 1.83 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 688.0 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.923 min，純度= >100.0%；凝血因子XIa Ki = 2.6 nM，血漿激肽釋放素Ki = 54 nM。

實例261

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

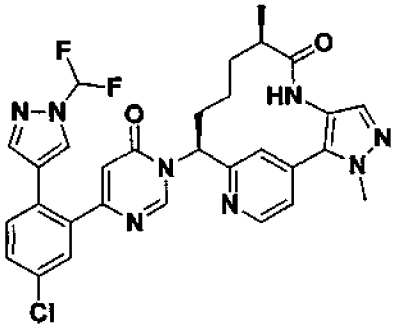


將如在實例244中所述製備之N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.2 g, 0.31 mmol)溶解於MeOH中之1.25 M HCl (5 ml, 6.25 mmol)中。將反應物加熱至75℃並保持1 h，然後冷卻至rt並濃縮至乾燥。藉由自CH_3CN-H_2O重結晶純化產物，以產生呈黃色固體之

(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(160 mg, 89%)。MS(ESI) *m/z*: 540.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.75 (d, *J*=5.09 Hz, 1 H), 7.96 (t, *J*=57.75 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.49 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=4.92, 0.85 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=8.80, 2.51 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.73 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 5.95 (dd, 12.17, 3.13 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.34 (tm, *J*=12.83 Hz, 1 H), 2.08 (tm, *J*=13.09 Hz, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 0.89 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 0.39 (br-s, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.75 min，純度= 94%；凝血因子XIa Ki = 170 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,700 nM。

實例262

製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



262A. 製備6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

以與實例140A及140B中所述之程序類似之方式，藉由用4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.1 g, 0.315 mmol)替代4-(2-溴-5-氯苯基)-6-

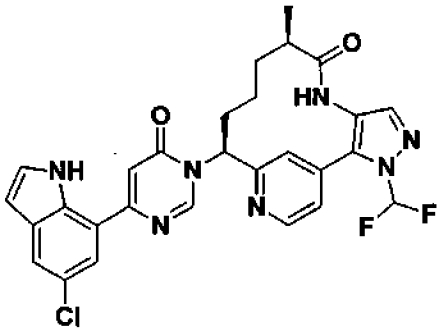
甲氧基嘧啶(0.08 g, 0.267 mmol)來製備6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.032 g, 85%產率)。MS(ESI) *m/z*: 341.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=59.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H)。

262B. 製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(14.79 mg, 0.043 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8 mg, 0.067 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11.7 mg, 36%產率)。MS(ESI) *m/z*: 623.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.36 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 -1.45 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.66 (m, 1H)。^{19}F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -77.75 (s), -96.25 (s), -117.96 (s)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.18 min, 98.0%純度；凝血因子XIa Ki = 4.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 340 nM。

實例263

製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



263A. 製備6-(5-氯-1H-吲哚-7-基)嘧啶-4-醇

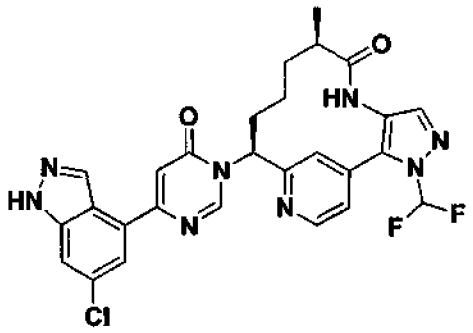
以與針對實例207C所述類似之方式，藉由用7-溴-5-氯-1H-吲哚替代4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑來製備6-(5-氯-1H-吲哚-7-基)嘧啶-4-醇.MS(ESI) *m/z*: 246 $(M+H)^+$。

263B. (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56中所述類似之方式，藉由使用如在中間體30中所述製備之6-(5-氯-1H-吲哚-7-基)嘧啶-4-醇及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.61 mg, 1.3%)。MS(ESI) *m/z*: 564 $(M+H)^+$及566 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.71 min，純度= >90%；凝血因子XIa Ki = 4,600 nM。

實例264

製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



264A. 製備6-(6-氯-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇

以與針對實例207C所述類似之方式，藉由用4-溴-6-氯-1H-吲唑替代4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑來製備6-(6-氯-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇。MS(ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$。

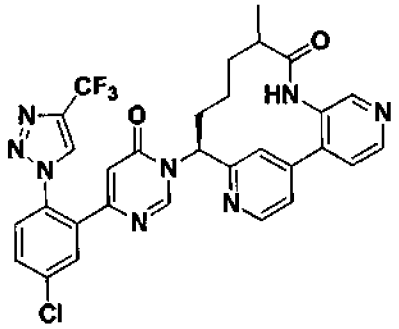
264B. 製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，藉由使用如在中間體30中所述製備之6-(6-氯-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4 mg, 9.4%)。MS(ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) d 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H),

2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.93 -1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.32 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 260 nM。

實例265

製備(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽



265A. 製備(S)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸，三氟乙酸鹽

在Ar下向5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環己烷) (1.198 g, 5.30 mmol)及如在中間體23中所述製備之(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.54 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加KOAc (1.041 g, 10.61 mmol)。將$PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$加成物(0.289 g, 0.354 mmol)及混合物用Ar再吹掃10 min，然後在85℃下攪拌。在12 h後，用EtOAc稀釋反應混合物並用水洗滌。用EtOAc萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由反相層析純化深色油，以在濃縮及凍乾後產生呈白色固體之(*S*)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸鹽(1.05 g, 2.59 mmol, 73.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 293.2 $(M+H)^+$。

265B. 製備(S)-(1-(3'-胺基-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯.

向(S)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸，三氟乙酸鹽(1.0 g, 2.462 mmol)及4-溴吡啶-3-胺(0.511 g, 2.95 mmol)於二噁烷(17 mL)中之溶液中添加2 M Na_2CO_3水溶液(4.92 mL, 9.85 mmol)。將混合物用Ar流吹掃5 min。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.285 g, 0.246 mmol)並將反應物在120℃下輻照1 h。用水淬滅反應(40 mL)並用EtOAc (2×)萃取。用鹽水洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由用DCM/MeOH梯度溶析之正相管柱層析純化粗材料，以產生呈棕色油之(S)-(1-(3'-胺基-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.736 g, 88%產率)。MS(ESI) *m/z*: 341.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.1.0 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

265C. 製備((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向(S)-(1-(3'-胺基-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(736 mg, 2.16 mmol)於EtOAc (21.6 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基丁-3-烯酸(303 mg, 3.03 mmol)。在冷卻至0℃後，逐滴添加吡啶(0.525 mL, 6.49 mmol)，之後添加T3P® / 50% EtOAc (2.57 mL, 4.32 mmol)。使反應物緩慢升溫至rt過夜。用水稀釋反應混合物並用EtOAc (2×)萃取。用鹽水洗滌合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由用

DCM/MeOH梯度溶析之正相管柱層析純化粗材料，以產生((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(815 mg, 89%).MS(ESI) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.80 (ddd, J=17.1, 10.1, 8.3 Hz, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 5.54 -5.48 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 4H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 3.08 (五重峰，J=7.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31 - 1.28 (m, 3H)。

265D. 製備N-[(11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

向((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[4,4'-聯吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.947 mmol)於剛打開並脫氣之DCM (500 mL)中之溶液中添加*p*-TsOH •H_2O (378 mg, 1.988 mmol)。用N_2流鼓泡10 min，之後在40℃及氮氣氛下加熱溶液。在1 h後，將溶解於脫氣DCM (20 ml)中之第二代格拉布觸媒(201 mg, 0.237 mmol)逐滴添加至反應混合物中並在40℃下繼續加熱過夜。用1.5 M K_2HPO_3 (30 mL)淬滅反應混合物，之後分離有機相並濃縮。藉由反相層析及濃縮產物部分來純化粗殘餘物。將殘餘物溶解於MeOH中，藉由通過$NaHO_3$樹脂柱(2×)中和並濃縮濾液，以提供呈棕色膜之N-[(11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(24.6 mg, 6.59%產率)。MS(ESI) *m/z*: 395 $(M+H)^+$。

265E. 製備N-[(14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

將PtO_2 (0.018 g, 0.079 mmol)添加至N-[(11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.031 g, 0.079 mmol)於EtOH (3 mL)中之攪拌溶液中且經受H_2氣氛(55 psi) 3 h。經由CELITE®塞過濾出觸媒並濃縮濾液，以產生呈棕色膜之N-[(14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(假定為定量產率)。MS(ESI) *m/z*: 397 $(M+H)^+$。

265F. 製備(14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

將TFA (0.18 mL, 2.35 mmol)添加至N-[(14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(31 mg, 0.078 mmol)之攪拌溶液中。在6 h後，濃縮反應混合物並將殘餘物置於真空下過夜。將殘餘物溶解於MeOH中，通過$NaHCO_3$樹脂柱並濃縮，以產生呈棕色膜之(14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮。材料不經進一步純化即繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 297.3 $(M+H)^+$。

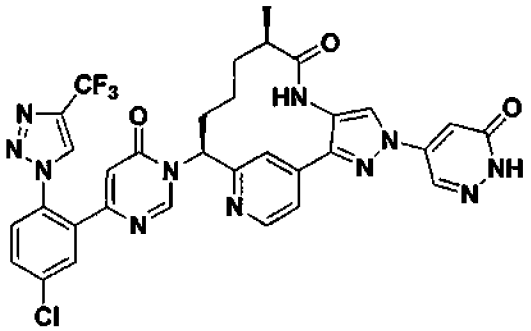
265G. 製備(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用(14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮及如在中間體15中

所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮，三氟乙酸鹽(10.4 mg, 16.5%)。根據NMR資料，化合物以表觀非鏡像異構混合物存在。MS(ESI) *m/z*: 621.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.88 - 8.81 (m, 4H), 8.75 - 8.69 (m, 3H), 8.07 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 2H), 6.09 (dd, J=12.4, 4.7 Hz, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 2H), 4.61 (dd, J=15.2, 9.7 Hz, 1H), 2.94 -2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.03 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 5.22 min，純度= 98%。

實例267

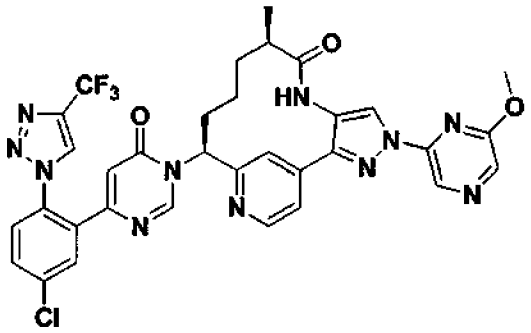
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘嗒嗪-3(2H)-酮(7.28 mg, 0.033 mmol)及如在實例196中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20.0 mg, 0.033 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.8 mg, 10%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=*4*.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.00 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.24 (d, *J*=16.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 704.0 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.735 min，純度= 98.0%；凝血因子XIa Ki = 0.21 nM，血漿激肽釋放素Ki = 9 nM。

實例268

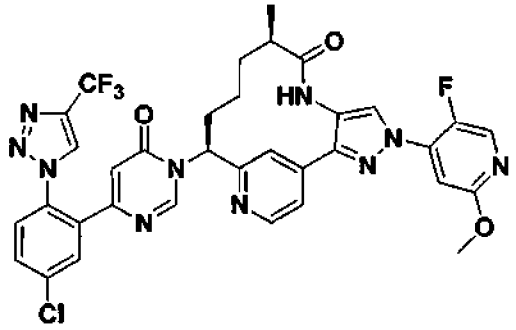
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用2-碘-6-甲氧基吡嗪(19.35 mg, 0.082 mmol)及如在實例196中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(50.0 mg, 0.082 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(10.9 mg, 16%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.21 - 6.93 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (br. s., 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 0.90 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 718.0 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 2.06 min，純度= 100.0%；凝血因子XIa Ki = 9 nM，血漿激肽釋放素Ki = 260 nM。

實例269

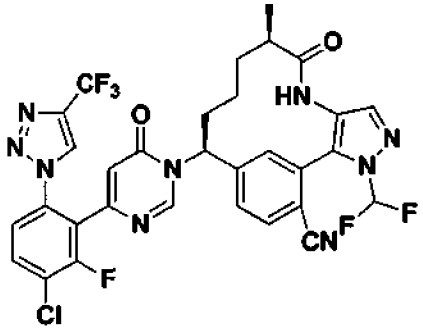
製備(9*R*, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



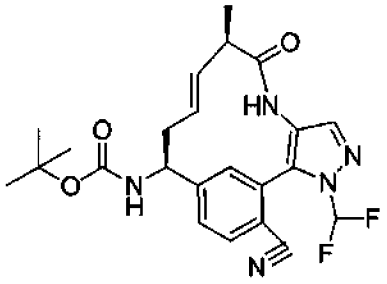
以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-氟-4-碘-2-甲氧基吡啶(21 mg, 0.082 mmol)及如在實例196中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025 g, 0.041 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(6.6 mg, 19%)。MS(ESI) *m/z*: 735.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 - 5.90 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=17.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.68 - 0.41 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 2.09 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 7.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 280 nM。

實例270

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈

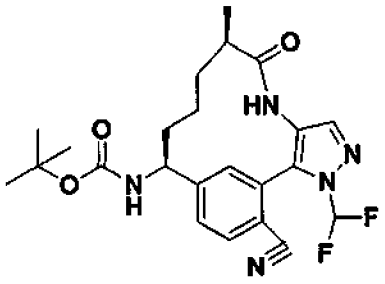


270A. 製備*N*-[(9R,10E,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



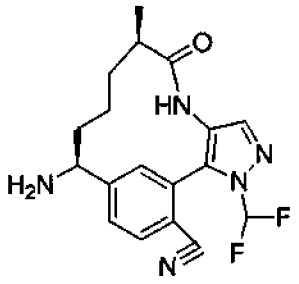
以與針對中間體35D所述類似之方式，用2-溴-4-甲醯基苯甲腈取代3-溴苯甲醛來製備呈深色膜之*N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.02g, 45%)。LCMS(ESI) *m/z:* 458.6 $(M+H)^+$。

270B. 製備*N*-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯



向EtOH (10 ml)中之*N*-[(9R,10E,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.044 mmol)添加PtO_2 (0.005 g, 0.022 mmol)且將反應物在55 psi下氫化5 h。經由CELITE®塞過濾反應混合物並濃縮濾液。向產物添加DCM (2 ml)、TEA (6.09 µl, 0.044 mmol)及戴斯-馬丁過碘烷(74.2 mg, 0.175 mmol)。在rt下1 h後，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅反應並用EtOAc (2 × 15 ml)萃取。用鹽水(10 ml)洗滌合併有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，以提供*N*-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg，100%)。MS(ESI) *m/z*: 460.5 $(M+H)^+$。

270C. 製備(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈



向*N*-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.044 mmol)中添加二噁烷(1 ml)，之後添加1 ml二噁烷中之4

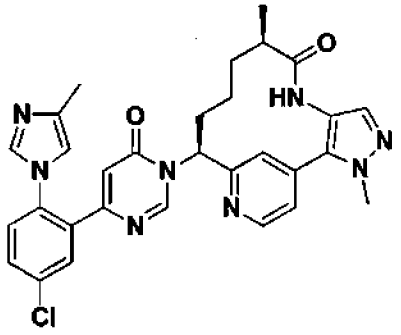
N HCl。在3 h後，濃縮反應物並將殘餘物溶解於DCM/MeOH中，且經由鹼性柱過濾。濃縮濾液提供呈棕色固體之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈(12 mg, 80%)。MS(ESI) *m/z*: 360.4 $(M+H)^+$。

270D. 製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈

以與實例56中所述類似之方式，藉由使用(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-側氧基-3,4,7-三氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈(2.2 mg, 9.6%)。MS(ESI) *m/z*: 683.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.45 -2.34 (m, 1H), 2.22 (br. s., 1H), 2.00 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 1.64 (d, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.44 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.62 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法C) RT = 1.93 min，純度= 100%，呈非鏡像異構物之混合物；凝血因子XIa Ki = 0.35 nM，血漿激肽釋放素Ki = 84 nM。

實例271

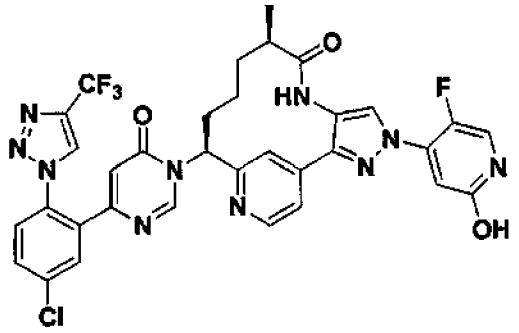
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(11.7 mg, 45%產率)係自實例257之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽之製備分離之主要產物。MS(ESI) *m/z*: 569.20 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.90 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.53 - 0.38 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.14 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 90 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,600 nM。

實例272

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

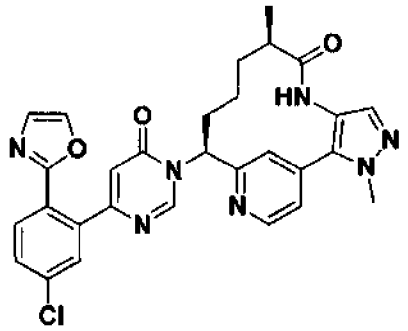


將如在實例269中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.027 mmol)溶解於THF (2 mL)中並添加濃HCl (500 µl, 6.00 mmol)，且將反應混合物加熱至70℃並保持16 h。此後，濃縮溶劑並藉由反相層析純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(5.3 mg, 26%)。MS(ESI) *m/z*: 721.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHZ, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 - 5.94 (m, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=17.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.64- 1.50 (m, 1H), 1.49- 1.34 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 - 0.42 (m, 1H)。分析型

HPLC (方法C)：RT = 1.68 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.73 nM，血漿激肽釋放素Ki = 130 nM。

實例274

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

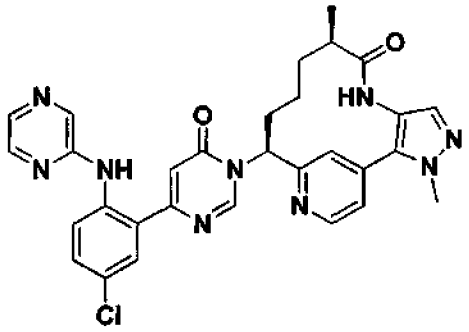


向如在實例211中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.033 mmol)之脫氣二噁烷(1 ml)溶液中添加2-(三丁基錫烷基)噁唑(11.65 mg, 0.033 mmol)，之後添加$Pd(Ph_3P)_4$ (3.76 mg, 3.25 μmol)。將反應物在90℃下攪拌2 h，然後冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.38 mg, 11%產率)。MS(ESI) *m/z*: 556.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.05 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 -

2.67 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.77 - 0.62 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.13 min, 99.0%純度；凝血因子XIa Ki = 100 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,500 nM。

實例275

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

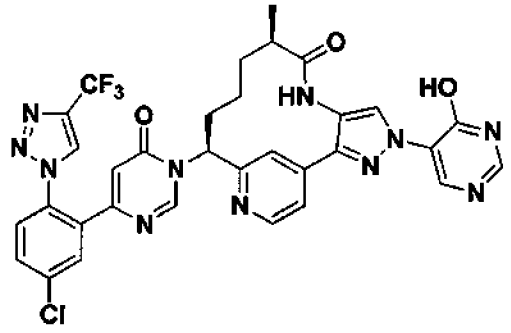


將含有如在實例313中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽(0.01 g, 0.017 mmol)、2-溴吡嗪(5.51 mg, 0.035 mmol)及EtOH (1 ml)之密封微波小瓶在微波中在150℃下加熱30 min，冷卻至rt，並濃縮。向殘餘物中添加Cs_2CO_3 (0.030 g, 0.093 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.05 mg, 4.66 μmol)、Xantphos (5.39 mg, 9.31 μmol)及2-溴吡嗪(5.51 mg, 0.035 mmol)，之後添加二噁烷(0.931 ml)。用Ar將反應混合物脫氣10 min。密封小瓶且在85℃下加熱。在4 h後，使反應物冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供呈黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-

1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.95 mg, 20%產率)。MS(ESI) *m/r.* 582.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 8.08 (dd, *J*=2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.06 min, 94.0%純度；凝血因子XIa Ki = 560 nM。

實例276

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(4-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

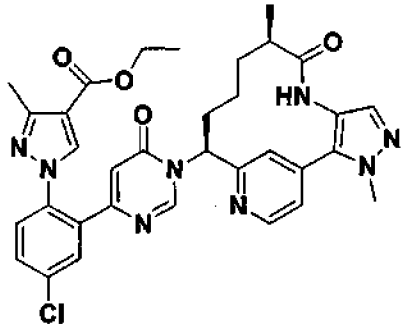


以與實例296中所述之程序類似之方式來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(4-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(4-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-

1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.82 mg, 4.44 μmol, 42%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.76 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.29 (s, 1H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.91 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 704.5 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.04 min，純度= >95.0%；凝血因子XIa Ki = 2.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 70 nM。

實例277

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

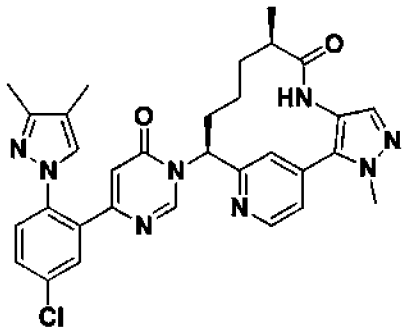


向3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(3.51 mg, 0.023 mmol)、K_3PO_4 (9.79 mg, 0.046 mmol)及(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(14 mg, 0.023 mmol)於二噁烷(0.24 mL)中之懸浮液中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.619 mg, 0.011 mmol)。用Ar吹掃混合物，添加CuI (0.434 mg, 2.277 μmol)並密封小瓶。在80℃下加熱反應物並攪拌過夜。濃縮溶液並藉由反相層析純化殘餘

物，以產生呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯三氟乙酸鹽(3.21 mg, 17%產率)。MS(ESI) *m/z*: 641.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 -7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 -1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT =7.46 min, 94%純度；凝血因子XIa Ki = 170 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,700 nM。

實例278

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

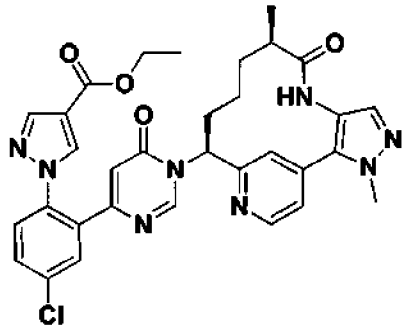


以與實例277中所述之程序類似之方式，藉由用3,4-二甲基-1H-吡唑(2.189 mg, 0.023 mmol)替代3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-

二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.85 mg, 5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 583.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.02 - 5.94 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.71 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.66 -1.54 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.68 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) : RT = 6.78 min, 92%純度；凝血因子XIa Ki = 540 nM。

實例279

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

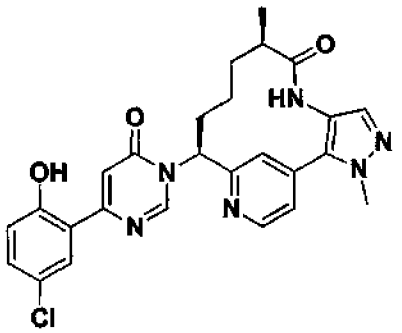


以與如在實例277中所述之程序類似之方式，藉由用1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(3.19 mg, 0.023 mmol)替代3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯三氟乙酸鹽(9.9 mg, 56%產率)。MS(ESI) *m/z*: 627.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz,甲醇-d_4) δ 8.86 (s,

1H), 8.72 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, J=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.30 (tt, *J*=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (ddd, *J*=15.0, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A) ：RT = 7.06 min, 99%純度；凝血因子XIa Ki = 2.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 960 nM。

實例280

製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-羥基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

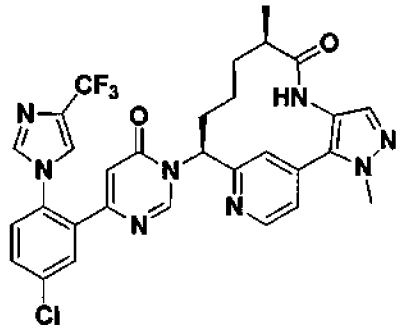


用Ar (3×)吹掃1H-咪唑(2.21 mg, 0.033 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.73 mg, 3.25 μmol)及CuI (0.012 g, 0.065 mmol)於DMF (1.63 ml)中之混合物，然後添加如在實例211中所述製備之(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.033 mmol)。密封反應物並在140 ℃下加熱。在5 h後，使反應物冷卻至rt。濃縮溶液並藉由反相層析純化殘餘物提供呈黃色固體之(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-羥基苯基)-6-側氧基-1,6-

二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.76 mg, 9%產率)。MS(ESI) *m/z*: 505.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.9, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.35 (tt, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.76 - 0.61 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.47 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 57 nM，血漿激肽釋放素Ki = 180 nM。

實例281

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



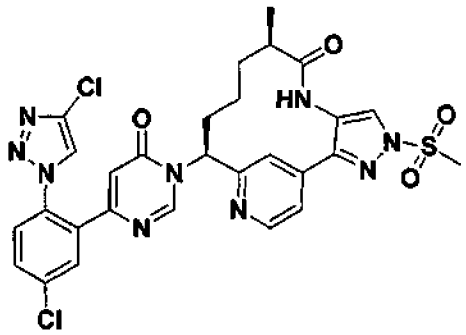
以與實例231中所述之程序類似之方式，藉由用4-(三氟甲基)-1H-咪唑(0.018 g, 0.130 mmol)替代1H-咪唑來製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4 mg, 15%產率)。MS(ESI) *m/z*: 623.25 $(M+H)^+$。^{1}H NMR

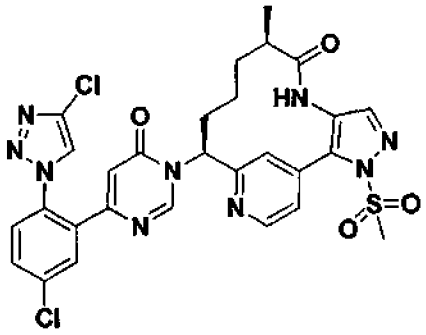
(500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=52 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=12.5, 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.58 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 73 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,700 nM。

實例282

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮，及

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



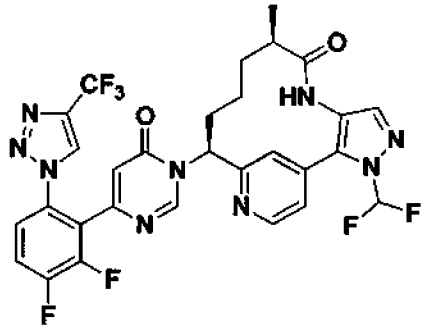


向如在實例101中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.010 g, 0.014 mmol)及吡啶(0.012 ml, 0.145 mmol)之冷卻(0℃)透明淺粉色溶液中添加MsCl (1.1 µl, 0.014 mmol)。將反應物在0℃下攪拌30

min，然後使反應物升溫至rt。在rt下1 h後，添加TEA (0.020 ml, 0.145 mmol)，之後添加MsCl (1.1 μl, 0.014 mmol)。在3 h後，添加額外TEA (0.020 ml, 0.145 mmol)，之後添加額外MsCl (5.5 μL, 0.070 mmol)。在1 h後，終止反應，用EtOAc稀釋並用1.5 M K_2HPO_4、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生黃色殘餘物。藉由反相層析純化，在濃縮及凍乾後產生呈白色固體之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽與(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-甲烷磺醯基-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16 -五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0020 g, 18%)之1:1混合物。MS(ESI) *m/z*: 654.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 8.34 - 8.32 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 4H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 3H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.38 - 6.36 (m, 2H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.99 - 5.93 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 1.76- 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 3H), 1.04 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J=6.*9 Hz, 3H), 0.80 - 0.61 (m, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.98及8.11 min，純度= 96.9%；凝血因子XIa Ki = 1.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 290 nM。

實例283

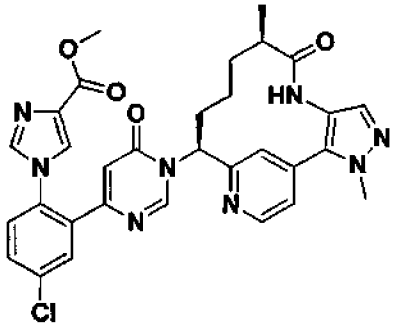
製備(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.007 g, 0.02 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.07 g, 0.02 mmol)來製備呈固體之(9*R*,13*S*)-13-(4- (2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12 mg, 100%產率)。MS *m/z* = 662.1$(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 - 9.30 (m, 1H), 9.15 - 9.11 (m, 1H), 8.74 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 5.88 - 5.73 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 -1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.46 - 1.16 (m, 2H), 0.84 - 0.70 (d, 3H), 0.37 - 0.17 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.73 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 570 nM。

實例284

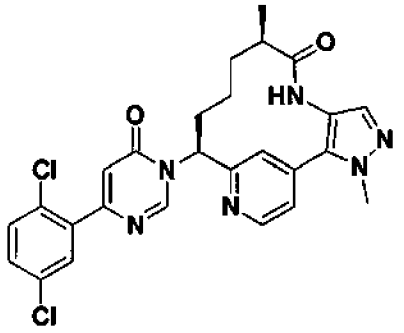
製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



以與實例231中所述之程序類似之方式，藉由用1H-咪唑-4-甲酸酯鹽酸鹽(0.025 g, 0.195 mmol)替代1H-咪唑來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯三氟乙酸鹽(10 mg, 24%產率)。MS(ESI) *m/z*: 613.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H),7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H),6.47(s, 1H), 5.96 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.33 -2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.10 min, 99.9%純度；凝血因子XIa Ki = 16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,800 nM。

實例285

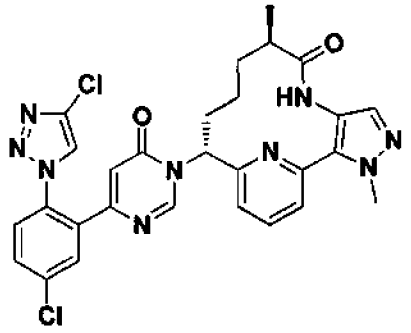
製備(9R,13S)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



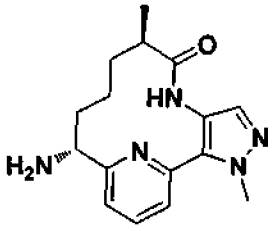
(9*R*,13*S*)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4.3 mg, 13%產率)係自實例284之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3$_s$4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯之製備分離之次要產物。MS(ESI) *m/z*: 523.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (tt, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.29 min, 98.6%純度；凝血因子XIa Ki = 50 nM，血漿激肽釋放素Ki = 770 nM。

實例286

製備(9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽



286A. 製備(9*R*,13*R*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與如在中間體28中所述之程序類似之方式，藉由用(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物A)替代(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亞磺醯胺(非鏡像異構物B)來製備(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 100%產率)。MS(ESI) *m/z*: 300.5 $(M+H)^+$。

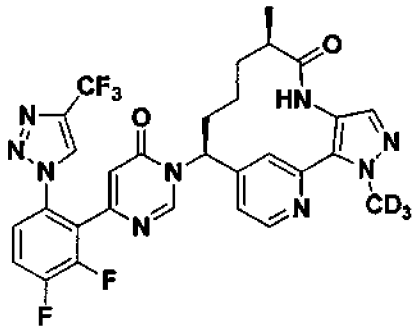
286B. 製備(9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

(9*R*,13*R*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(7.2 mg, 19%產率)以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯

基)嘧啶-4-醇(15.4 mg, 0.050 mmol)及如在實例286A中所述製備之(9*R*,13*R*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.050 mmol)來製備。MS(ESI) *m/z:* 590.25 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (dd, J=12.4, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.74 (dt, *J*=11.4, 5.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 3H), 1.05 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B)：RT 1.64 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 1,800 nM。

實例287

製備(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

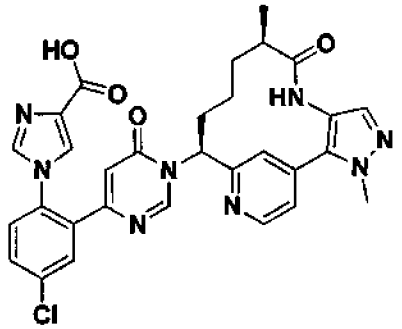


經由使用如在實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合6-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.005 g, 0.015 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.004 g, 0.015 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-

1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3 mg, 27%產率)。MS *m/z* = 629.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 - 9.26 (m, 1H), 9.23 - 9.17 (m, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 7.96 -7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H), 1.99 - 1.76 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (d, 3H), 1.01 - 0.91 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.55 min，純度= 94%；凝血因子XIa Ki = 4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 520 nM。

實例288

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸

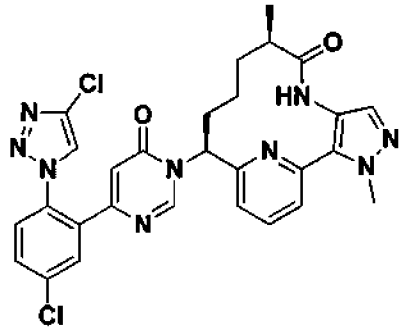


向如在實例284中所述製備之1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(0.008 g, 9.51 μmol)於MeOH (1 ml)中之溶液中添加1 N NaOH (0.057 ml, 0.057 mmol)。在rt下攪拌24 h後，用數滴TFA淬滅反應。藉由反相層析純化提

供呈白色固體之1-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酸三氟乙酸鹽(4.8 mg, 61%產率)。MS(ESI) *m/z*: 599.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 2H), 8.11 (br. s., 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 -2.64 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 5.13 min, 99.5%純度；凝血因子XIa Ki = 3.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 450 nM。

實例289

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

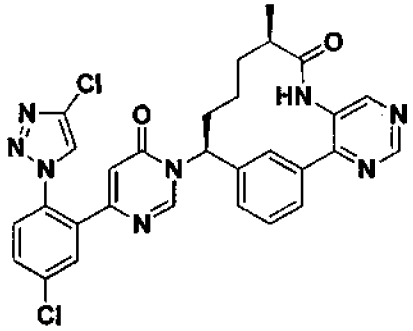


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(15.4 mg, 0.050 mmol)及如在中間體28中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 0.050 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-

二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.8 mg, 5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 590.25 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.1, 6.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法B)：RT 1.59 min，純度= 93%；凝血因子XIa Ki = 2.3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 380nM.

實例290

製備(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮雜三環[1 3.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

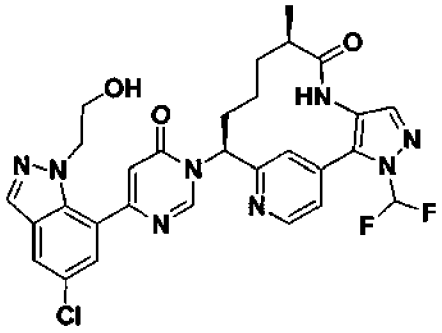


根據在實例206中所述之程序，藉由使用如在中間體38中所述製備之(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-3,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮及如在中間體38B中所述製備之4-溴嘧啶-5-胺來製備(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-

1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸鹽(0.004 g, 28%)。MS(ESI) *m/z*: 587.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=13.0, 3.7 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.40 -2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.12 min，純度> 99%；凝血因子XIa Ki = 2.4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 150 nM。

實例292

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



292A及292B. 製備7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑，及7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑

在rt下在Ar氣層下向7-溴-5-氯-1H-吲唑(2.0 g, 8.64 mmol)及K_2CO_3 (5.97 g, 43.2 mmol)於DMSO (9.97 mL)中之懸浮液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.812 mL, 8.64 mmol)。在14 h後，用水稀釋反應混合物，用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由

使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化區域異構物之粗混合物(1:1)，以提供作為先溶析之異構物(極性較低)之7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑(0.766 g, 30%)及作為後溶析之異構物(極性較高)之7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑(1.18 g, 47%)。

292A. MS(ESI) m/z: 290 $(M+H)^+$ 及 292 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H)。

292B. MS(ESI) *m/z:* 290 $(M+H)^+$ 及 292 $(M+2+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)。

292C. 製備5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑

在rt下向7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑(0.766 g, 2.65 mmol)於二噁烷(13.23 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.773 g, 3.04 mmol)及KOAc (1.194 g, 12.17 mmol)並用Ar (3×)吹掃系統。添加$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$錯合物(0.173 g, 0.212 mmol)，用Ar吹掃反應物並加熱至90℃。

在攪拌過夜後，使反應混合物冷卻至rt，用水稀釋，用EtOAc (3×)萃取。用水、鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。MS(ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$。

292D. 製備5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑

將4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.574 g, 3.97 mmol)、5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑(0.891 g, 2.65 mmol)

及2 M Na_2CO_3水溶液(2.65 mL, 5.29 mmol)添加至DME (17.65 mL)/EtOH (2.206 mL)中並用Ar吹掃數分鐘。添加Pd(dppf)•CH_2Cl_2加成物(0.216 g, 0.265 mmol)並在90℃下加熱反應物。在14 h後，用水稀釋反應物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生棕色油。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化粗材料，以產生呈棕色油之5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑(0.777 g, 92%產率)。MS(ESI) *m/z*: 319 $(M+H)^+$。

292E. 製備6-(5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸鹽

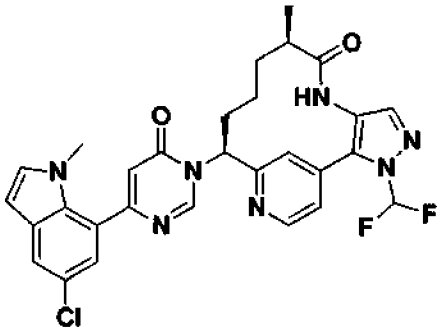
在rt下向5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑(0.300 g, 0.941 mmol)於ACN (3.14 mL)中之懸浮液中添加TMSI (1 mL, 7.35 mmol)。然後，將透明黃色溶液加熱至50℃。在4 h後，使反應混合物冷卻至rt，濃縮並藉由反相層析純化(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：30% MeOH - 70% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA)，以產生呈黃色固體之6-(5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸鹽(0.127 g, 33.3%產率)。MS(ESI) *m/z*: 291 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9 Hz, 2H)。

292F. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸鹽及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羥基乙基)-1H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(6.6 mg, 29%)。MS(ESI) *m/z*: 609 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 0.83 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.38 - 0.28 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.16 min，純度= >95%；凝血因子XIa Ki = 180 nM。

實例293

製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



293A. 製備5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲哚

在rt下向7-溴-5-氯-1H-吲哚(0.470 g, 2.039 mmol)於二噁烷(10.20 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷)(0.595 g, 2.345 mmol)及KOAc (0.921 g, 9.38 mmol)並用Ar (3×)吹掃系統。添加$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$錯合物(0.133 g, 0.163 mmol)並用Ar再次吹掃反應混合物，且加熱至90℃。在攪拌過夜後，使反應混合物冷卻至rt，用水稀釋，用EtOAc (3×)萃取，用水、鹽水洗滌有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，且使粗材料繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 278 $(M+H)^+$。

293B. 製備5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲哚

將4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.391 g, 2.70 mmol)、5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲哚(0.500 g, 1.801 mmol)及2 M Na_2CO_3水溶液(1.801 ml, 3.60 mmol)添加至DME (14.41 mL)/EtOH (1.801 mL)中並用Ar吹掃數分鐘。添加$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$加成物(0.147 g, 0.180 mmol)並在90℃下加熱。在2 h後，用水稀釋反應物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由使用己烷及EtOAc作為溶析劑之正相層析純化粗材料，以產生呈琥珀色固體之5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(0.339 g, 72.5%產率)。MS(ESI) *m/z*: 260 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.21 (br. s., 1H), 11.36 - 11.06 (m, 1H), 8.91 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=3.1, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

293C. 製備6-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)嘧啶-4-醇

在rt下將MeI (0.212 ml, 3.39 mmol)添加至5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲哚(0.339 g, 1.305 mmol)及K_2CO_3 (0.902 g, 6.53 mmol)於DMSO (5.22 mL)中之懸浮液。在攪拌過夜後，在稀NH_4Cl溶液與EtOAc之間分配反應混合物。用稀$NaHO_3$及$Na_2S_2O_3$溶液、$NaHO_3$、鹽水洗滌有機層，然後經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中並用45% HBr水溶液i (1.73 mL, 14.36 mmol)處理且加熱至85℃。在2 h後，使反應物冷卻至rt，然後濃縮至乾燥，並使材料繼續進行反應。MS(ESI) *m/z*: 260 $(M+H)^+$。

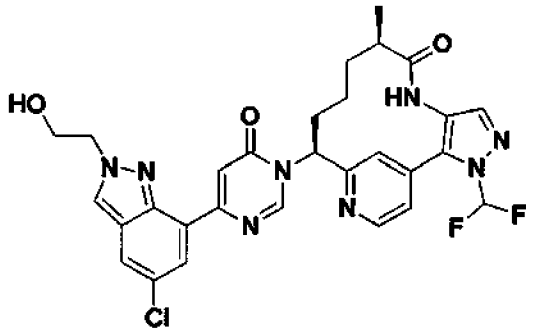
293D. 製備(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-7-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(4 mg, 18%)。MS(ESI) *m/z*: 578 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, J=3.1 Hz, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.37 - 0.29 (m,

1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.19 min，純度= >95%；凝血因子XIa Ki = 390 nM。

實例294

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



294A. 製備5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2H-吲唑

以與實例292C類似之方式，用如在實例292C中所述製備之7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑替代如在實例292B中所述製備之7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑來製備5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2H-吲唑。MS(ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$。

294B. 製備5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吲唑

以與實例292D中所述類似之方式，使用5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2H-吲唑來製備5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吲唑(300 mg, 26%)。MS(ESI) *m/z*: 319 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J=1.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 -3.88 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

294C. 製備6-(5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇

以與實例292E類似之方式，使用5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吲唑來製備6-(5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇(50 mg, 18%)。MS(ESI) *m/z:* 291 $(M+H)^+$及293 $(M+2+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 2H)。

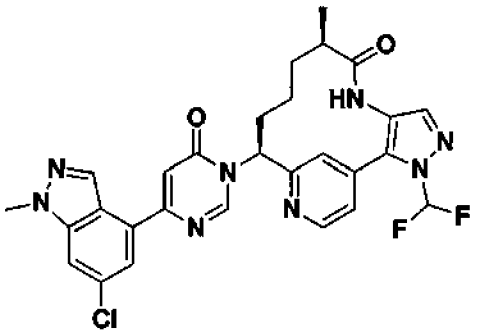
294D. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羥基乙基)-2H-吲唑-7-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2 mg, 8.8%)。MS(ESI) *m/z*: 609 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.89 (m, 1H), 4.48 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.34 -1.29 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.8 Hz,

3H), 0.38 - 0.30 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.86 min，純度 = >95%；凝血因子XIa Ki = 6,100 nM。

實例295

製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



295A. 製備6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑

以與實例293A中所述類似之方式，用4-溴-6-氯-1H-吲唑替代7-溴-5-氯-1H-吲哚來製備6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑。MS(ESI) *m/z:* 197 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。

295B. 製備6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑

以與實例293B中所述類似之方式，使用6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑來製備6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑(183 mg, 33%)。MS(ESI) *m/z*: 261 $(M+H)^+$。

295C. 製備6-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇

在rt下將MeI (0.12 mL, 1.825 mmol)添加至6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吲唑(0.183 g, 0.702 mmol)及K_2CO_3 (0.485 g, 3.51 mmol)於DMSO (2.81 mL)中之懸浮液中。在攪拌過夜後，在稀NH_4Cl水溶液與EtOAc之間分配反應混合物。用稀$NaHO_3$及$Na_2S_2O_3$溶液、$NaHO_3$、鹽水

洗滌有機層，然後經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。使此區域異構物之混合物(2:1)繼續進行下一反應。將殘餘物溶解於AcOH (3 mL)中，用45% HBr水溶液(0.932 ml, 7.72 mmol)處理並加熱至85℃。在1 h後，將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由反相層析(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, 30 × 100 mm管柱，10分鐘梯度；溶劑A：30% ACN - 70% H_2O - 0.1% TFA；溶劑B：80% ACN -20% H_2O - 0.1% TFA)純化粗反應混合物，以產生呈白色固體之期望異構物6-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.127 g, 69.4%)及呈灰白色固體之不期望異構物6-(6-氯-2-甲基-2H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.051 g, 27.9%)。不期望異構物之甲基位於較期望異構物更低之場區。MS(ESI) *m/z*: 261 $(M+H)^+$。^1H NMR：(400MHz, DMSO-d_6) d 12.69 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 6.99 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

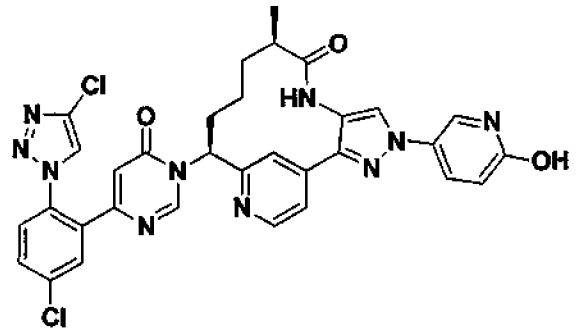
295D. 製備(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用6-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)嘧啶-4-醇及如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吲唑-4-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(1.5 mg, 6.9%)。MS(ESI) *m/z*:

579 $(M+H)^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.40 min，純度= >95%；凝血因子XIa Ki = 7,400 nM。

實例296

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

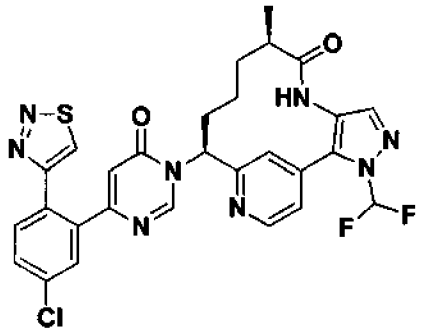


將如在實例233中所述製備之(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮溶解於THF (1 mL)及HCl (0.5 mL)中。將溶液加熱至70℃並保持8 h，然後冷卻至rt，濃縮並藉由反相層析純化，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(6-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(2.2 mg, 21%)。MS(ESI) *m/z*: 669.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 - 9.54 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.03 - 5.90 (m, 1H), 2.33

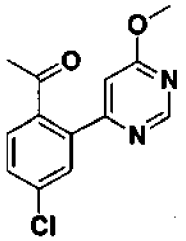
- 2.15 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.65 - 0.49 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.41 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 1 nM，血漿激肽釋放素Ki = 43 nM。

實例297

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

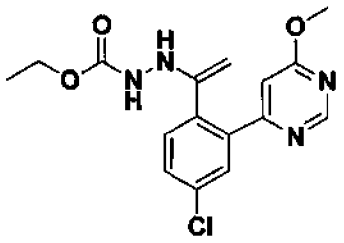


297A. 製備1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙-1-酮



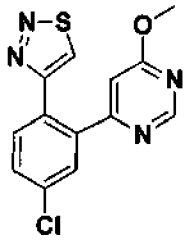
用Ar吹掃4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.173 g, 0.578 mmol)、CeF (0.351 g, 2.310 mmol)於$ClCH_2CH_2Cl$ (3 mL)中之溶液，並添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.033 g, 0.029 mmol)及1-(三甲基矽基)乙酮(0.165 mL, 1.155 mmol)。用Ar吹掃反應混合物，密封並在75℃下加熱2天，然後冷卻至rt。添加已烷(1 ml)，經由CELITE®墊過濾反應混合物，用10 ml EtOAc清洗，濃縮濾液。藉由正相層析純化產生1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙-1-酮(0.057 g, 38%產率)。MS(ESI) *m/z*: 263.08 $(M+H)^+$。

297B. 製備N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基卡肼



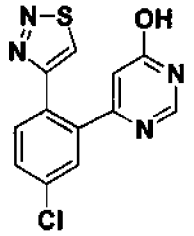
向1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)乙酮(0.057 g, 0.217 mmol)及肼基甲酸乙酯(0.022 g, 0.217 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加2滴濃HCl水溶液。將反應物在75℃下加熱2 h。此後，濃縮反應混合物，以產生呈粗固體之N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基卡肼。MS(ESI) *m/z*: 349.4 $(M+H)^+$。

297C. 製備4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶



向小瓶中之N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基卡肼(0.076 g, 0.217 mmol)添加$SOCl_2$ (0.32 ml, 4.34 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌30 min，然後在60℃下加熱1 h。此後，使溶液冷卻至rt。向反應混合物中添加MeOH並濃縮溶液。藉由反相層析純化殘餘物，以提供呈黃色固體之4-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1,2,3-噻二唑(0.017 g, 26%產率)。MS(ESI) *m/z*: 305.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

297D. 製備6-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]嘧啶-4-醇



向AcOH (2 ml)中之4-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1,2,3-噻二唑(0.059 g, 0.194 mmol)添加48% HBr水溶液(1.1 ml, 9.68 mmol)並將溶液在85℃下加熱1 h，然後冷卻至rt。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHO_3$水溶液、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以產生呈灰白色固體之6-(5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.053 g, 94%產率)。MS(ESI) *m/z*: 291.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=0.7 Hz, 1H)。

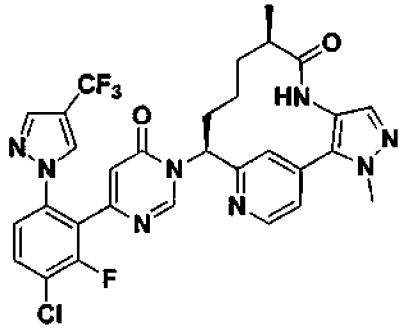
297E. 製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

根據實例56中所述之程序，藉由使用如在中間體30中所述製備之(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及6-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]嘧啶-4-醇來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.006 g, 7.7%)，MS(ESI) *m/z*: 609.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD 5 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 6H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.65

(m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.63 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.80 min，純度> 96%；凝血因子XIa Ki = 1.6 nM，血漿激肽釋放素Ki = 520 nM。

實例298

製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



298A. 製備4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

以與實例238C中所述之程序類似之方式，藉由用4-(三氟甲基)-1H-吡唑(37.3 mg, 0.274 mmol)替代1H-吡唑-4-甲腈來製備4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1 H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(42 mg, 25%產率)。MS(ESI) *m/z*: 373.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

298B. 製備6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1 H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

以與如在中間體18C中所述之針對製備1-[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈所述之程序類似之方式，藉由用4-(3-氯-2-氟

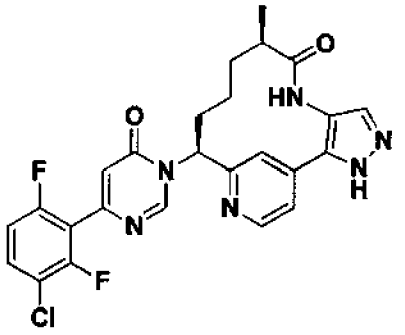
-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.042 g, 0.113 mmol)替代1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈來製備6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.017 g, 42.1%產率)。MS(ESI) *m/z*: 359.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.50 (t, *J*=1.1 Hz, 1H)。

298C. 製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(17 mg, 0.047 mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13 mg, 37%產率)。MS(ESI) *m/z*: 641.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.72 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 -7.44 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (m., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 8.81 min，純度= 99%；凝血因子XIa Ki = 3.8 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,200 nM。

實例299

製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



299A. 製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用如在中間體4中所述製備之6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.033 g, 0.137 mmol)及如在中間體19中所述製備之(9*R*,13*S*)-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.057 g, 0.137 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(78 mg, 89%產率)。MS(ESI) *m/z*: 641.6 $[M+H]^+$。

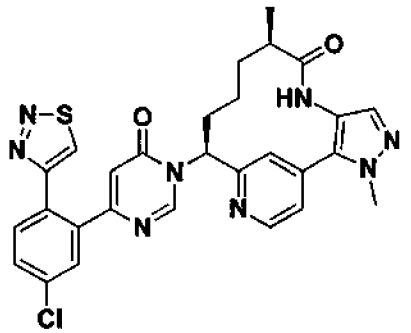
299B. 製備(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽

向(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(78 mg, 0.122 mmol)於DCM (1.6 mL)中之溶液中添加TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應混合物並藉由製備型HPLC純化來純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(70 mg, 0.112 mmol, 92%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.92 - 7.71 (m, 3H), 7.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.30 (br. s., 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.37 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 511.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.47 min，純度= 94.0%；凝血因子XIa Ki = 970 nM。

實例300

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。

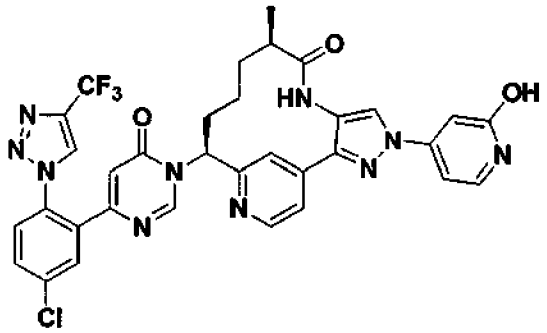


以與實例297中所述之程序類似之方式，使用如在中間體32中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-胺基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二

唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.0072 g, 37.8%)。MS(ESI) *m/z*: 573.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.55 -1.41 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.46 min，純度> 99%；凝血因子XIa Ki = 1.5 nM，血漿激肽釋放素Ki = 280 nM。

實例301

製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

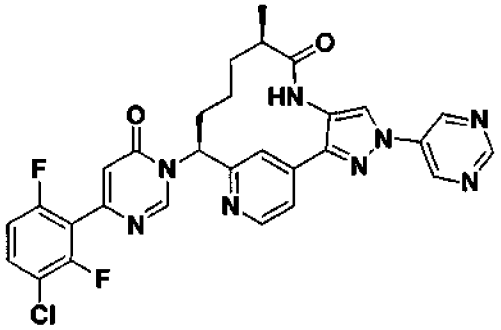


將如在實例323中所述製備之(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.027 mmol)溶解於THF (2 mL)及HCl (500 µl, 6.00 mmol)

中且加熱至70℃並保持16 h。濃縮溶劑。藉由反相層析純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮。(1.1 mg, 6%)。MS(ESI) *m/z*: 703.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.84 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 6.97 - 6.78 (m, 2H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 2H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.94 (d, *J=6.1* Hz, 3H), 0.53 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.58 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 8 nM。

實例302

製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

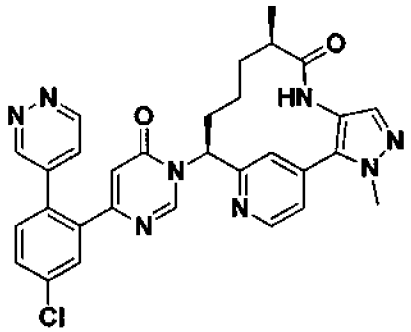


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘嘧啶(24 mg, 0.117 mmol)及如在實例299中所述之(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(30 mg, 0.059

mmol)來製備(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(13.7 mg, 0.019 mmol, 33%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (td, *J*=8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.91 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 589.2 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.64 min，純度= 100.0%；凝血因子XIa Ki = 100 nM，血漿激肽釋放素Ki = 530 nM。

實例303

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嗒嗪-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

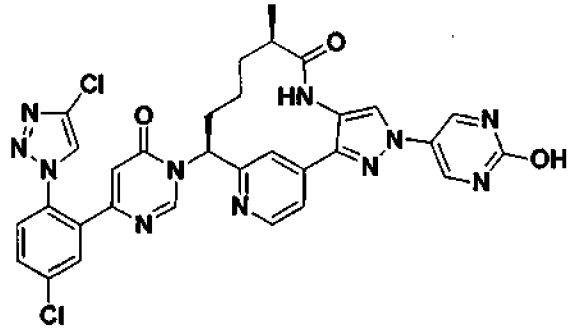


向如在實例211中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.033 mmol)、4-(三丁基錫烷基)嗒嗪(18.01 mg, 0.049 mmol)、CuI (1.24 mg, 6.51 μmol)及CsF (9.88 mg,

0.065 mmol)於ACN (1 ml)中之脫氣溶液中添加$Pd(Ph_3P)_4$ (3.76 mg, 3.25 μmol)。在45℃下攪拌2 h後，使反應物冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(嗒嗪-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(14.9 mg, 67%產率)。MS(ESI) *m/z*: 567.35 $(M+H)^+$。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.19 (m, 2H), 9.09 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.50 - 0.32 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.28 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 110 nM，血漿激肽釋放素Ki = 9,300 nM。

實例304

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(2-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

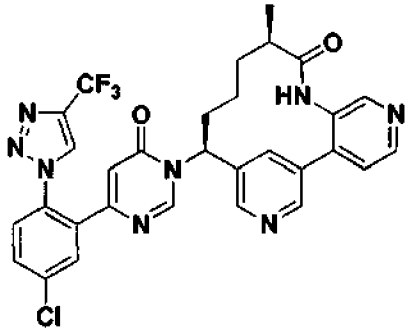


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘嘧啶-2-醇(9.63 mg, 0.043 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三

唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(2-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(2-羥基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.9 mg, 1.032 μmol, 2%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.85 - 8.66 (m, 4H), 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.24 (d, *J*=14.6 Hz, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.50 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 670.2 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.39 min，純度= 90.0%；凝血因子XIa Ki = 0.17 nM，血漿激肽釋放素Ki = 14 nM。

實例305

製備(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



305A. 製備(S)-(1-(5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

向5,5,5',5'-四甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環己烷) (2.9 g, 12.84 mmol)及(*S*)-(1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.0 g, 9.17 mmol)於甲苯(38.8 mL)中之溶液中添加KOAc (2.70 g, 27.5 mmol)及Pd (dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$加成物(0.599 g, 0.733 mmol)。將反應物用Ar吹掃10 min，然後在90℃下加熱12 h。用EtOAc稀釋反應混合物，然後經由CELITE®過濾。用水、鹽水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。MS(ESI) *m/z:* 293 $(M-C_6H_{10}+H)^+$。

305B. 製備(S)-(1-(3'-胺基-[3,4'-聯吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

將(*S*)-(1-(5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 4.16 mmol)、4-溴吡啶-3-胺(0.72 g, 4.16 mmol)、4 M $NaHCO_3$ (3.12 mL, 12.49 mmol)添加至二噁烷(5 mL)中並用Ar吹掃。在15 min後，添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.241 g, 0.208 mmol)並將混合物在90℃下加熱過夜。用水(100 ml)稀釋反應混合物並用EtOAc (2 × 50 ml)萃取，用鹽水洗滌，乾燥並蒸發為黑色油且繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 341.2 $(M+H)^+$。

305C. 製備((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[3,4'-聯吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

使EtOAc (43.8 ml)中之(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.576 g, 5.76 mmol)、(S)-(1-(3'-胺基-[3,4'-聯吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.4 g, 4.11 mmol)、吡啶(0.998 ml, 12.34 mmol)冷卻至0℃。添加T3P® (50 wt%，於EtOAc中) (5.23 g, 8.23 mmol)並使溶液逐漸達到rt。在3 h後，濃縮反應混合物並藉由使用EtOAc及MeOH作為溶析劑之正相層析純化殘

餘物，以產生呈棕色油之((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[3,4'-聯吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(747 mg, 43%)。MS(ESI) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHZ, $CDCl_3$) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 3H), 3.71 (d, J=11.0 Hz, 3H), 3.09 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 9H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

305D. 製備N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

將((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯醯胺基)-[3,4'-聯吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.747 g, 1.768 mmol)及pTsOH (0.689 g, 3.62 mmol)添加至EtOAc (1040 mL)中並在用Ar吹掃之同時加熱至60℃。在1 h後，添加第二代格拉布觸媒(0.600 g, 0.707 mmol)並將混合物在60℃下攪拌過夜。用飽和$NaHCO_3$ (150 mL)淬滅反應並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由以DCM及MeOH作為溶析劑之正相層析純化粗材料，以產生呈褐色固體之N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.180 g, 25.8%產率)。MS(ESI) *m/z*: 395.2 $(M+H)^+$。

305E. 製備N-[(10R,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯

將PtO_2 (10.36 mg, 0.046 mmol)添加至N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,17-三氮雜三環[l 3.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.180 g, 0.456 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中且經受H_2氣氛(55 psi)。在3 h後，經由CELITE®塞過濾懸浮液並濃縮濾液且繼續進行下一反應。MS(ESI) *m/z*: 397.2 $(M+H)^+$。

305F. 製備(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

在rt下將TFA (0.70 mL, 9.08 mmol)添加至N-[(10R,14S)-10-甲基-9-側氧基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.180 g, 0.454 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。在2 h後，將反應混合物濃縮至乾燥。在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配殘餘物。用EtOAc (2×)萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以產生呈棕色膜之(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.037 g, 27.5%)。MS(ESI) *m/z*: 297.2 $(M+H)^+$。

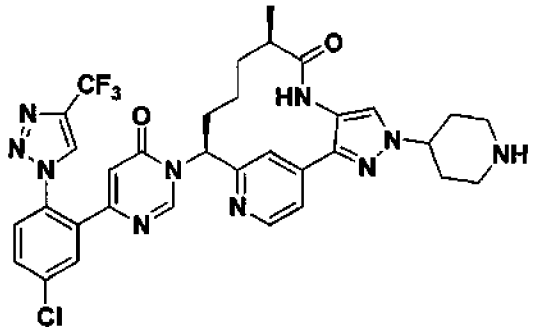
305G. 製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽

以與實例56類似之方式，使用(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮及如在中間體15中所述製備之6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮雜三環

[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮，雙三氟乙酸鹽(5.2 mg, 11%)。MS(ESI) *m/z*: 621.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.51 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 3H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.96 min，純度= 93%；凝血因子XIa Ki = 0.17 nM，血漿激肽釋放素Ki = 25 nM。

實例306

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

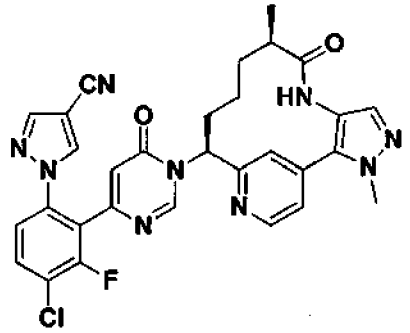


將如在實例101中所述製備之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020 g, 0.035 mmol)、4-碘六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(11 mg, 0.035 mmol)、Cs_2CO_3 (0.023 g, 0.069 mmol)及DMF (2 mL)添加至具有Teflon隔片密封蓋之小瓶中。將混合物加熱至100℃並保持12 h，此時使其冷卻至rt並添加DCM (2 mL)及TFA (1 mL)且在rt下攪拌1 h。然後濃縮反應物並藉由反相層析

純化，以產生(9*R*,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3 mg, 14%)。MS(ESI) *m/z*: 659.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 - 9.30 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.05 - 5.85 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.70 - 0.49 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.31 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 700 nM。

實例307

製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

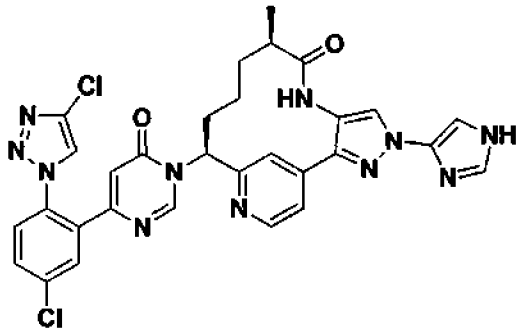


以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由用如在實例238C中所述製備之1-(4-氯-3-氟-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2 mg, 6.34 μmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇來製備1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫

嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈三氟乙酸鹽(2 mg, 43%產率)。MS(ESI) *m/z*: 598.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 - 8.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 (td, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.71 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.58 min，純度= 97.1%；凝血因子XIa Ki = 2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 1,500 nM。

實例308

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

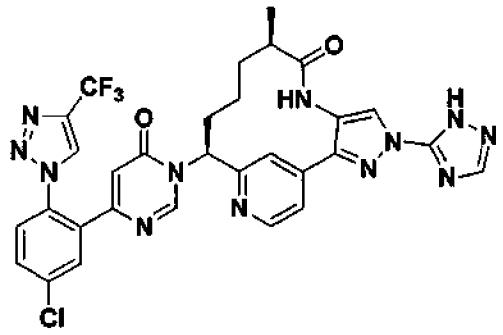


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑(18.9 mg, 0.043 mmol)且之後使用DCM中之50% TFA及Et_3SiH作為清除劑去保護來製備(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環

[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(3.3 mg, 3.5 μmol, 7%產率)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 3H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 6.41 (s, 1H), 6.11 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.88 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.31 (d, *J*=12.3 Hz, 2H), 2.09 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.11 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.92 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 642.2 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 5.74 min，純度= 80.0%；凝血因子XIa Ki = 1.9 nM，血漿激肽釋放素Ki = 180 nM。

實例309

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

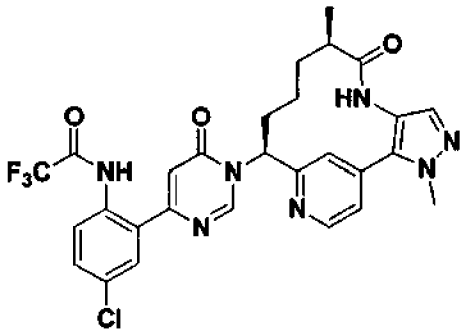


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用5-碘-1H-1,2,4-三唑來製備呈淺棕色粉末之(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(9 mg, 33%)。MS(ESI) *m/z*: 643.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36

(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.81 -1.68 (m, 1H), 1.65- 1.52 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=11.8 Hz, 2H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 6.27 min，純度= 95%；凝血因子XIa Ki = 3 nM，血漿激肽釋放素Ki = 220 nM。

實例310

製備N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



310A. 製備N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

將TEA (0.71 ml, 5.09 mmol)添加至如在中間體8A中所述製備之4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1 g, 4.24 mmol)及TFAA (0.72 ml, 5.09 mmol)於DCM (25 ml)中之溶液中。在rt下攪拌1 h後，用DCM稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。獲得呈黃色固體之N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.4 g, 99%產率)。MS(ESI) *m/z*: 332.0 $(M+H)^+$。

310B. 製備N-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

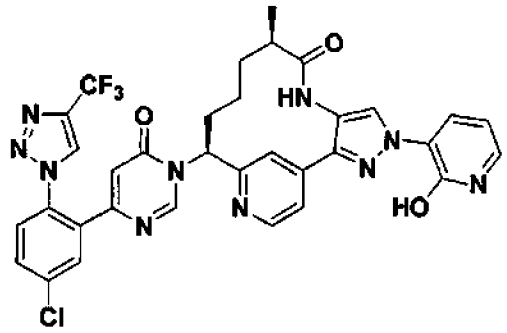
使N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.4 g, 4.22 mmol)於HOAc (10 ml)及48% HBr水溶液(2.39 ml, 21.10 mmol)中之透明黃色溶液升溫至60℃並保持3 h，然後冷卻至rt，並濃縮反應物。將EtOAc (約400 ml)添加至殘餘物，之後添加飽和$NaHCO_3$。分離各層並用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物懸浮於DCM中並過濾出固體。藉由正相層析純化濾液，以提供呈白色固體之N-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.095 g, 7%產率)。MS(ESI) *m/z*: 318.0 $(M+H)^+$。

310C. 製備N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺三氟乙酸鹽

以與實例56中所述之程序類似之方式，藉由使用N-(4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.095 g, 0.301 mmol)來製備N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺三氟乙酸鹽(0.113 g, 63%產率)。MS(ESI) *m/z*: 600.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 5.95 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.30 (m, 2H), 0.91 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.58 - 0.39 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.82 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 1.7 nM，血漿激肽釋放素Ki = 180 nM。

實例311

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

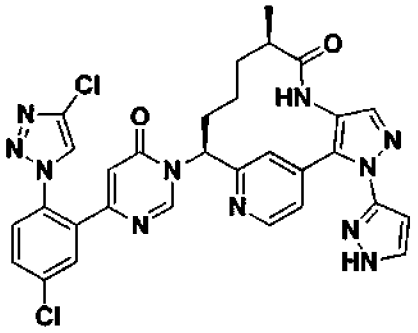


將如在實例319中所述製備之(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.02 g, 0.027 mmol)溶解於THF (2 mL)及濃HCl (500 µl, 6.00 mmol)中，且加熱至70℃並保持16 h。使反應物冷卻至rt並濃縮溶液。藉由反相層析純化殘餘物，以產生(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-羥基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(15 mg, 64%).MS(ESI) *m/z*: 703.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.48 (dd, *J*=6.6, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J*=7.4, 6.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.16 - 6.04 (m, 1H), 2.91 -2.77 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.85

(m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT = 7.36 min，純度= 97.6%；凝血因子XIa Ki = 19 nM，血漿激肽釋放素Ki = 800 nM。

實例312

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

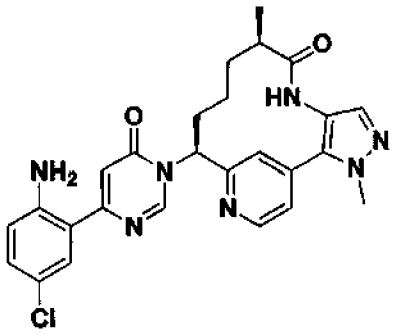


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑(18.9 mg, 0.043 mmol)且之後使用DCM中之50% TFA及Et_3SiH作為清除劑去保護來製備(9*R*,13*S*)13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽，以產生(9*R*,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5.3 mg, 3.5 μmol, 7%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.24 - 6.96 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.80 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.29 (br. s., 1H), 1.92 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.48 (d,

J=9.8 Hz, 1H), 1.30 (br. s., 1H), 1.14 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.97 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 642.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.48 min，純度= 99.0%；凝血因子XIa Ki = 28 nM，血漿激肽釋放素Ki = 720 nM。

實例313

製備(9R,13S)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

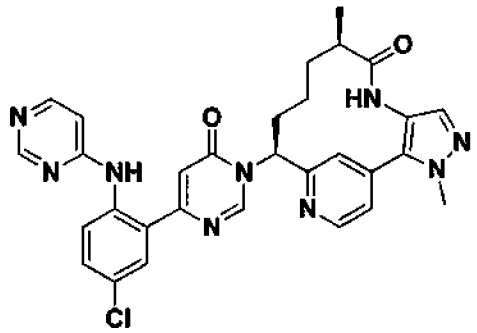


向如在實例310中所述製備之N-(4-氯-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.111 g, 0.185 mmol)於MeOH (2 ml)中之溶液中添加MeOH中之1.25 M HCl (0.5 ml, 0.625 mmol)。在75℃下攪拌1 h後，使反應物冷卻至rt，濃縮並凍乾過夜，以產生呈黃色固體之(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽(0.1 g, 94%產率)。藉由反相層析純化10 mg此材料，以提供(9R,13S)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽。MS(ESI) *m/z*: 504.4 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.95 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.59 - 1.34 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.69 - 0.54 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B)：RT = 1.45 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 57 nM，血漿激肽釋放素Ki = 2,400 nM。

實例314

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

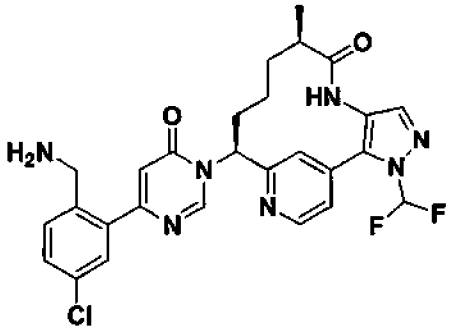


將(9*R*,13*S*)-13-[4-(2-胺基-5-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮鹽酸鹽(0.01 g, 0.017 mmol)、如在實例313中所述製備之4-溴嘧啶鹽酸鹽(6.78 mg, 0.035 mmol)於EtOH (1 ml)中之混合物在150℃下微波處理30 min，冷卻至rt並濃縮。藉由反相層析純化提供(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)胺基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(6.3 mg, 45%產率)。MS(ESI) *m/z*: 582.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR

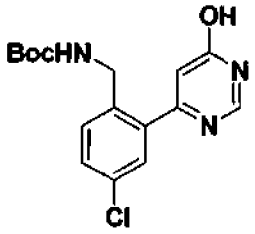
(500MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.85 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.71 - 0.56 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.16 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 6,000 nM。

實例315

製備(9R,13S)-13-{4-[2-(胺基甲基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



315A. 製備4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苄基胺基甲酸第三丁基酯



將2-溴-4-氯苄基胺基甲酸第三丁基酯(0.78 g, 2.43 mmol)置於微波小瓶中且溶解於二噁烷(10 ml)中，並將溶液用Ar吹掃0.5 h。然後向此溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.93 g, 3.64 mmol)，之後添加KOAc (0.64 g, 6.56 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$

加成物(0.06 g, 0.07 mmol)並密封反應物。將微波小瓶在80℃下加熱過夜。LCMS確認形成期望硼酸鹽/酮酸且使反應物冷卻至rt。向其中添加氯甲氧基嘧啶(0.351 g, 2.43 mmol)，之後添加2 M Na_2CO_3水溶液(3.04 ml)並將反應混合物用Ar吹掃0.5 h，之後添加$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$加成物(0.06 g, 0.07 mmol)且再次密封反應物。將反應物在120℃下加熱1 h，然後冷卻至rt並用水淬滅反應(100 ml)。用EtOAc (2 × 200 ml)萃取有機物，乾燥並蒸發為黑色油。經由40 g矽膠ISCO管柱純化且用Hex:EtOAc溶析，產生呈油性物質之純淨產物。LCMS *m/z* = 350.08 $(M+H)^+$。

315B. 製備4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苄基胺基甲酸第三丁基酯

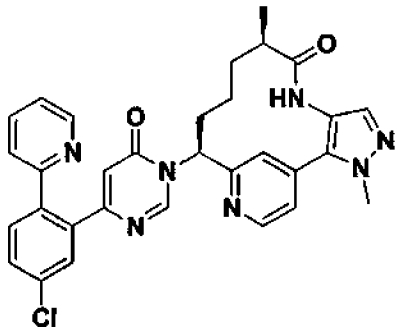
將4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苄基胺基甲酸第三丁基酯置於小瓶中並向其中添加AcOH (1 ml)，之後添加48% HBr水溶液(0.1 ml)，密封並在80℃下加熱1 h。LCMS確認產物峰及336 $(M+H)^+$之質量。冷卻溶液並在N_2流下濃縮為油性物質，且添加二噁烷(3 ml)，此時固體沈澱。傾析溶液並將殘餘物溶解於DMF (3 ml)中且轉移至二噁烷(2 ml)溶液中。向其中添加Boc_2O (0.1 g)，之後添加TEA (2 ml)並將溶液在rt下攪拌過夜。向此溶液中添加NaOH溶液(1N, 5 ml)且將反應物在rt下攪拌0.5 h。此後，用EtOAc (2 × 50 ml)萃取反應混合物。經$MgSO_4$乾燥合併有機層，過濾並濃縮為深棕色油。經由使用MeOH/水/TFA梯度之製備型HPLC純化，提供4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苄基胺基甲酸第三丁基酯(0.05 g)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 - 8.32 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS *m/z* = 236.1 $(M+H)^+$。

315C. 製備(9R,13S)-13-{4-[2-(胺基甲基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

經由使用實例56中所述之HATU、DBU偶合方法偶合N-{[4-氯-2-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基]甲基}胺基甲酸酯(0.005 g, 0.015 mmol)及(9R,13S)-13-胺基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.005 g, 0.015 mmol)來製備呈固體之(9R,13S)-13-{4-[2-(胺基甲基)-5-氯苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4 mg, 42%產率)。MS *m/z* = 554.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 - 9.43 (m, 1H), 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.42 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.08 - 5.91 (m, 1H), 4.19 -3.94 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 2H), 1.57 - 1.30 (m, 2H), 0.97 - 0.74 (d 3H), 0.53 - 0.27 (m, 1H)。分析型HPLC (方法B) RT = 1.17 min，純度= 96%：凝血因子XIa Ki = 43 nM，血漿激肽釋放素Ki = 4,900 nM。

實例316

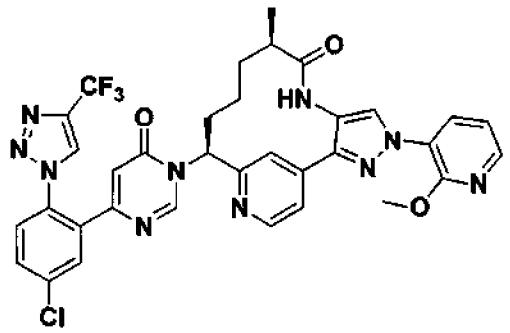
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



以與實例303中所述之程序類似之方式，藉由用2-(三丁基錫烷基)吡啶(17.96 mg, 0.049 mmol)替代4-(三丁基錫烷基)嗒嗪來製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(13.3 mg, 51%產率)，且反應時間為在45℃下2 h，然後在90℃下6 h。MS(ESI) *m/z*: 566.15 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.52 - 0.33 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.12 min, 100%純度；凝血因子XIa Ki = 350 nM。

實例317

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

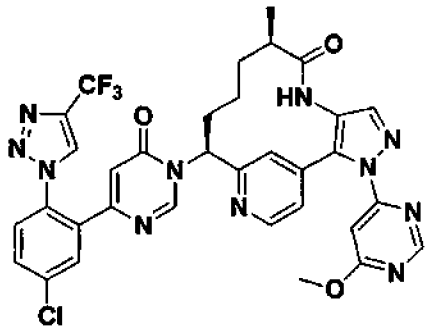


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用3-碘-2-甲氧基吡啶(39 mg, 0.164 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.05 g, 0.082 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮，以產生呈淡綠色固體之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(49 mg, 71%產率)。MS(ESI) *m/z*: 717.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10 - 5.95 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.63 -1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.69 - 0.45 (m, 1H)。分析型HPLC (方法

A)：RT = 10.02 min，純度= 99.2%；凝血因子XIa Ki = 18 nM，血漿激肽釋放素Ki = 850 nM。

實例318

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

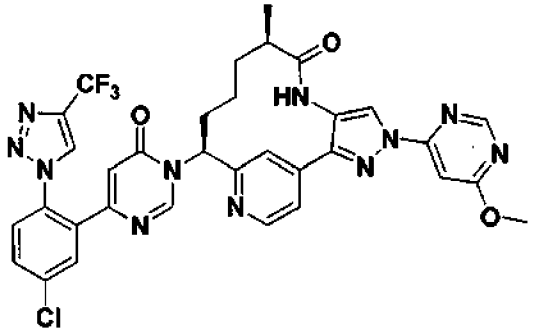


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用4-碘-6-甲氧基嘧啶(19.35 mg, 0.082 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(50 mg, 0.082 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(0.83 mg, 0.908 μmol, 1%產率)作為次要產物。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.46 (br. s., 2H), 1.34 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.24 (s,

1H)。MS(ESI) *m/z:* 718.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.47 min，純度= 91.0%；凝血因子XIa Ki = 280 nM，血漿激肽釋放素Ki = 5,200 nM。

實例319

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

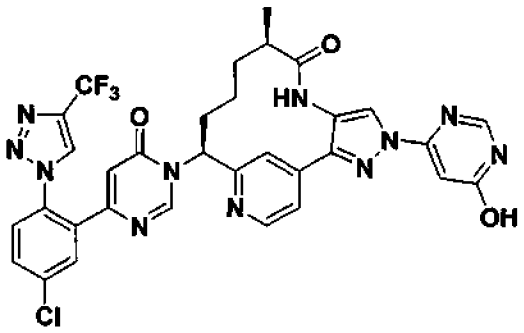


以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用4-碘-6-甲氧基嘧啶(19.35 mg, 0.082 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(50 mg, 0.082 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7, 15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5.5 mg, 6.28 μmol, 7%產率)作為主要產物。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.79 -8.73 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 2.30 (t, *J*=12.7

Hz, 2H), 2.06 (t, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.10 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.84 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 718.3 $[M+H]^+$。分析型HPLC (方法A)：RT = 9.90 min，純度= 95.0%；凝血因子XIa Ki = 4 nM，血漿激肽釋放素Ki = 100 nM。

實例320

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-羥基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

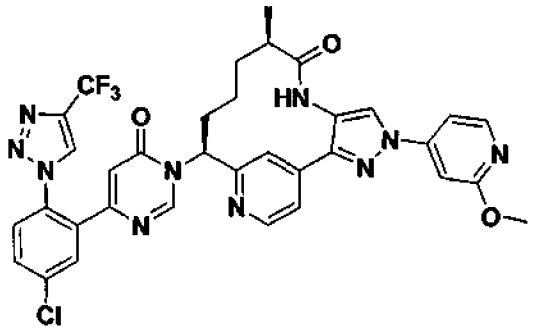


以與實例296中所述之程序類似之方式來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(6-羥基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸鹽(5.4 mg, 6.47 μmol, 26%產率)。^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) δ 8.85 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 2.86 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 3H), 1.09 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.86 (br. s., 1H)。MS(ESI) *m/z:* 704.5 $[M+H]^+$。分析型

HPLC (方法A)：RT = 7.47 min，純度= 98.0%；凝血因子XIa Ki = 0.2 nM，血漿激肽釋放素Ki = 39 nM。

實例321

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



以與實例216中所述之程序類似之方式，藉由使用4-碘-2-甲氧基吡啶(39 mg, 0.164 mmol)及如在實例196中所述之(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.05 g, 0.082 mmol)來製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(4 mg, 6%)。MS(ESI) *m/z*: 717.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.62 (dd, *J*=18.3, 4.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 2.81 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=18.9 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42

(br. s., 1H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法C)：RT = 1.81 min，純度= 100%；凝血因子XIa Ki = 0.6 nM，血漿激肽釋放素Ki=17nM.

製備實例322至352

以下化合物係以類似方式使用以下程序製得：將試劑稱重至BIOTAGE® 0.5 - 2 mL微波小瓶中。製造原液以供添加試劑：將472.9 mg核心溶解於18.6 mL 1,4-二噁烷(0.04 M)中。將265.7 mg碳酸鉀溶解於6.2 mL水(0.3 M)中。經由ArgoScoop向含有試劑之每一微波小瓶中添加Si-DPP-Pd (12.40 mg, 3.72 μmol)、0.600 mL核心溶液及0.200 mL碳酸鉀溶液。將反應列隊以在BIOTAGE®起始器(400 W)上在120℃下運行微波30 min，其中預攪拌10秒並使用固定保持時間。

在微波運行完成後，濃縮反應混合物，然後再溶解於1.8 mL DMF中並經由45 μM注射器過濾器過濾。以以下條件經由製備型LC/MS純化所得透明溶液：管柱：XBridge C18, 19 × 100 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含有0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含有0.1%三氟乙酸；梯度：40-80% B經10 min，然後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min。合併含有期望產物之部分且經由離心蒸發來乾燥。**每一反應之梯度端視化合物之極性而變化。

基於以下方法來指定化合物純度。

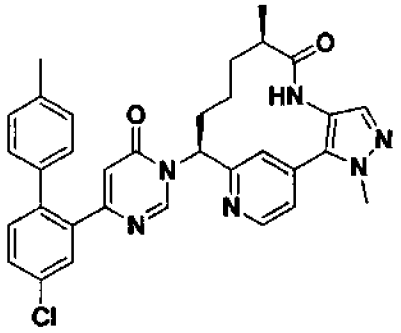
方法A：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含有10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含有10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3 min，然

後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；檢測：UV，在220 nm下。

方法B：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含有0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含有0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0-100% B經3 min，然後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min；檢測：UV，在220 nm下。

實例322

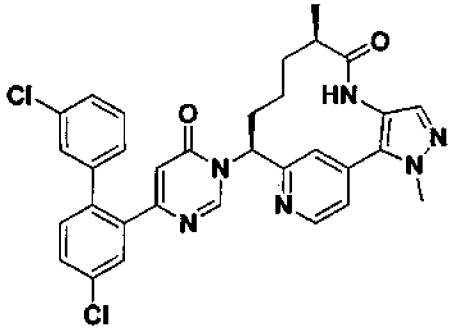
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 579.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.81 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.41 -0.26 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT =2.02 min，純度=98.7%；凝血因子XIa Ki=180 nM。

實例323

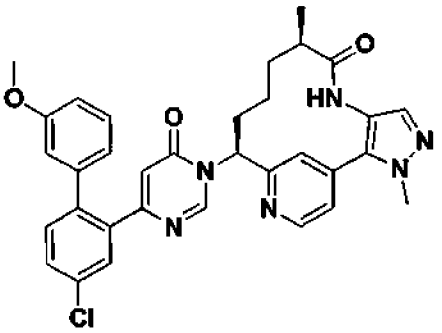
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 599.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, *J*=5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.79 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.27 -2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.81 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.43 - 0.29 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A)：RT =2.03 min，純度=94.8%；凝血因子XIa Ki = 7,500 nM。

實例324

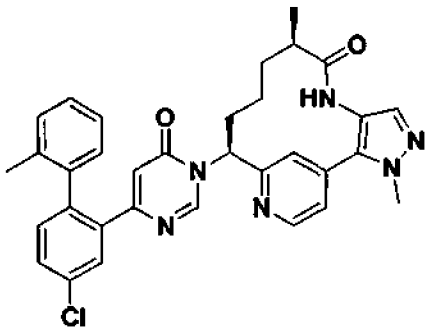
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲氧基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 595.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.78 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.44 -1.34 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.81 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.43 - 0.29 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.91 min，純度=97.5%；凝血因子XIa Ki = 550 nM。

實例325

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

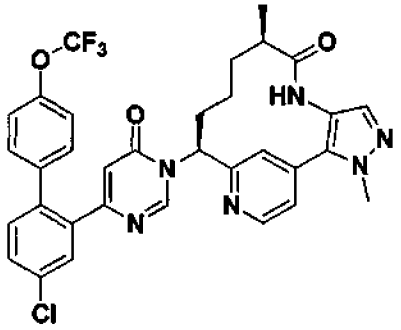


MS(ESI) *m/z*: 579.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H),

7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 2H), 4.00 (d, *J*=3.1 Hz, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.95 (d, *J*=12.8 Hz, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.31 (m, 1H)；分析型HPLC（方法A）：RT =2.05 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 3,900。

實例326

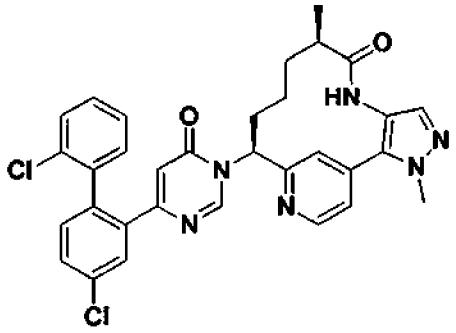
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 649 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.86 -1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.48 -0.34 (m, 1H)；分析型HPLC（方法A）：RT =2.14 min，純度=100%.；凝血因子XIa Ki = 640。

實例327

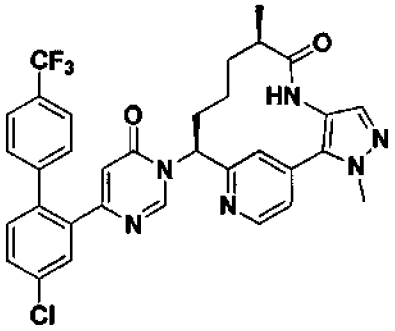
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 599 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 5.93, 5.91 (2s, 1H), 5.84 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.01, 4.00 (2s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.45 - 0.31 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.01 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 3,300 nM。

實例329

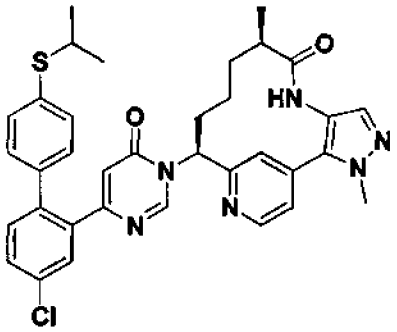
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 633.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 - 0.32 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.09 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 380 nM。

實例330

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(丙-2-基硫基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

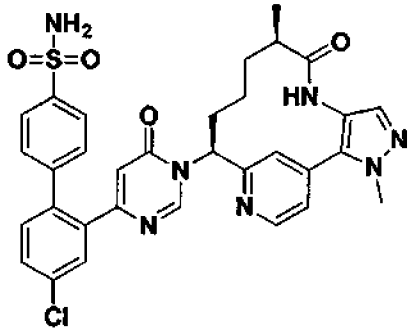


MS(ESI) *m/z*: 639.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.82 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 6H), 0.83 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.42 -

0.28 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.25 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 400 nM。

實例331

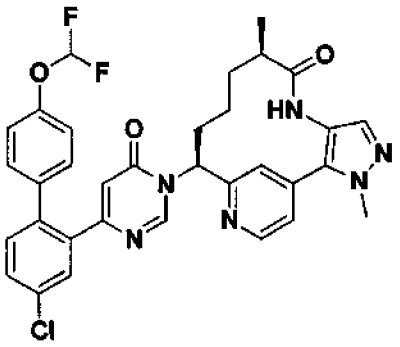
製備4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯-1-磺醯胺



MS(ESI) *m/z*: 644 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.67 -7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 6H), 6.25 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 -0.33 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.54 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 130 nM。

實例332

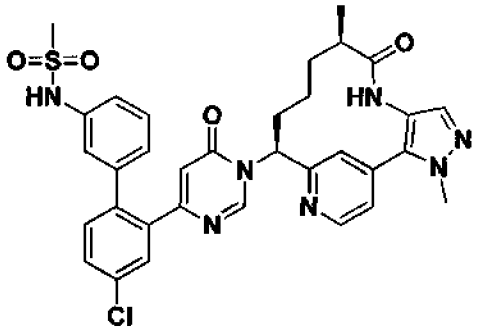
製備(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 631 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 -0.33 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.97 min，純度 =100%；凝血因子XIa Ki = 180 nM。

實例333

製備N-[3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲烷磺醯胺

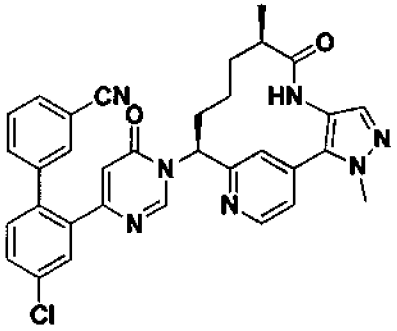


MS(ESI) *m/z*: 658 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.38 -

7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.49 - 0.35 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.68 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1,200 nM。

實例334

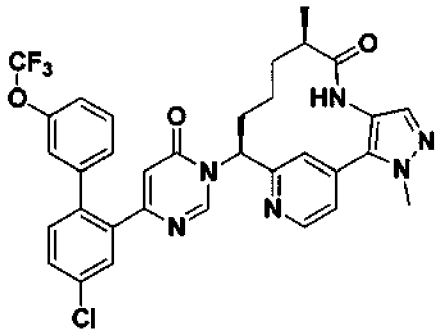
製備3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲腈



MS(ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.68 -7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.36 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.8 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1,600 nM。

實例335

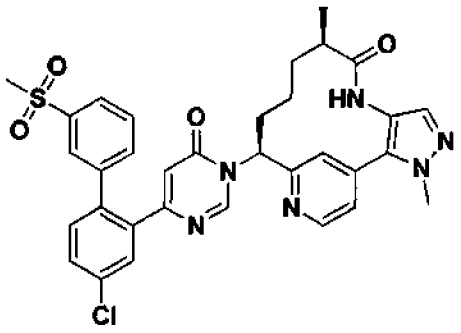
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 649 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=8.1, 3.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.88 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.69 -2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.49 - 0.36 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.13 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 3,700 nM。

實例336

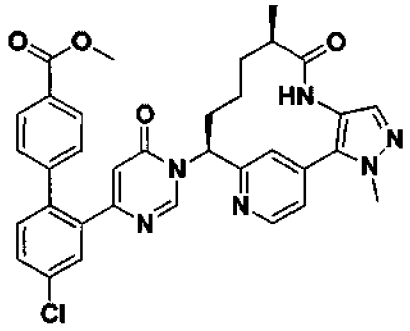
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲烷磺醯基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 643 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24, 9.21 (s, 1H), 9.02, 8.79 (2s, 1H), 8.71 - 8.63 (m, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1H), 8.17 - 7.43 (m, 9H), 7.07, 6.32 (2s, 1H), 5.99 - 5.78 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 3.91, 3.11 (2s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.75 (m, 1H), 1.54 - 1.26 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 3H), 0.55 - 0.35 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.65 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1,200 nM。

實例337

製備4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲基酯

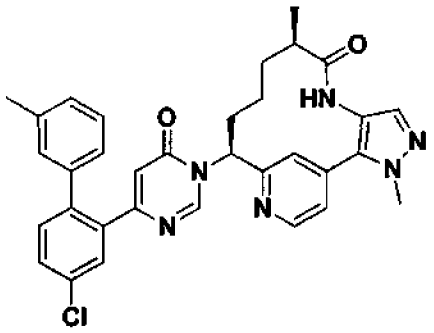


MS(ESI) *m/z*: 623.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.60 -7.56 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H),

3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.42 - 0.25 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.91 min，純度=98.6%；凝血因子XIa Ki = 750 nM。

實例338

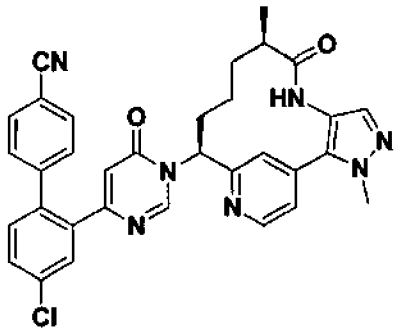
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 579.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 -2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.03 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1,400 nM。

實例339

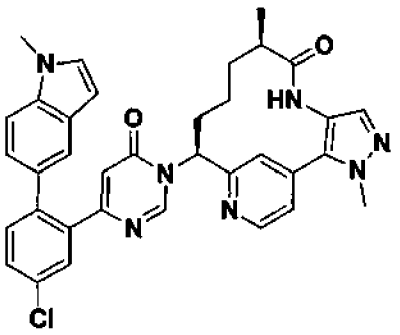
製備4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲腈



MS(ESI) *m/z*: 590.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.69 -7.64 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.33 -2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.49 - 0.33 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.8 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 290 nM。

實例340

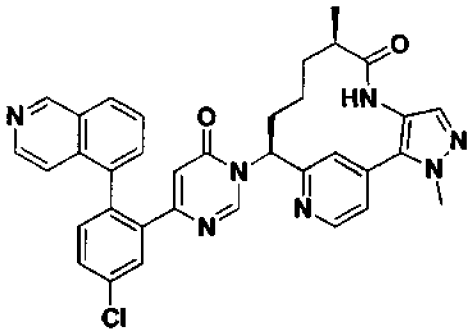
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 618.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, *J*=8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.82 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.37 -1.27 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.45 - 0.32 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.02 min, 純度=100%；凝血因子XIa Ki = 1,300 nM。

實例341

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(異喹啉-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

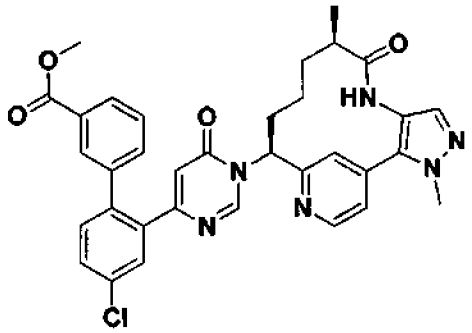


MS(ESI) *m/z*: 616 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 2H), 8.43 (br. s., 1H),

8.24 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.90 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.2, 3.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.63 -2.57 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.41 - 0.28 (m, 1H)；分析型HPLC (方法B)：RT =1.32 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 6,500 nM。

實例342

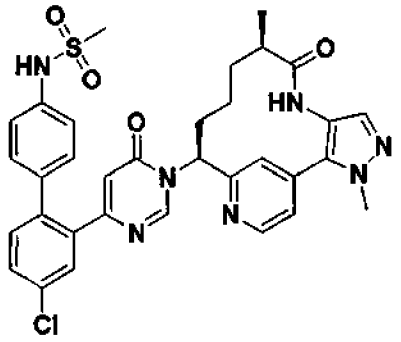
製備3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲基酯



MS(ESI) *m/z*: 623.2 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=S_2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 -2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.36 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.87 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 2,200 nM。

實例343

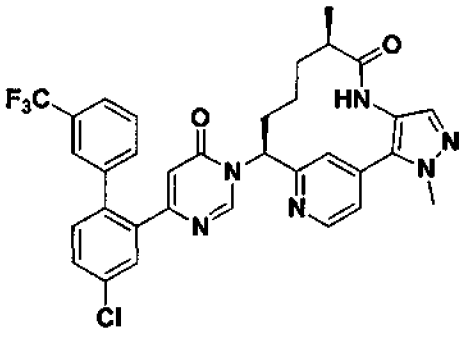
製備N-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲烷磺醯胺



MS(ESI) *m/z*: 657.9 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.53 - 1.28 (m, 2H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.51 - 0.33 (m, 1H)；分析型HPLC (方法B)：RT =1.63 min，純度=97.8%；凝血因子XIa Ki = 450 nM。

實例344

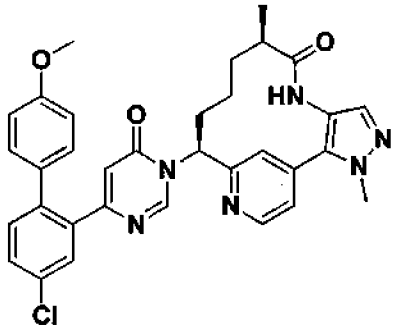
製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 633 $(M+H)^+$；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, *J*=12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 - 0.38 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =2.06 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 4,800 nM。

實例345

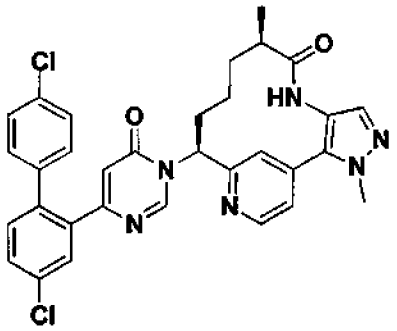
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 595 $(M+H)^+$；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.89 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 350 nM。

實例346

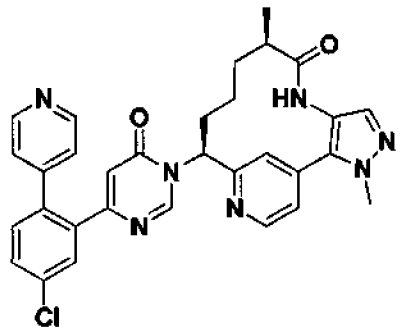
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯苯基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 599 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.39 -1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.49 - 0.34 (m, 1H)；分析型HPLC (方法B)：RT =2 min，純度=95.5%；凝血因子XIa Ki = 220 nM。

實例347

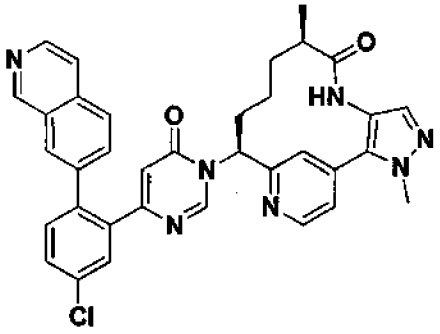
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 566.1 $(M+H)^+$；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 -2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.52 min，純度=98.9%；凝血因子XIa Ki = 2,000 nM。

實例348

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(異喹啉-7-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

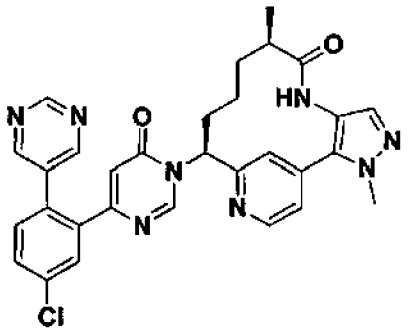


MS(ESI) *m/z*: 616 $(M+H)^+$；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.8

Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.63 -7.56 (m, 3H), 7.53 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.47 - 0.32 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.77 min，純度=94.8%；凝血因子XIa Ki = 260 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,600 nM。

實例349

製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嘧啶-5-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

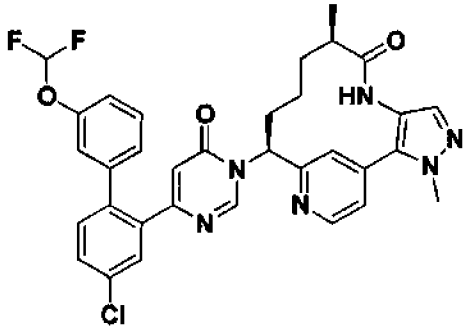


MS(ESI) *m/z*: 567 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHZ, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 3H), 7.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J=6.7* Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H)；分析型HPLC

(方法A)：RT =1.4 min，純度=100%；凝血因子XIa Ki = 16 nM，血漿激肽釋放素Ki = 3,000 nM。

實例350

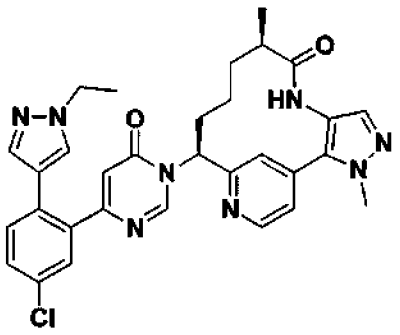
製備2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-側氧基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙基酯



MS(ESI) *m/z*: 631.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 6H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.99 min，純度=96.9%；凝血因子XIa Ki = 600 nM。

實例351

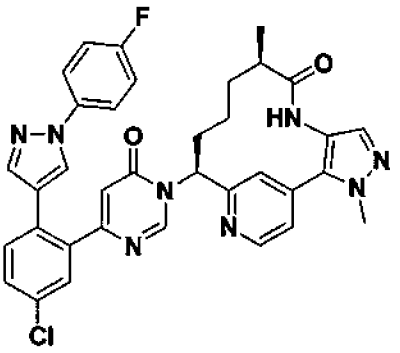
製備(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



MS(ESI) *m/z*: 583.1 $(M+H)^+$；^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.55 min，純度=95.5%；凝血因子XIa Ki = 96 nM。

實例352

製備(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮雜三環[12.3.1.$0^{2,6}$]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



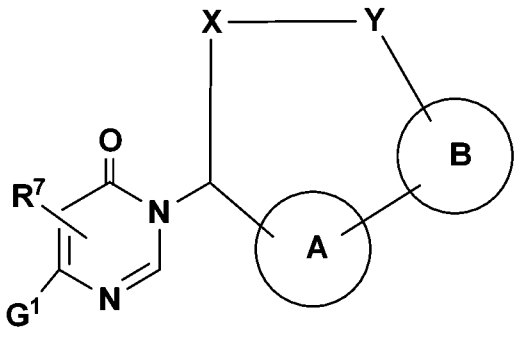
MS(ESI) *m/z*: 649.3 $(M+H)^+$；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.36

(t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.94 -1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.51 -0.38 (m, 1H)；分析型HPLC (方法A)：RT =1.99 min，純度 =100%；凝血因子XIa Ki = 7 nM。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，



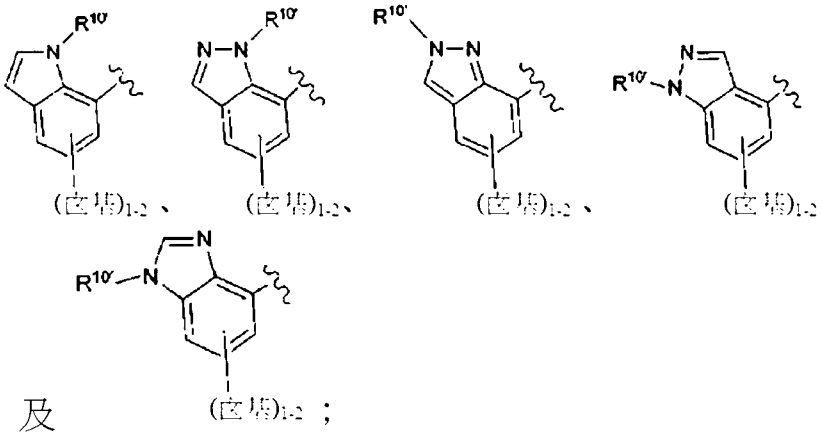
(I)

其中：

環A獨立地選自6員芳基及5至6員雜環基，其中該等芳基及雜環基未經取代或在化合價容許之情況下經一或多個R^4取代；

環B係未經取代或在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環基或包含碳原子及1至4個選自N、NR^{3c}、O及$S(O)_p$之雜原子且未經取代或在化合價容許之情況下經一或多個R^3取代之5至10員雜環基；

G^1係選自



及

；

X獨立地選自C_{4-8}伸烷基及C_{4-8}伸烯基，其中該等伸烷基及伸烯基經R^1及R^2取代；或者該等伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經以下基團替代：O、C=O、$S(=O)_p$、$S(=O)_pNH$、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自$-CHR^{13}NH-$、$-NHC(=O)-$、$-C(=O)NH-$、$-S(=O)_pNH-$、$-NHS(=O)_p-$及C_{1-2}伸烷基；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、鹵烷基、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^6取代)、羥基及烷氧基(未經取代或經R^6取代之)及未經取代或經R^6取代之C_{3-6}環烷基；或，在R^1及R^2附接至相同碳原子時，其一起形成側氧基或C_{3-6}環烷基；或，在R^1及R^2附接至彼此毗鄰之碳原子時，其一起形成鍵或碳環基；

R^3獨立地選自H、NO_2、=O、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、C_{2-4}烯基(未經取代或經R^6取代)、C_{2-4}炔基(未經取代或經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9CH(N-CN)NHR^5$、$-(CH_2)_n-NR^9CH(NH)NHR^5$、$-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$、$-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n-$4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；或，該雜環基上之兩個毗鄰R^3基團可形成未經取代或經R^6取代之環；

R^{3c}獨立地選自H、D、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$-C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、NH_2、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、$-CH_2OH$、$-C(=O)OH$、$-CH_2C(=O)OH$、$-CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(=O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(未經取代或經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；或者，R^5及R^5與二者同時附接之氮原子一起形成未經取代或經R^6取代之雜環；

R^6獨立地選自H、D、$-(CH_2)_n-OH$、=O、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及-O-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、烷氧基、鹵素、胺基、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}烷基；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)、鹵素、$-(CH_2)_nCN$、NO_2、=O、$-C(=O)NR^{12}R^{12}$、$-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$-Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-S(=O)_pNR^{12}R^{12}$及$-C(=NOH)NH_2$；

$R^{10'}$獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)及$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、未經取代或經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成未經取代或經C_{1-4}烷基取代之雜環；

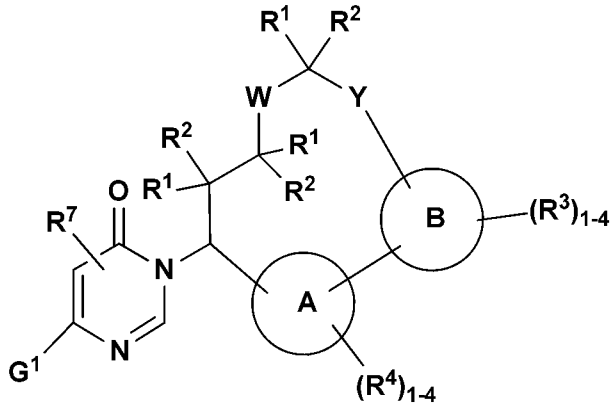
R^{13}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_{1-4}烷基)$、$-C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$、$-C(=O)O(C_{1-4}鹵烷基)$、$-CH_2C(=O)OH$、$-CH_2C(=O)O(C_{1-4}烷基)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)$、$-C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$及$-C(=O)NH(C_{1-4}烷氧基)$；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIa)：



(IIa)，

其中：

W獨立地選自$(CR^1R^2)_{1-2}$、-O-、-NH-及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自$-CHR^{13}NH-$、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、羥基及烷氧基(未經取代或經R^6取代)及未經取代或經R^6取代之C_{3-5}環烷基；

R^3獨立地選自H、=O、鹵素、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$及$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$；

R^{3c}獨立地選自H、D、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、$-(CH_2)_{0-2}-OH$、$-C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^4獨立地選自H、OH、鹵素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(=O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(未經取代或經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、C_{3-10}碳環基及4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^6獨立地選自H、D、OH、=O、$-(CH_2)_nNH_2$、$-(CH_2)_nCN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、羥基、鹵素、C_{1-2}鹵烷基及C_{1-2}烷基；

R^9係H或C_{1-6}烷基；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)、F、Cl、Br、$-(CH_2)_nCN$、NO_2、=O、$-C(=O)NR^{12}R^{12}$、$-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}$烷基$)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$-S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

$R^{10'}$獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、芳基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(未經取代或經R^{11}取代)及-$(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、未經取代或經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成未經取代或經C_{1-4}烷基取代之雜環；

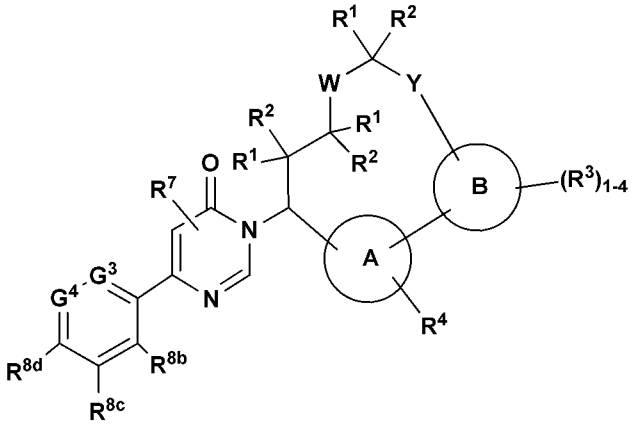
R^{13}在每次出現時獨立地選自H、CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)及-C(=O)NH_2(C_{1-4}烷氧基)；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIb)：



(IIb)，

其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

環B係包含碳原子及1至4個選自N、NR^{3c}、O及$S(O)_p$之雜原子之5至10員雜環基或5至6員雜環基；

Y獨立地選自$-CH_2NH-$、$-NHC(=O)-$及$-C(=O)NH-$；

G^3係CR^{8a}；

G^4係CR^{8e}；

R^1及R^2獨立地選自H、D、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、鹵素、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

R^{3c}獨立地選自H、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、$-(CH_2)_{1-2}-OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；

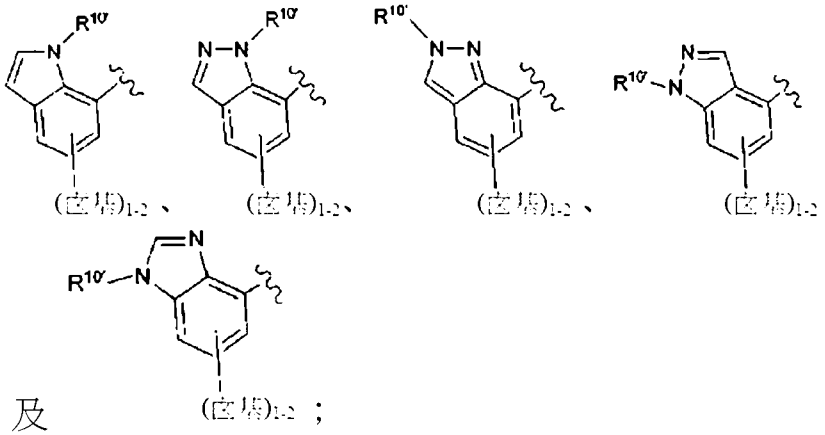
R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、$-C(=O)NH_2$、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^5獨立地選自H及未經取代或經鹵素及羥基取代之C_{1-4}烷基；

R^6獨立地選自H、D、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基未經取代或經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl、Br、CF_3及CH_3；

R^{8a}及R^{8e}形成選自以下之稠合雜環基



及 ；

R^{8b}獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H、F及Cl；

R^{8d}獨立地選自H、F及Cl；

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$CONR^{12}R^{12}$、$-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

$R^{10'}$獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)及$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n-OH$、C_{3-6}環烷基及苯基；

R^{12}在每次出現時獨立地選自H、未經取代或經R^{11}取代之C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成未經取代或經C_{1-4}烷基取代之雜環；

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

環B係包含碳原子及1至4個選自N及NR^{3c}之雜原子之5至6員雜芳基；

R^3獨立地選自H、鹵素、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、CN、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^5$及$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$；

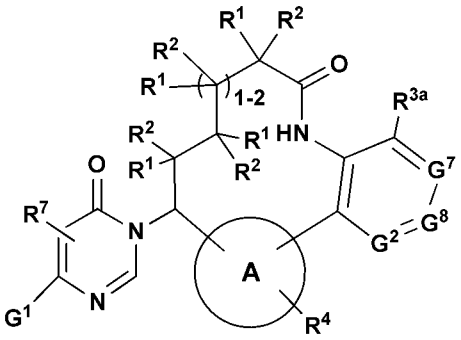
R^5獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^6獨立地選自H、$-(CH_2)_n-OH$、=O、NH_2、$-(CH_2)_n-CN$、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基未經取代或經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl、Br及甲基。

【請求項5】

如請求項2之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIIb)：



(IIIb)，

其中：

環A獨立地選自苯基及5至6員雜環基；

G^2獨立地選自N及CR^{3b}；

G^7獨立地選自N及CR^3；

G^8獨立地選自N及CR^3；

前提係G^2、G^7及G^8中之至少一者非為N；

R^1及R^2獨立地選自H、鹵素、CF_3、C_{1-6}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、鹵素、鹵烷基、C_{1-4}烷基(未經取代或經R^6取代)、C_{2-4}烯基(未經取代或經R^6取代)、CN、NO_2、$-(CH_2)_n-OR^5$、$-(CH_2)_n-NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$、$-(CH_2)_n-NHCH(N-CN)NHR^5$、$-(CH_2)_n-NHCH(NH)NHR^5$、$-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$、未經取代或經$R^{11}$取代之$-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$、$-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$、未經取代或經$R^{11}$取代之$-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；或，該等碳環基及雜環基上之兩個毗鄰R^3基團可形成未經取代或經R^6取代之環；

R^{3a}獨立地選自H及鹵素；

R^{3b}獨立地選自H、鹵素、甲基及CN；

R^4獨立地選自H、OH、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CF_3、CN、C_{3-6}環烷基、芳基及5至6員雜環基，其中該等環烷基、芳基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^5獨立地選自H、C_{1-4}烷基(未經取代或經鹵素、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、經取代胺基取代)、$-(CH_2)_n-C_{3-10}$碳環基及$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等碳環基及雜環基未經取代或經R^6取代；

R^6獨立地選自$-(CH_2)_n$-OH、=O、NH_2、$-(CH_2)_n$-CN、鹵素、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_n-C(=O)OH$、$-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_n$-4至10員雜環基及$-O-(CH_2)_n$-4至10員雜環基，其中該等環烷基及雜環基未經取代或經R^{10}取代；

R^7獨立地選自H、F、Cl及甲基；

R^9係H或C_{1-6}烷基;

R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基、$-(CH_2)_n-C_{3-6}$環烷基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基(未經取代或經R^{11}取代)、F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、$-C(=O)NR^{12}R^{12}$、$-C(=O)OR^{12}$、$Si(C_{1-4}烷基)_3$、$-(CH_2)_n-OR^{12}$、$-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$、$-S(=O)_pC_{1-6}$烷基、$-NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$烷基及$-S(=O)_pNR^{12}R^{12}$；

R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素、C_{1-5}烷基、$-(CH_2)_n$-OH、C_{3-6}環烷基及苯基；

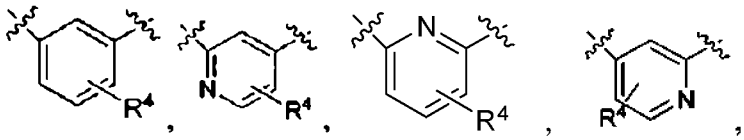
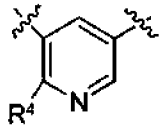
R^{12}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基及雜環基，或R^{12}及R^{12}與二者同時附接之氮原子一起形成未經取代或經C_{1-4}烷基取代之雜環；

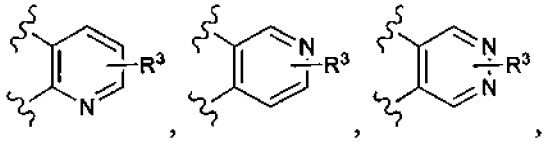
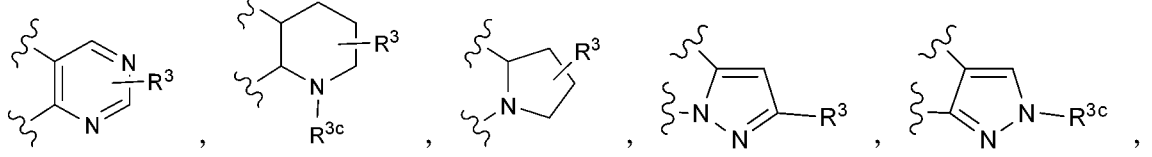
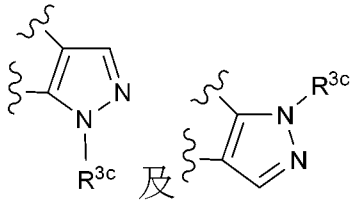
n在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數；且

p在每次出現時係獨立地選自0、1及2之整數。

【請求項6】

如請求項3之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

環A獨立地選自  ，及  ；

環B獨立地選自  ，  ，  及 ；

W獨立地選自CHR^{1a}、O、NH及N(C_{1-4}烷基)；

R^1獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

R^{1a}獨立地選自H、F、CH_3及羥基；

R^2獨立地選自H及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、F、CHF_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、CH_3、CN、$-(CH_2)_{0-2}$-OH、OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

R^{3c}獨立地選自H、CF_2H、CF_3、C_{1-4}烷基及CD_3；

R^4獨立地選自H及F；

R^{8c}獨立地選自H及Cl；

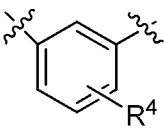
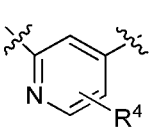
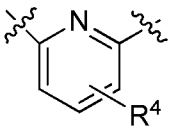
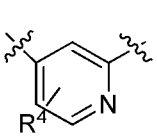
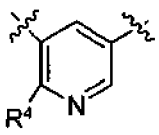
R^{10}獨立地選自H、C_{1-6}烷基(未經取代或經R^{11}取代)、芳基、$-(CH_2)_n$-C_{3-6}環烷基(未經取代或經R^{11}取代)、$-(CH_2)_n$-O-4至10員雜環基、F、Cl、Br、CN、$-C(=O)NR^{12}R^{12}$、$-Si(C_{1-4}$烷基$)_3$及$-(CH_2)_n$-OR^{12}；

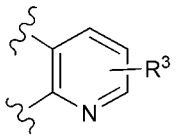
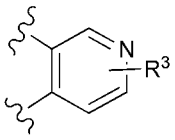
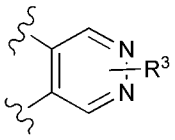
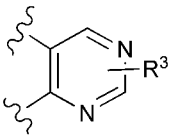
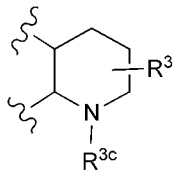
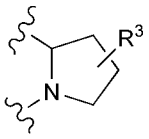
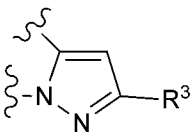
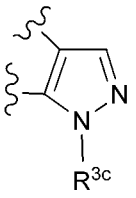
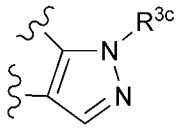
R^{11}在每次出現時獨立地選自H、鹵素及C_{1-5}烷基；且

n在每次出現時係獨立地選自0、1、2、3及4之整數。

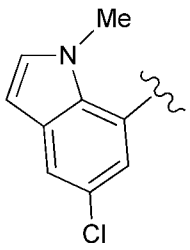
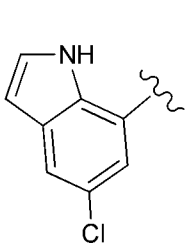
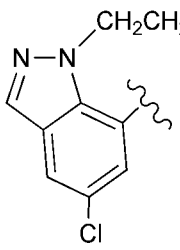
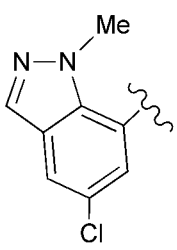
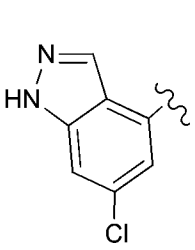
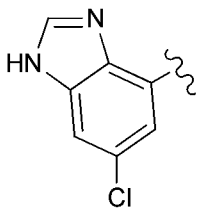
【請求項7】

如請求項2之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

環A獨立地選自  、  、  、  及  ；

環B獨立地選自  、  、  、  、  、  、  、 、  及  ；

G^1獨立地選自

 、  、  、  、  及  ；

W獨立地選自CHR^1、O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；

Y獨立地選自$-CH_2NH-$、$-NHC(=O)-$及$-C(=O)NH-$；

R^1及R^2獨立地選自H、F、C_{1-4}烷基及羥基；

R^3獨立地選自H、=O、F、CHF_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、CH_3、CN、$-(CH_2)_{0-2}-OH$、$-OC_{1-4}$烷基、$-C(=O)C_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_{0-1}-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2C_{1-4}$烷基及$-NHC(=O)OC_{1-4}$烷基；

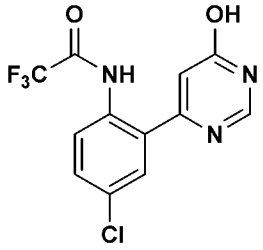
R^{3c}獨立地選自H、CF_2H、CF_3、C_{1-4}烷基及CD_3；

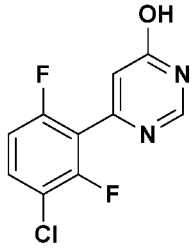
R^4獨立地選自H、F及C_{1-4}烷基；且

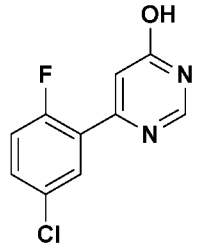
R^7係H。

【請求項8】

一種化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列之群：



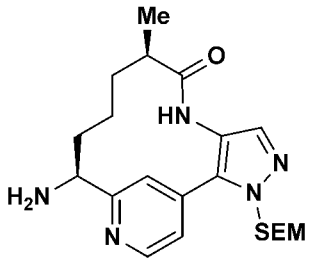
、


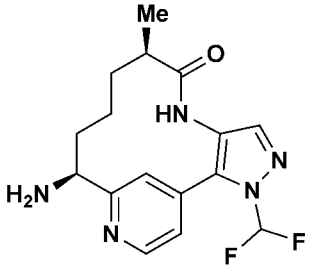
及


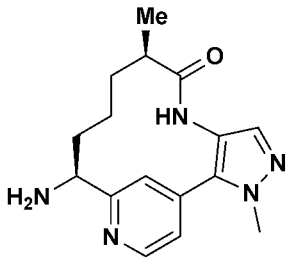
。

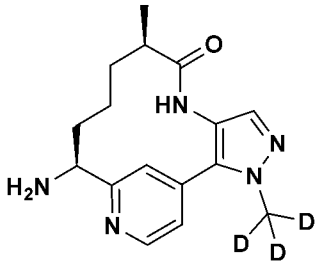
【請求項9】

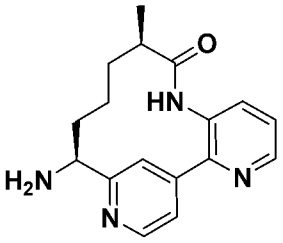
一種化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列之群：

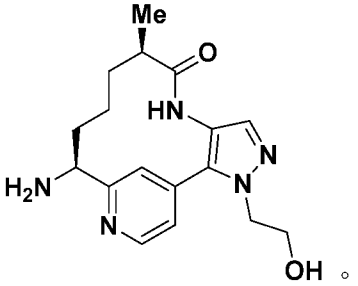


、


、


、


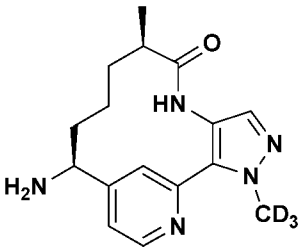
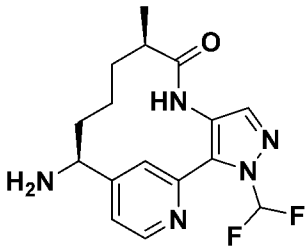
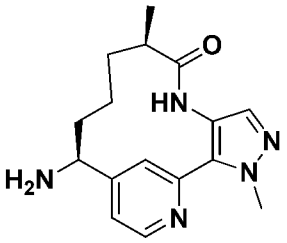
、


及


。

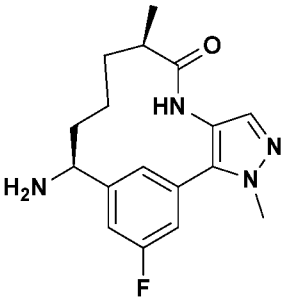
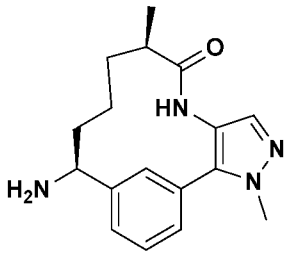
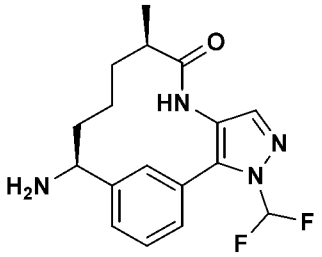
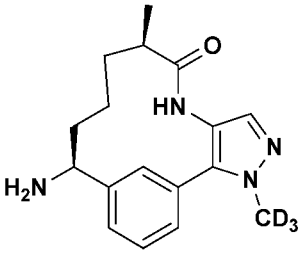
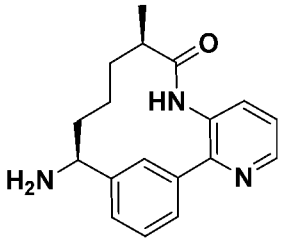
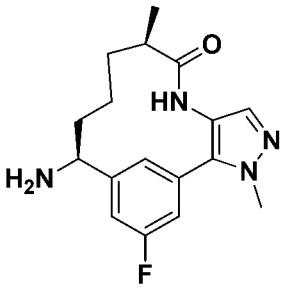
【請求項10】

一種化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列之群：


、  及  。

【請求項11】

一種化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列之群：


、 
、 
、 
、  及  。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至11中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【請求項13】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療及/或預防血栓栓塞性病症之醫藥品，其中該血栓栓塞性病症選自動脈心血管血栓栓塞性病症、

靜脈心血管血栓栓塞性病症、靜脈血栓形成及心臟腔室或周邊循環中之血栓栓塞性病症。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該血栓栓塞性病症選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房顫動、心肌梗塞、短暫性缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、深靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓形成、腦動脈血栓形成、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞及因其中將血液暴露於人造表面而促使血栓形成之醫療植入物、裝置或程序引起之血栓形成。

【請求項15】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療血栓栓塞性病症之醫藥品。